

Kronik B ve C Hepatitinde Karaciğer Dokusunda Lökotrien B4*

LEUKOTRIENE B4 İN LIVER TISSUE İN PATIENTS WITH CHRONIC B AND C HEPATITIS

Fulya GÜNŞAR*, Afıg HÜSEYİNOV**, Ulus Salih AKARCA***, Galip ERSÖZ*, F.KARAASLAN****, Yıldırım YÜZER*****, Yücel BATUR*****

* Uz.Dr.Fgc Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
** Prof.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
*** Doç.Dr.Kgc Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
**** Uz.Dr.SSK. Tepecik Hastanesi Doku Tiplencirme Laboratuvarı,
***** Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD,
***** Prof.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İZMİR

Özet

Hücre membran fosfolipitlerinin içerdiği araşidonik asitten lipooksijenaz enzimi ile türeyen lökotrienler (LT), inflamasyon reaksiyonunun tüm evrelerinde etkili olan mediatörlerdir. Bunlar arasında LT_{B4} kemo-taktik aktiviteye sahip, inflamatuvar olaylardaki en önemli mediatörlerdendir. Bu çalışmada kronik hepatit B (KHB) li (19) ve kronik hepatit C (KHC) li (9) hastanın karaciğer dokusunda LT_{B4} düzeyleri araştırıldı.

Karaciğer dokusunda LT_{B4} düzeyleri KHB'de 553 ± 131 , KHC'de 382 ± 22 pg/ing/protein olarak bulundu ($p < 0.05$). Her iki değer de karaciğer hastalığı olmayan kontrol grubunda bulunan 75 ± 7 değerine göre anlamlı olarak yüksekti. Kronik karaciğer hastalıklarında artmış olan karaciğer LT_{B4} düzeyinden karaciğerde artan ilihiabi hücreler veya artmış Kupffer hücresi aktivasyonu sorumlu olabilir. KHB hastalarında KHC'li hastalardan daha yüksek değerlere rastlanması muhtemelen iki hastalığın immunopatolojisinin farklı olmasından kaynaklanabilir. LT_{B4}'ün kronik hepatit fizyopatolojisindeki rolünün aydınlatılması için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Kronik hepatit C, Lökotrien B4

T Klin Gastroenterohepatoloji 1997, 8:19-24

Geliş Tarihi: 04.03.1997

Yazışma Adresi: Dr.Fulya GÜNŞAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD,
35100 Bornova, İZMİR

* 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi'nde (8-13 Ekim 1996, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8

Summary

Leukotrienes (LT) derived from arachidonic acid by lipoxygenase enzyme are effective mediators of every stage of inflammation. LT_{B4} has chemotactic activity and seems to be one of the most important mediator of inflammatory reactions. In this study, LT_{B4} levels in liver tissue were investigated in patients with chronic hepatitis B (CHB) (19) and chronic hepatitis C (CHC) (9) infections.

LT_{B4} levels were 553 ± 131 and 382 ± 22 pg/mg/protein in patients with CHB and CHC respectively ($p < 0.05$). These values were found to be significantly higher than that in control patients (75 ± 7). Elevated LT_{B4} levels in chronic hepatitis may be due to accumulation of inflammatory cells in the liver or increased activation of Kupffer cells. The difference between the values in CHB and CHC is probably the result of the different immunopathologic processes in CHB and CHC infection. The pathophysiologic role of LT_{B4} in chronic viral hepatitis needs to be explained with further studies.

Key Words: Chronic hepatitis B, Chronic hepatitis C, Leukotriene B4

T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8:19-24

Lökotrienler (LT) hücre sitoplazma membranında araşidonik asitten lipooksijenaz enzimi ile oluşan, hücre ve dokularda depolanmayan, immunolojik olan veya olmayan uyarımlar sonunda sentezlenen otokoid maddelerdir.

