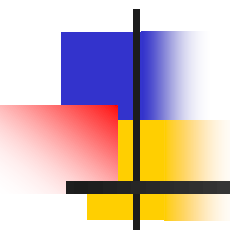
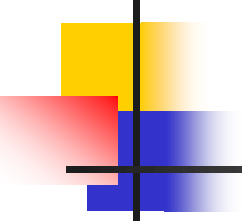
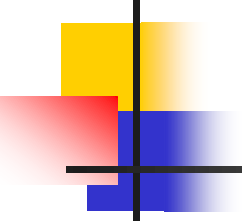


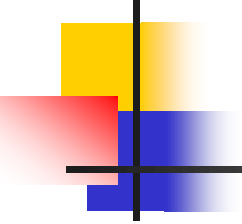
Koinfekte hastalarda karaciğer biyopsisi nasıl değerlendirilmelidir?

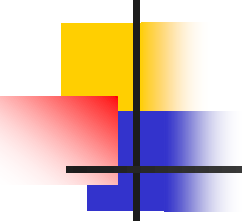


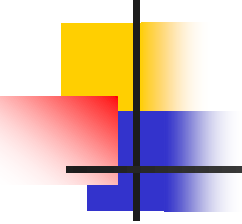
Dr. Tahir E. PATIROĞLU
ERÜ Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
KAYSERİ

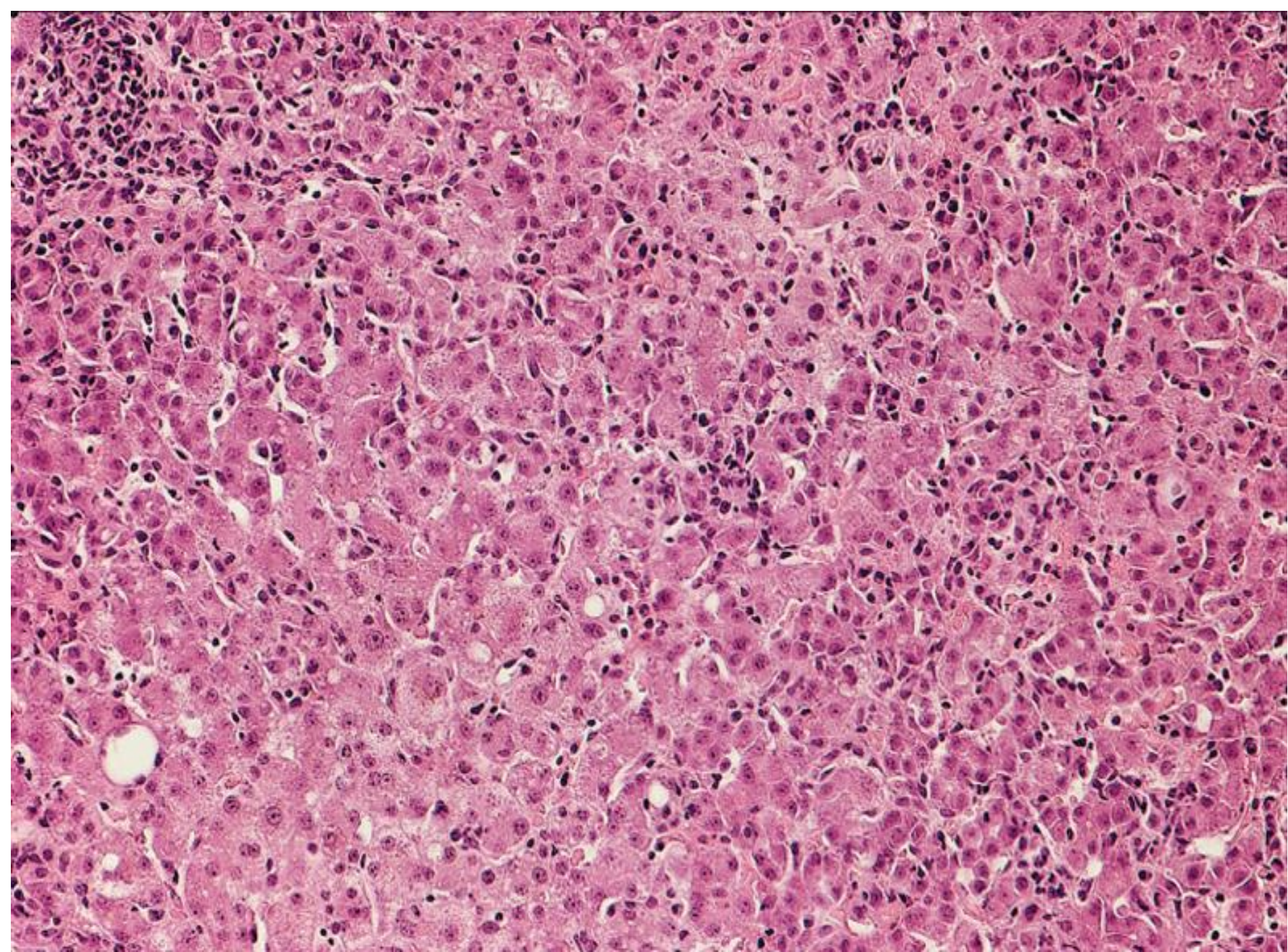
- 
-
- Viral hepatit hepatotropik viruslara - A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (delta), E (HEV), ve F (HFV)- bağlı hepatosit nekrozu ve iltihap ile belirlenen, karakteristik klinik ve morfolojik bulgulara neden olan hastalık grubudur.
 - Değişik ilaç ve toksik maddeler de klinik ve histolojik olarak viral hepatitle karışan tablo yapabilir.