LT'ler; nötrofil, monosit, makrofaj, mast hücresi, eozinofil, trombosit, lenfosit, Kupffer

hücre, glomerül hücre, mide epitel hücre ve damar endotelinden salınırlar (1,2). Araşidonik asitten lipooksijenaz enzimi ile oluşan LTA₄'ten LTB₄ veya LTC₄ oluşabilir. LTC₄ yolunda sonraki basamaklarda LTD₄ ve LTE₄ meydana gelir. LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ peptid grubu içerir ve peptido (sisteinilj-lökotrienler olarak adlandırılırlar (1,3). LTB₄ güçlü kemotaktik bir maddedir ve nötrofillerin aktivasyonuna yol açarak inflamasyonda rol oynar. Nötrofiller üzerinde LTB₄'ün etkisi iyi araştırılmış ve bu hücrelerde membrana bağlı kalsiyumun hızlı salınımı, kemotaksis, kemokinezis, agregasyon, adherans, kalsiyum ve sodyum iyonlarının geçişinin stümlasyonu, süperoksid anyon üretimi, lizozomal enzimlerin artmış şahmını ve hücre içi siklik adozin monofosfat (cAMP) artması gibi etkileri olduğu bulunmuştur (1,2). LTB₄ karaciğerde Kupffer hücre, mast hücre, hepatositler tarafından sentezlenir. Patolojik koşullarda ise karaciğeri infiltr eden inflamatuvar hücreler de LTB₄ sentezler (1,2,4).

LTB₄ nötrofiller dışında diğer immün sistem elemanları üzerinde de etkiye sahiptir. Naturel killer hücrelerin ve B lenfositlerin aktivitesini stümüle eder. Genellikle insan mononükleer lökositlerinde supresör fonksiyonu artırır. T4 hücre proliferasyonunu baskılamasına rağmen, T8 hücrelerinin proliferasyonunu uyarır (1,4).

Literatürde lökotrienlerin akut ve fulminan hepatitlerin patogeneğinde rol oynadığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (5-9). Lipopolisakkaritler ile oluşturulmuş deneysel hepatit modellerinde LT reseptör antagonistleri ve LT sentez inhibitörleri kullanılarak fulminan hepatit engellenmiştir (1,5,8). Fulminan hepatit modellerinde araşidonat lipooksijenaz ve siklooksijenaz inhibitörü BW 755C ve araşidonat serbestleşmesini engelleyen deksametazon ile karaciğer harabiyetinin engellenmesi LTlerin fulminan hepatit patogeneğinde etkili olduğunu düşündürmektedir (1).

Akut hepatit modellerinde deneysel çalışmalar olmakla birlikte insanda kronik hepatitlerin gelişimi ve patolojik sürecin devamında LT'lerin etkisi pek araştırılmamıştır. Konuya açıklık kazandırmak amacı ile geniş kapsamlı bir çalışma planladık. Kronik B ve C hepatitinde oluşan karaciğer hasarında etkili olabilecek LT'lerin rolü açısından karaciğer dokusunda LTB₄ düzeyini tayin ederek yapılan bu çalışmada elde edilen ilk sonuçlar sunul-

maktadır.

Materyel

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde karaciğer fonksiyon testleri, viral hepatit göstergeleri ile kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) tanısı düşünülerek tam amacı ile karaciğer biyopsisi yapılan hastalar alınmıştır. Aspirasyon iğneleri (Hepafix 1.4 veya 1.6) ile alınan karaciğer biyopsileri EÜTF Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilerek KHB ve KHC tanısı alan 28 hastanın karaciğer biyopsi örneklerinde LTB₄ çalışılmıştır. KHB'li hastaların yaş ortalaması 35.5±9.6 (14E, 5K) ve KHC'li hastaların yaş ortalaması 49.5±12.1 (5E, 4K) idi. Normal karaciğer dokusu ile karaciğer fonksiyon testleri normal ve hepatit göstergeleri negatif olan 7 olguda EÜTF Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda üst batin operasyonları sırasında alınmıştır.