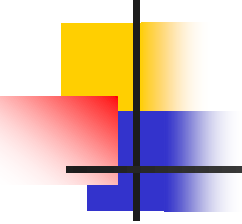
- 
-
- Viral hepatit klinik bulgularına bağlı olarak akut ve kronik şekillere ayrılır.

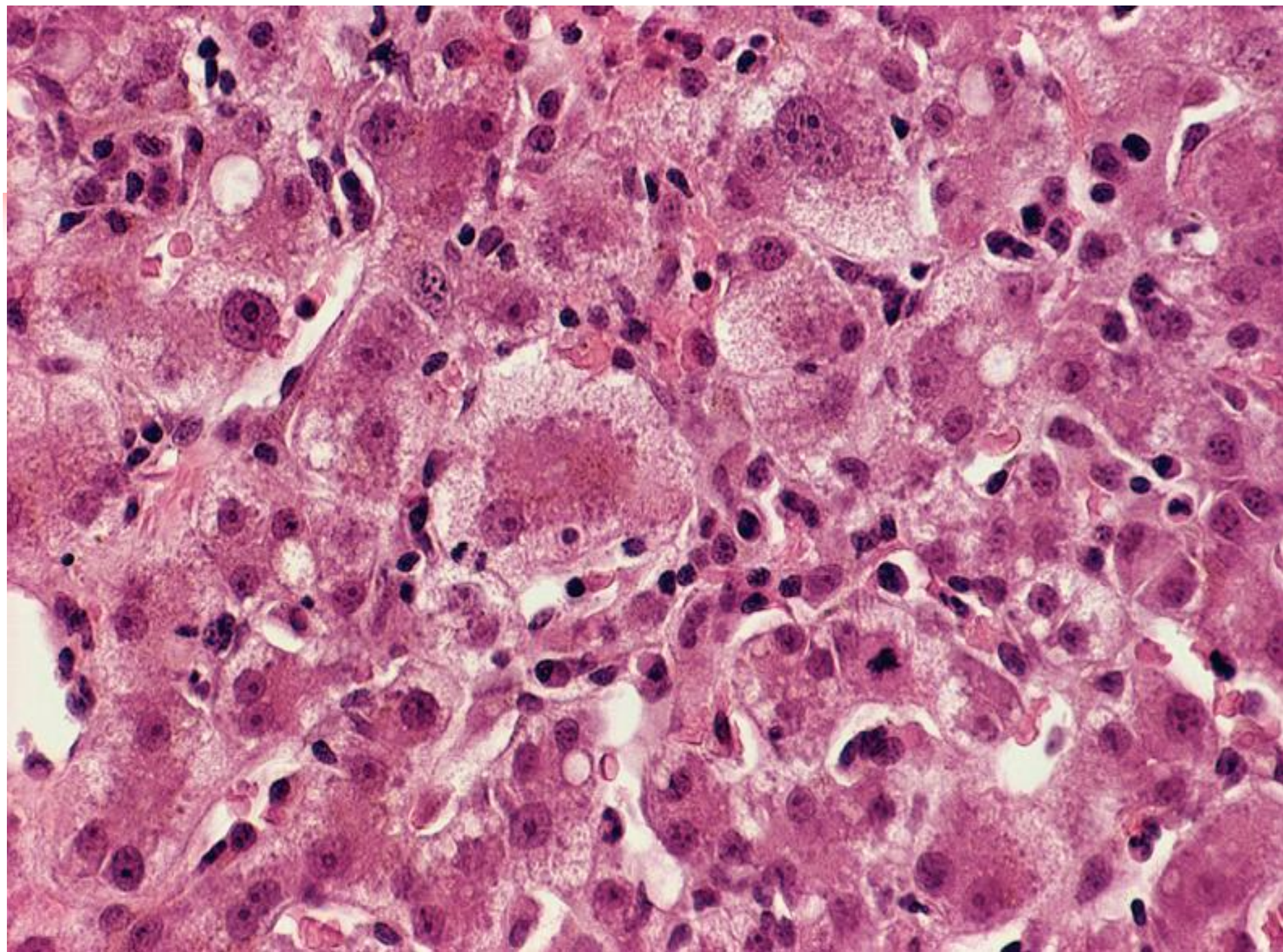
- 
-
- **Akut viral hepatit (AVH)**, genellikle noninvaziv serolojik testlerle tanıaldığından, nadiren biyopsi gerektirir.
 - Karaciğer enzim ve virus seviyeleri, her zaman hastalık şiddeti ile uyumlu değildir ve karaciğer biyopsisi hepatit değerlendirmesinde gerekli olmaktadır.

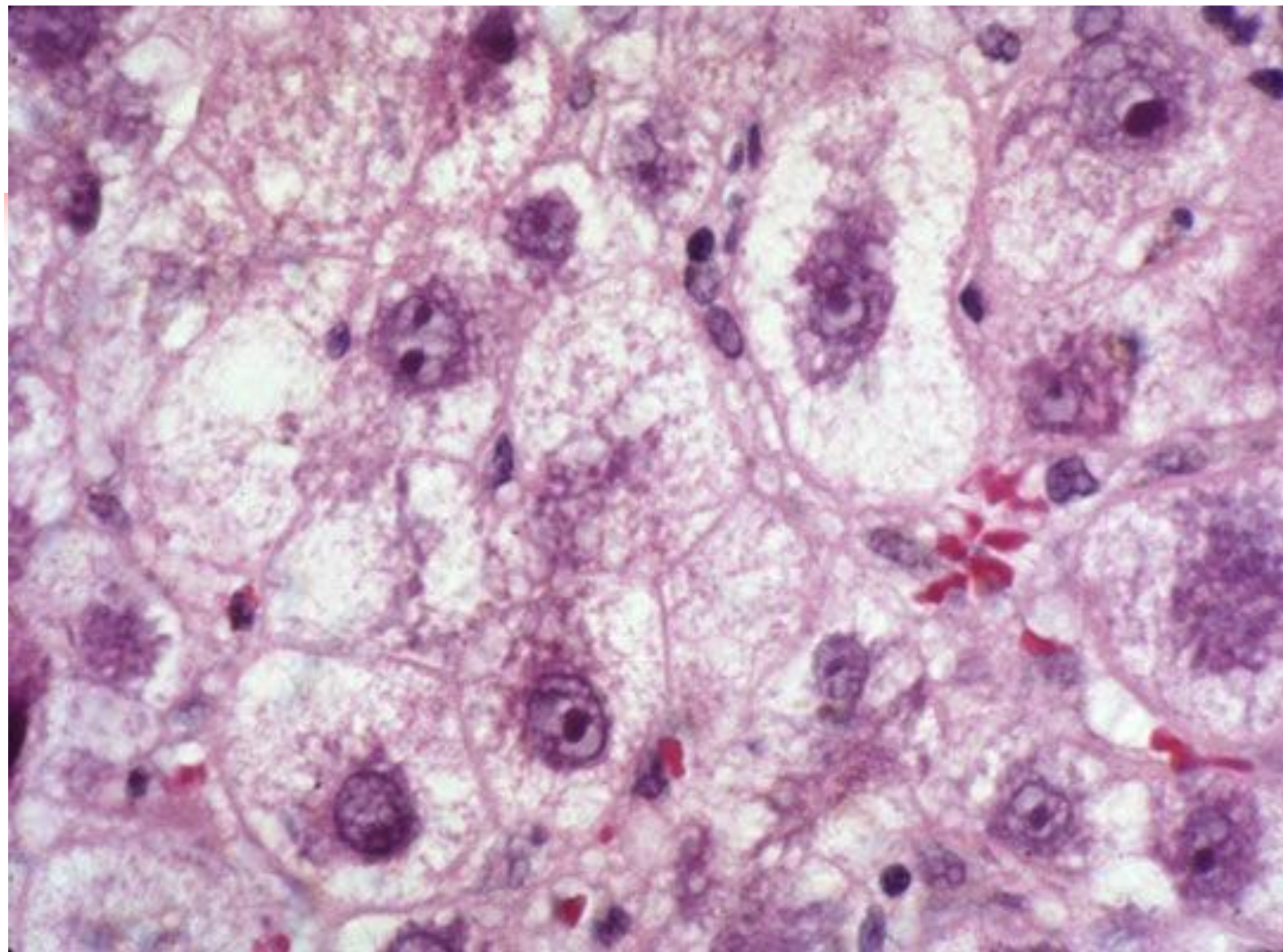
- 
-
- AVH morfolojik olarak iltihabi hücre infiltrasyonu, makrofaj aktivitesi, hepatosellüler hasar ve rejenerasyon kombinasyonu ile karakterizedir.
 - **AVH parankimal histolojik bulguları oldukça ayırıcı fakat tamamen nonspesifiktir.**
 - Portal alanlar değişik derecede kronik iltihabi hücre infiltrasyonu gösterir, fakat dominant bulgu lobül/asinüste yerleşir.

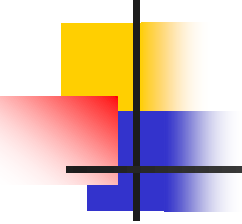
- 
- Küçük büyütmede biyopsi ayırıcıdır. Tipik olarak karaciğer kirli görünümündedir.
 - Tam gelişmiş akut hepatitte değişiklikler zon 3 (sentrilobüler, perivenüler) ağırlıklıdır ve zon 1'de (periportal) en azdır. Değişiklikler rastgele dağılabilir ve nonzonal olabilir.