Metod

Alman karaciğer biyopsileri Henks solüsyonu içine alınarak -70°C'da saklanmış ve örnekler toplu olarak çalışılmıştır.

Karaciğer biyopsi örnekleri ultrasonik homojenizatörde 24500 devir/dk'da 1 ("de 3 dakika homojenize edilerek protein tayini yapılmıştır. Homojenat 6000 rpm devirde 10 dakika +4»C'de soğuk santrifüjde çevrilmiş ve supernatant alınmıştır. Supernatanttan 100 ul alınarak total protein ölçümü Louri yöntemi ile yapılmıştır. Homojenat üzerine 1 N HCL eklenerek pH 3.4'e ayarlanmış ve asidifiye olmuş supernatanttan LTB₄, solid faz (sıvı-katı) ekstraksiyon yöntemi ile ayrıştırılmıştır.

LTB₄ Ayrıştırılması: Bu amaçla önceden 10 ml metanol ve 10 ml deiyonize olmuş su geçirilerek aktive olmuş Maxi-Clean C18 600 mg (Althiech USA) ekstraksiyon kartruj kolonları kullanılmıştır. Supernatant 1 ml/dk hızla aktive olmuş kolondan geçirilmiş sonra kolon 2 kez 5 ml deiyonize su ile yıkanarak element atılmıştır. LTB₄ kolondan 5 ml metanol ile elde edilmiş ve 0.22 mikronluk membran filtresinden (Millcx Althiech) geçirilerek evaporatör tüpüne toplanmıştır. Bu tüpler Vaccum Speed Evaporatörde (Het o-1, Denmark) likit azot altında ve kuru örnekler 20 (il acetonitril: metanol: su: asetik asit karışımında çözülerek -70°C tutulmuştur.

LTB4'in Yüksek Performanslı Likit Kromatografi (HPLC) Yöntemi ile Arıtılması:

LTB4 diğer polar lipitler ve sistcinil LT'den HPLC yöntemi ile arıtılmaktadır. Bu amaçla Waters 625 LC sistemi kullanılmıştır. Sistem çok dağıtımli pompa sistemi. UV'de detektör otosample ve sistem kontrollerden oluşmaktadır. LTB4 ayrışımı Ultraspher ODSC18 (250x2.0 mmID) analitik kolonda (Althicli USA) acetonitril: metanol: su: asetik asit (300:420:100:0.8) 0.22 ml/dk akım hızında, 280 nm UV dalga boyunda yapılmıştır. LTB4'ün ayrışım zamanı sentetik LTB4 standartı (Sigma. St Louis MO.USA) kullanılarak 28 dakika olarak saptanmıştır. Detektör çıkışından 27-29 dakikalar arası element toplanmış ve vakum speed evaporatörde tekrar kurutulmuştur. Kurutulmuş örnekten LTB4'ün kantitatif ölçümü spesifik RIA yöntemi ile yapılmıştır. Bu amaçla LTB4 (3H) assay sistem (TRK-940. Amersham Life Science UK) kullanılmıştır.

Ölçüm için işlemler kit instrüksiyonu yapılarak her örnek duplikatta çalışılmıştır. Ölçümler TRI-Carb-1600 TR, Packoid Coliquid-beta-scintillation analyser sisteminde yapılmıştır. LTB4 miktarları yapılan standart kalibrasyon çizelgesine göre hesaplanarak birimi pikogram/mg karaciğer doku proteini olarak verilmiştir. Sistemin LTB4 için cross reaktivitesi %100 olarak verilmiştir. 10 kişiden alınan homojenat supematantma 0.1 ml 0.01 Ci LTB4 (3H) eklenerek ve HPLC purifikasyon yöntemlerinin geri kazanımı hesaplanmış ve %89.6±4.8 olarak saptanmıştır.