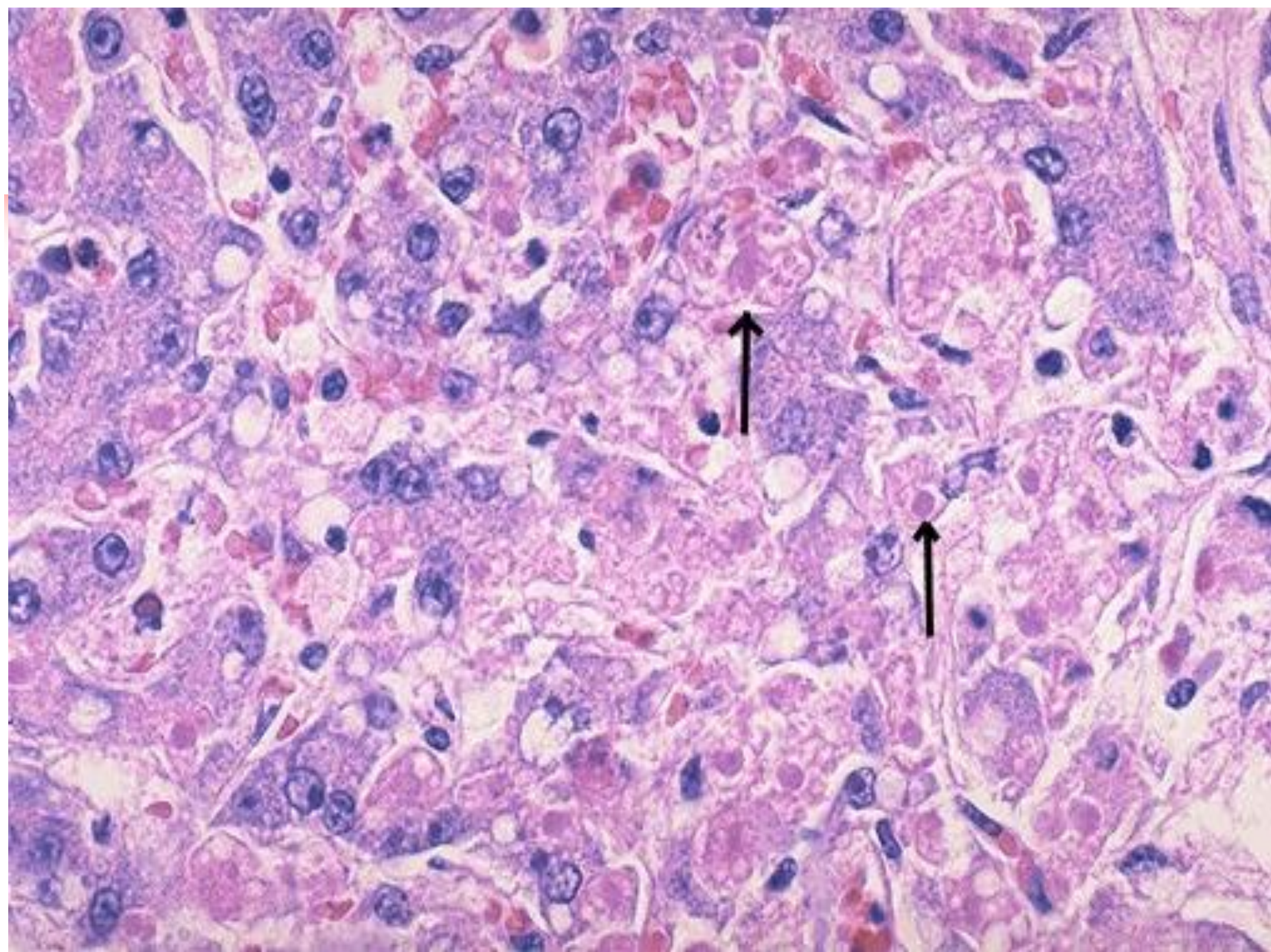


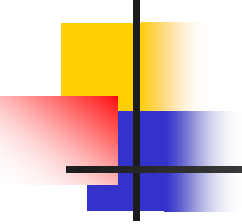
- 
-
- Hepatositler balonlaşma dejenerasyonu gösterir.
 - Balonlaşan hepatosit gergin, soluk eozinofilik ve ince granüler sitoplazmalıdır. Nukleus hiperkromatik ve pleomorfik görülebilir.

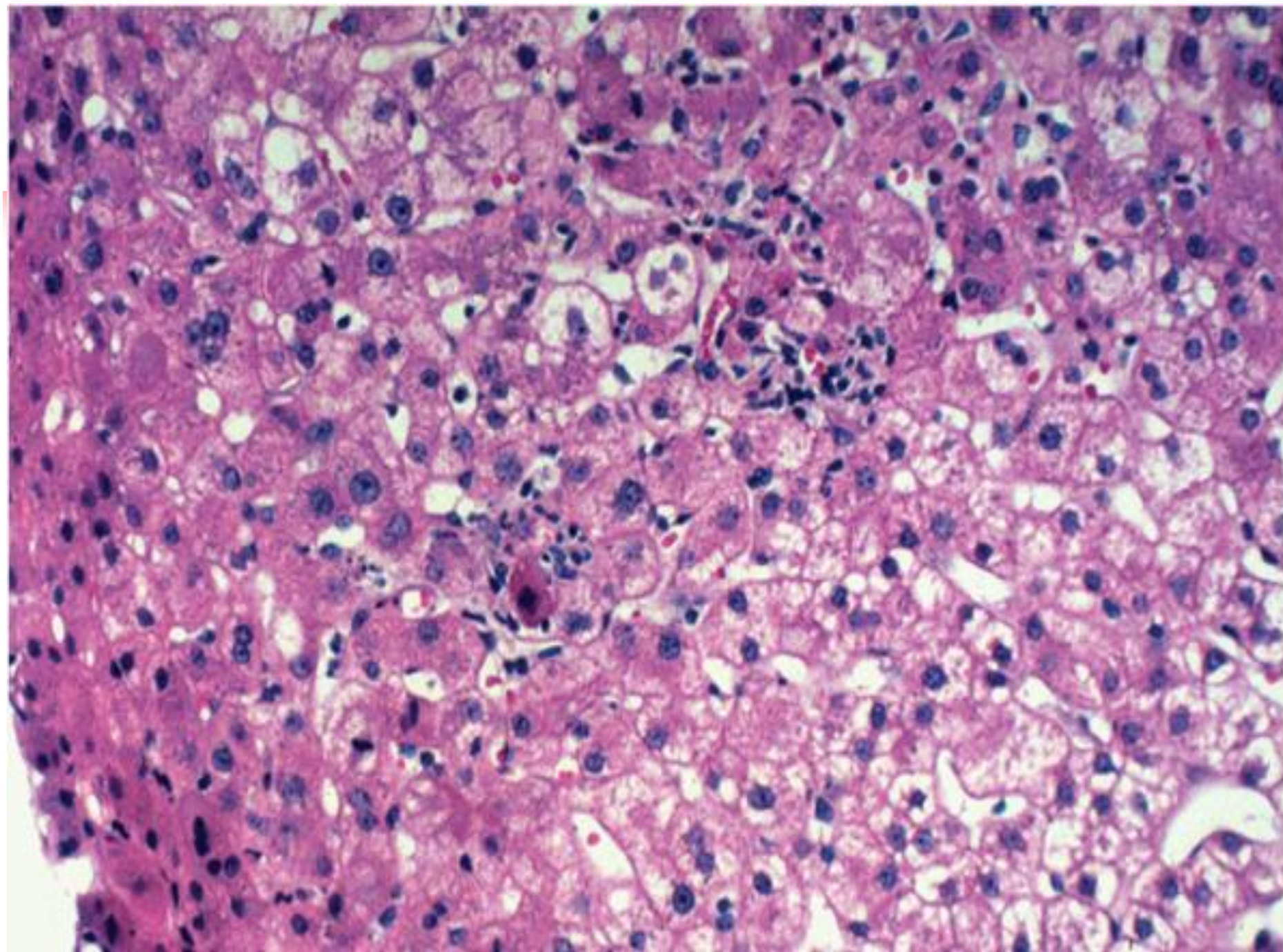


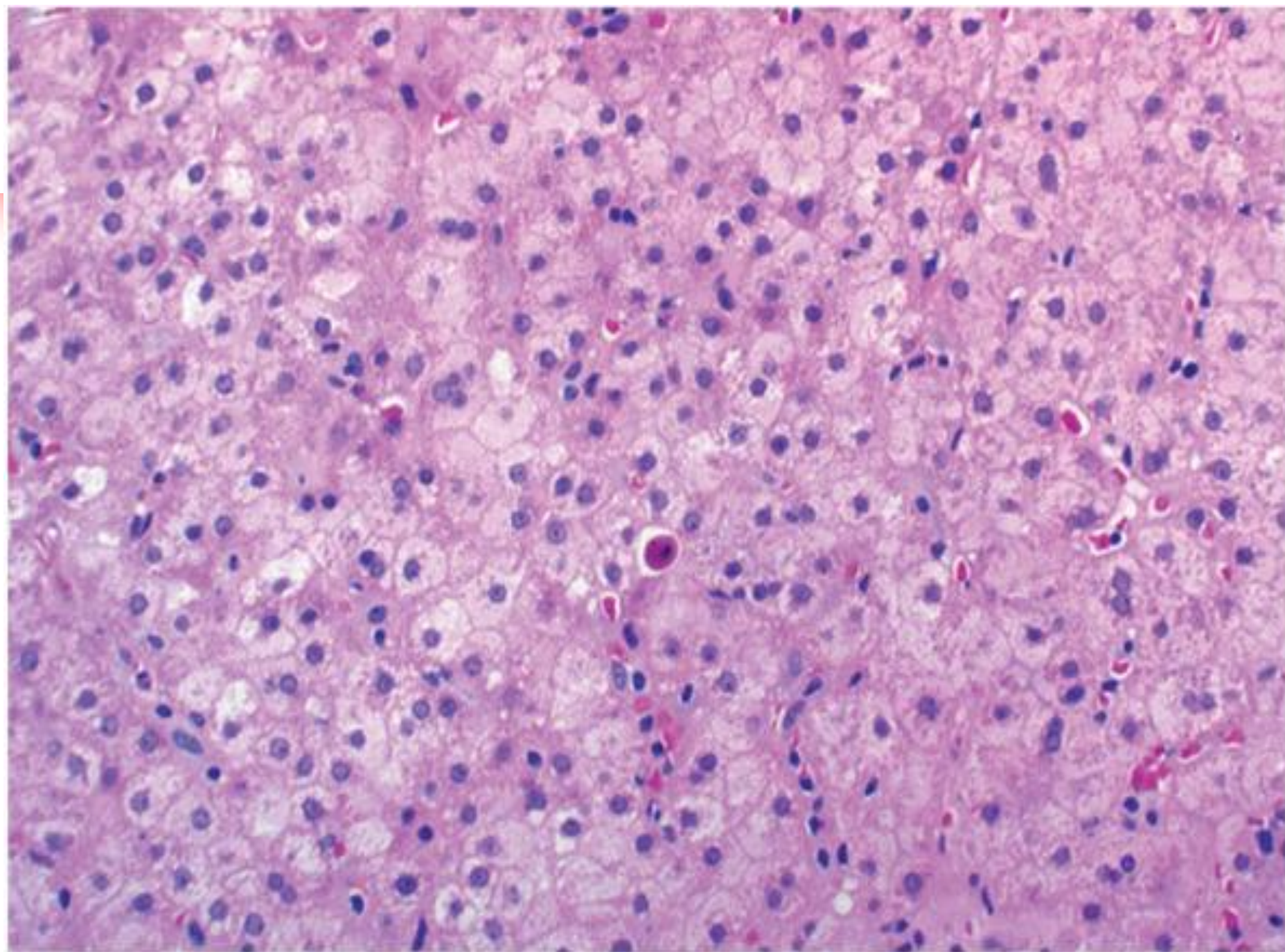


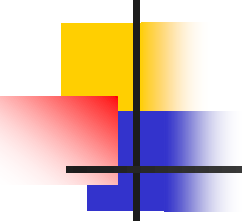
- 
-
- Hücre hasarı apoptoza ilerler ve hücre ölümünden kaynaklanan asidofilik cisimler, refraktil, koyu eozinofiliktir, bazen nükleer kromatin kalıntıları içerir.
 - Bu asidofilik hücreler genellikle hepatositte küçüktür, ancak seyrek olarak daha büyük olabilir.