Ayrıca karaciğer biyopsilerindeki Knodell skoru ve ALT düzeylerinin ve LTB4 düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

İstatistiksel olarak multiple regresyon analizi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar

KHB'li olguların, LTB4 düzeyleri, yaşları, Knodell skorları, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

KHC'li olguların yaşları, Knodell skorları, ALT ve LTB4 düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

KHB'li, KHC'li ve normal 7 olgudaki, Knodell skoru, ALT ve LTB4 düzeylerinin ortalaması Tablo 3'de izlenmektedir. KHB ve KHC'de normallerden belirgin olarak yüksek LTB4 düzeyi

Tablo 1. KHB enfeksiyonunda hastaların yaşı, Knodell Skoru ve LTB4 düzeyleri

| İsim | Yaş | ALT (U/dl) | Knodell Skoru | LTB4 (pg/mg/protein) |
|--------|-----|------------|---------------|----------------------|
| 1. HF | 43 | 27 | 12 | 505 |
| 2. MÇ | 49 | 396 | 14 | 725 |
| 3. ŞG | 36 | 81 | 10 | 497 |
| 4. AK | 35 | 76 | 8 | 381 |
| 5. NS | 42 | 55 | 13 | 475 |
| 6. AU | 36 | 70 | 10 | 518 |
| 7. EA | 33 | 32 | 9 | 544 |
| 8. HE | 47 | 66 | 10 | 683 |
| 9. MK | 38 | 39 | 10 | 692 |
| 10. MD | 22 | 116 | 12 | 671 |
| 11. GK | 43 | 13 | 10 | 596 |
| 12. BY | 32 | 24 | 12 | 708 |
| 13. KP | 42 | 19 | 10 | 375 |
| 14. ÖÖ | 16 | 116 | 12 | 670 |
| 15. MM | 46 | 65 | 13 | 466 |
| 16. İE | 35 | 70 | 12 | 727 |
| 17. ME | 24 | 55 | 10 | 475 |
| 18. İB | 32 | 44 | 13 | 500 |
| 19. MÖ | 25 | 76 | 8 | 362 |

Tablo 2. KHC enfeksiyonunda hastaların yaşı, Knodell Skoru ve LTB4 düzeyleri

| İsim | Yaş | ALT (Ü/dl) | Knodell Skoru | LTB4 (pg/mg/protein) |
|------|-----|------------|---------------|----------------------|
| FÖ | 62 | 117 | 8 | 350 |
| RÖ | 37 | 50 | 9 | 142 |
| SA | 63 | 14 | 10 | 361 |
| HY | 41 | 37 | 11 | 514 |
| GM | 54 | 35 | 10 | 416 |
| MD | 31 | 34 | 14 | 766 |
| KE | 48 | 60 | 10 | 500 |
| AB | 59 | 52 | 12 | 150 |
| NG | 49 | 15 | 6 | 338 |

saptanmıştır (p<0.05). KHB'de KHC'ye göre LTB4 düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). Knodell skoru ve ALT düzeyleri arasında KHB ve KHC'de fark saptanmamış ve

Tablo 3. KHB ve KHC de genel sonuçların ortalaması

| | Sayı | Knodell | | LTB4 |
|---------|------|---------|-------|-----------------|
| | | Skoru | ALT | (pg/mg/protein) |
| KHB | 19 | 11±2 | 77±13 | 553±131* |
| KHC | 9 | 10±3 | 65±15 | 382±22* |
| Kontrol | 7 | | 16±8 | 75±7* |

*: $p<0.05$

Knodell skoru, ALT düzeyleri ile LTB4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tartışma

Bu çalışmada karaciğer dokusunda ölçülen LTB4 düzeyi kronik B ve kronik C hepatitli vakalarda karaciğer hastalığı olmayan kontrol vakalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda artmış lökotrienin kaynağı, bu artışın nedeni ve LTB4'ün kronik hepatit fizyolojisinde rolü olup olmadığı irdelenmelidir.

LTB4 vücutta başlıca nötrofiller, mast hücreleri, monosit makrofaj sistemi hücreleri ve az miktarda B lenfositlerde sentez edilmektedir (1,2,4,10). Diğer çeşitli hücrelerin LTB4 sentez ettiğine dair veriler genellikle tartışmalıdır. Karaciğer içerisinde LTB4 sentezi yapabilecek hücre kaynakları, makrofaj sisteminin elemanı olan Kupffer hücreleri, mast hücreleri ve özellikle inflamasyonlarda karaciğerde toplanmış olan diğer inflamatuvar hücrelerdir (4,10,11). Hepatositlerin de LTB4 sentez ettiğine dair yayınlar vardır. Nötrofillerin ve monosit-makrofaj sistemi hücrelerinin çeşitli lipopolisakkarid veya Ca-ionofor gibi stimuluslarla LTB4 sentezini artırdığı gösterilmiştir. Hepatositlerin hangi şartlara artmış LTB4 sentezi ile cevap verdiği bilinmemektedir (2,11).

Öte yandan kronik viral hepatitlerin fizyopatolojisi ise tam olarak anlaşılmamıştır. Bunda özellikle virüsün türe spesifik olması ve hayvan çalışmalarının çok sınırlı olması ve doku kültürlerinde virüsün üretilmemesinin rolü vardır. Ancak son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar kronik HBV enfeksiyonunun fizyopatolojisine büyük ölçüde ışık tutmuştur (12,13). Özellikle Chisari ve arkadaşlarının yaptığı transgenik fare çalışmaları kronik B

hepatitinin oluş mekanizmaları konusunda yeni görüşlerin gelişmesine neden olmuştur (12). Ancak kronik HCV enfeksiyonunun fizyopatolojisi HBV enfeksiyonuna göre çok daha karanlıktır. Kronik HCV enfeksiyonunda da benzer fizyopatolojik mekanizmaların rol oynaması olasıdır (13,14).

Bugünkü bilgilerimize göre hem HBV'nin hem de HCV'nin sitopatik viruslar olmadığı kabul edilmektedir. HBV'nin karaciğerde yaptığı hasar, enfekte hepatositlerin yüzeyinde sunulan antijenlere karşı oluşmuş sitotoksik T hücresi (STH) cevabı ile olmaktadır. STH, hepatositin yüzeyindeki virüsa ait core, e antijeni veya yüzey antijenlerini MHC Class-I antijenleri ile birlikte tanımakta ve aktive olmaktadır. Önceleri STH'nin doğrudan doğruya salgıladıkları sitokinlerle hücrede harabiyet yaptığı kabul edilmekteydi. Bugün için STH'nin salgıladıkları sitokinlerin daha çok hepatositlerde apoptozise yol açtığı, ancak esas inflamasyonun ve hepatosit harabiyetinin STH tarafından ortama çağrılan nonspesifik inflamatuvar efektör hücreler, yani monosit-makrofaj hücreleri tarafından yapıldığı anlaşılmaktadır (12). Bu durumda kronik hepatit seyri esnasında karaciğerde toplanan histopatolojide de gördüğümüz inflamatuvar hücreler muhtemelen karaciğerdeki LTB4'ün en önemli kaynağını teşkil etmektedirler. Kronik inflamasyon esnasında arttığı bilinen Kupffer hücre aktivasyonunun karaciğer dokusunda artmış olarak bulduğumuz LTB4 düzeyine neden olması olasıdır.

Çalışmamızda, karaciğerdeki inflamasyon göstergesi olan Knodell skoru ile LTB4 düzeyleri arasında ilişki bulunmaması inflamatuvar hücrelerin LTB4 düzeyindeki olası etkisi konusunda şüphe uyandırmamalıdır. Bu skorlama ile sadece inflamasyon değil, hücre nekrozu, fibrozis gibi parametreler de ölçülmektedir. Sadece bu skor ile inflamasyonun ve mediatörlerinin değerlendirilemeyeceği de açıktır.

Kronik B ve C enfeksiyonlarında karaciğer dokusunda artan LTB4 düzeyinden azalmış metabolizması da sorumlu olabilir mi? Özellikle sisteinil lökotricinlerin karaciğerde metabolize edildiği ve safra ile itrah edildiği bilinmesine rağmen LTB4 için bu tür bir itrah mekanizması halen gösterilmemiştir (1,4,15). Ancak hepatositlerde LTB4 metabolizmasından sorumlu olan LTB4 hidrosilaz enziminin mikrozomal fraksiyonda varlığı saptan-

itiştir. Sıçan modelinde sirotik karaciğerden alınan hepatositlerde diğer LT1cr gibi LTB4 metabolizmasında da bozukluk olduğu belirtilmektedir (16). Kronik viral hepatitlerde de karaciğerde bir ölçüde hepatosit kitlesinde kayıp ve metabolik değişiklikler olduğuna göre LTB4 metabolizmasında azalmanın da artmış LTB4 düzeyinden sorumlu olabileceği düşünülebilir.

Kaynağı ne olursa olsun kronik B ve C hastalarında karaciğer dokusunda artmış olan LTB4'ün acaba hastalığın fizyopatolojisinde rolü var mıdır?

LTB4'ün bilinen başlıca etkileri nötrofiller üzerine olan etkileridir. LTB4, nötrofillerin kemotaksisim sağlayan en kuvvetli ajanlardan birisidir. Ayrıca nötrofillerin damar endoteline adezyonunu sağladığı, muhtemelen nötrofillerin aktivasyonu aracılığı ile vazodilatasyona neden olduğu bilinmektedir (1,2,11). Bu nedenle nötrofillerin rol oynadığı inflamasyonlarda ve akut inflamatuvar olaylarda LTB4'ün rolü tartışmalıdır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında, kistik fibroziste, *adult respiratory distress* sendromunda, romatoid artritte, ilgili organlarda nötrofil infiltrasyonu ve bununla paralel olarak artmış LTB4 düzeyleri gösterilmişti (2,11). Psöriaziste LTB4'ün keratinosit proliferasyonunu uyardığı da iddia edilmektedir. Bu hastalıklarda LTB4 sentezini inhibe eden maddelerin kullanılması ile inflamasyonun azalması LTB4'ün hastalıkların fizyopatolojisinde rolü olduğunu telkin etmektedir (2,11).

LTB4 sadece nötrofil fonksiyonlarında değil ayrıca pekçok immün olayda rol oynadığı bilinmektedir. LTB4'ün spesifik olarak lenfositler üzerindeki etkileri konusunda bir fikir birliği yoktur. Farklı çalışma modellerinde farklı sonuçlar alınabilmekte, bazen de elde edilen sonuçlar başka araştırmacılar tarafından doğrulanmamaktadır (4,10,11). Bugün için LTB4'ün naturel killer hücrelerin aktivasyonunu artırdığı kabul edilmektedir (4). Ayrıca ortamda monositlerin varlığında CD8 T hücre aktivasyonunu da artırabilmekte, genellikle CD4 T helper (Th) aktivasyonu da yapabildiği ancak mikst kültürlerde bu etkisinin diğer sitokinler ve T supresör hücrelerce maskelendiği iddia edilmektedir (10,11). Mesela izole olarak LTB4 B hücrelerinde immunoglobulin (Ig) sentezini artırırken genel uygulamada perdelik kanda Ig düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır (4). Lenfositler üzerinde

LTB4 reseptörleri gösterilmiş olmasına rağmen bahis konusu etkileri daha çok indirekt etkilerdir. Monositlerden salınan interferon gama (İFN- γ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-a) gibi sitokinler LTB4'ün lenfositler üzerindeki etkilerini belirler (4,10,11).

LTB4'ün karaciğer hastalıklarındaki rolü yukarıda sayılan hastalıklardakinin aksine tam olarak bilinmemektedir. Fare modellerinde oluşturulmuş akut hepatitin LTB4 sentezini inhibe eden BW 755 C ile önlenmesi veya şiddetinin azaltılması akut hepatitte LTB4'ün rolü olabileceğini düşündürmektedir (1). Ancak etkisinin hangi yolla olduğu açıklığa kavuşmamıştır.

Kronik viral hepatitte hastalığın oluşmasında LTB4'ün katkısını söyleyebilmek için benzeri inhibisyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Elimizdeki veriler ile LTB4'ün kronik viral hepatitlerin fizyopatolojisinde bir rolü olup olmadığını söylememiz veya LTB4'ün sadece artmış inflamasyonun doğal sonucu olduğunu iddia etmemiz mümkün değildir. Ancak bazı bilmen gerçeklerin burada söz konusu edilmesinde yarar vardır. Kronik HBV enfeksiyonunda HBV antijenlerine karşı Th hücre cevabında azalma vardır. Deneysel modellerde immüno-supresif kullanıldığında, interleokin-2 (IL-2) sentezi bozulduğunda hastalık kronikleşme eğilimi göstermektedir (12). Bu durumda LTB4'ün muhtemelen Th hücre aktivasyonunu azaltmasının kronikleşme sürecine etkisi olabilir. Bunun yanında LTB4'ün CD8+ hücre faaliyetini artırdığından yukarıda bahsedilmişti. Genellikle çalışılan hücre grubu CD8+ T supresör hücreleridir, diğer CD8+ hücre grubu olan STH üzerine LTB4'ün etkisi söz konusu edilmemiştir. Eğer LTB4 bu grup hücreler üzerinde de aktive edici tesire sahip ise kronik viral hepatit fizyopatolojisinde önemli bir rol üstleniyor olabilir. Daha önce belirtildiği gibi viral hepatitte karaciğer hasarını yürüten başlıca hücre STHTeridir (12). STH aktivasyonu daima karaciğerdeki inflamasyonun artmasına, viral serokonversiyona ve hatta virüsün eliminasyonuna yol açmaktadır (12,14).

Bugün için kronik HBV enfeksiyonunda enfekte hepatositlerin doğrudan tahribi veya apoptozisi yanında hepatositlerin içinde yer alan virüsün replikasyonunun, viral antijenlerin sentezinin de bozulabildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda STH veya onların aracılığı ile aktive olan aksesuar hücrelerin salgıladıkları İFN- γ ve TNF-a'nın bu tür

etkileri olduğu saptanmıştır (12). Bu mekanizma hepatosit ölümü olmaksızın viral temizlenmenin sağlanabileceğini göstermektedir. LTB4'ün monosit-makrofaj hücrelerinden IFN- γ , TNF- α , IL-2 ve IL-1 salgılattığı da bilinmektedir (4,10,11). Bu etkisi ile LTB4 kronik hepatitte olması arzulanan viral klirenste rol oynayabilir.

Çalışmada elde edilen ilginç bir sonuç ise kronik B hepatitli hastalarda kronik C hepatitli olanlara göre daha yüksek karaciğer LTB4 düzeyleri bulunmasıdır. Her iki gruptaki hastaların karaciğerde histolojik aktivite indeksleri ve ALT düzeyleri birbiriyle kıyaslanabilir olmasına rağmen böylesine bir farklılık olması dikkat çekicidir. Her iki enfeksiyonun da karaciğerde yaptığı hasarın mekanizmasının birbirine benzer olduğu iddia edilmekle beraber HBV ve HCV enfeksiyonları arasında bazı belirgin davranış farklılıkları vardır. HCV enfeksiyonunun daha yüksek oranda kronikleşmesi, hastalığın tedaviye kronik B hepatitine nazaran daha az cevap vermesi, cinsiyet teminindeki farklılıklar, kronik HCV enfeksiyonunda ekstrahepatik belirtilerin ve immünolojik olayların daha fazla görülmesi gerçekte iki enfeksiyon arasında çok ciddi fizyopatolojik farklılıklar olduğunu göstermektedir (12-14). İki hastalık grubunda farklı düzeylerde LTB4 saptanması muhtemelen fizyopatolojik davranışın farklılığından kaynaklanabilir. LTB4 düzeyindeki artma, inflamasyonun aktivasyonunda bir sonuç olarak düşünülürse kronik B hepatitinde daha aktif bir inflamasyonun söz konusu olabileceği söylenebilir. Artmış inflamasyon kronik hepatitlerin tedaviye iyi cevap vereceğini gösteren kriterlerden biridir. Kronik B hepatitinin interferon tedavisine daha iyi cevap vermesinde bu faktörün rolü olabilir.

Görüldüğü gibi LTB4'ün kronik hepatitlerin fizyopatolojisindeki olası etkileri birer spekülasyondan öteye gitmemektedir. Bu konunun daha ileride yapılacak hayvan modelleri ve LTB4 sentez ve aktivasyon inhibitörleri ile yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile aydınlığa kavuşabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Keppler D, Hagman W, Rapp S. The relation of leukotrienes to liver injury. *Hepatology* 1985; 5:883-91.
2. William R, Henderson J. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121:684-97.
3. Wettstein M, Noe B, Haussinger D. Metabolism of cysteinyl leukotrienes in the perfused rat liver: The influence of endotoxin pretreatment and the cellular hydration state. *Hepatology* 1995; 22:235-40.
4. Claesson HE, Ödländer B, Jakobsson PJ. Leukotriene B4 in the immune system. *Int J Inflamm Pharmacol* 1992; 14:441-9.
5. Hagmann W, Steffan A M, Kim A. Leukotrienes as mediators in Frog virus 3-Induced hepatitis in rats. *Hepatology* 1987; 7:732-6.
6. Nanji AA, Khettry U, Sadzadeh SM. Severity of liver injury in experimental alcoholic liver disease. *American Journal of Pathology* 1993; 142:367-73.
7. Uemura M, Bucholz U, Kojima H. Cysteinyl leukotrienes in the urine of patients with liver diseases. *Hepatology* 1994; 20:804-12.
8. Alric L, Combis JM, Pinelli E. Involvement of calcium and protein kinase C in macrophage leukotriene release during an experimental cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 104:869A.
9. Liu P, Kawada N, Mizoguchi Y. Arachidonate metabolism in D galactosamine or carbon tetrachloride induced acute and chronic liver injuries in rats. *Gastroenterol JPN* 1992; 27:624-31.
10. Pleszczynski MR. Leukotriene B4 in T-cell activation. In: Lewis A, ed. *New York: Advances in Inflammation Research*, 1988:91-9.
11. Ford-Hutchinson AW. Leukotriene B4 in inflammation. *Immunology* 1990; 10:1-12.
12. Chisari FV. Hepatitis B virus transgenic mice: Insights into the virus and the disease. *Hepatology* 1995; 22:13-25.
13. Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic B infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. *Viral Hepatitis*. Bath Press Great Britain. 1993:185-206.
14. Booth JCL, Thomas HC. Pathogenesis of chronic hepatitis C and associated clinical manifestations. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1996; 10:257-71.
15. Richter L, Flesselbarth N, Eitner K. Increased biliary secretion of cysteinyl-leukotrienes in human bile duct obstruction. *J Hepatol* 1996; 25:725-32.
16. Dargel R. Metabolism of leukotrienes is impaired in hepatocytes from rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1995; 53:309-14.