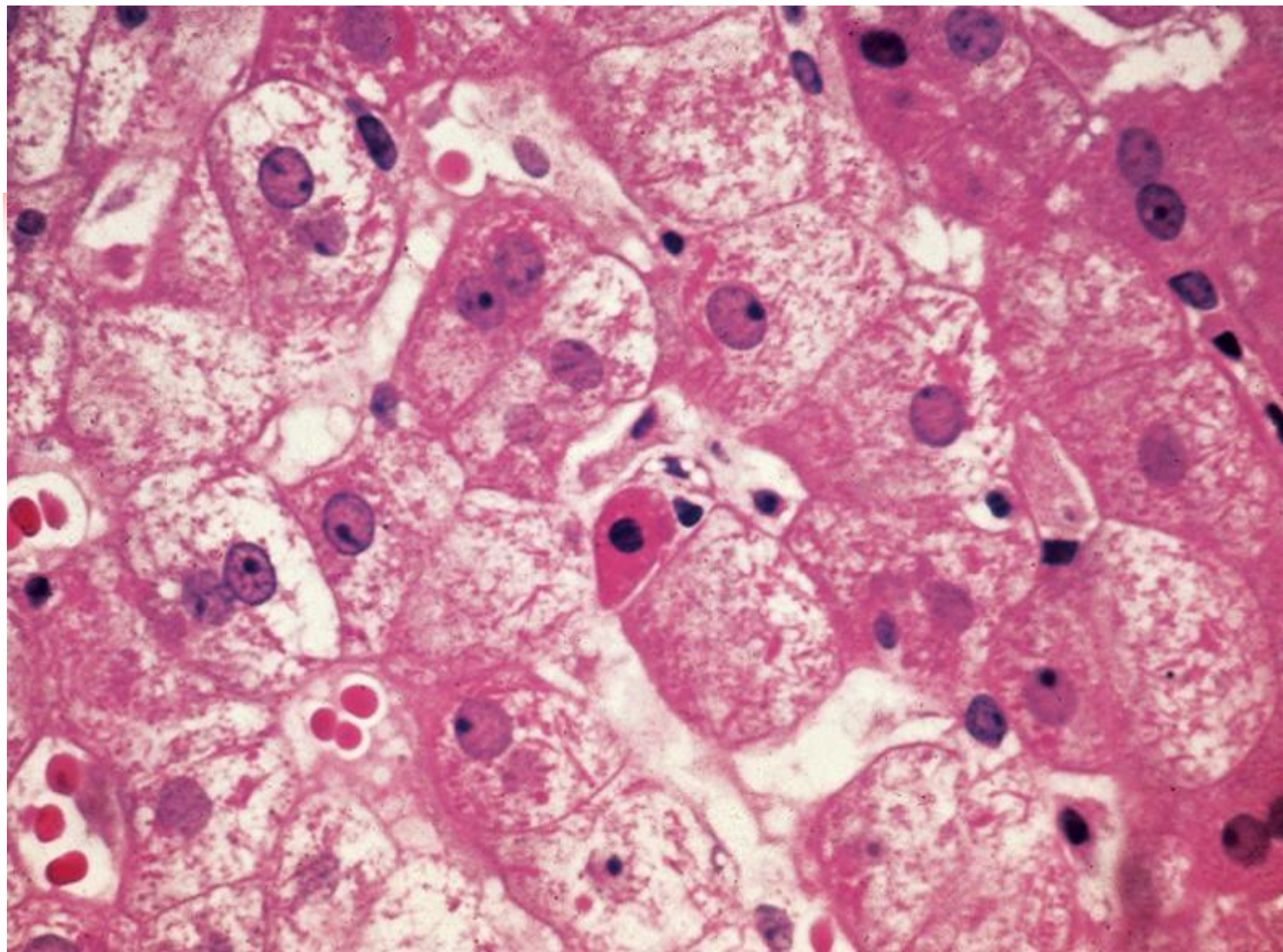


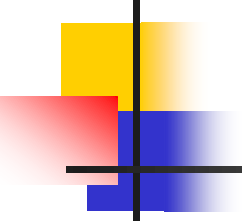
- 
-
- Asidofil cisim sıklıkla lenfositlerle çevrilidir.
 - Çıplak asidofilik cisimler de görülebilir.
 - Ölü hücrenin kalıntıları Kupffer hücresi tarafından fagositte edilir.

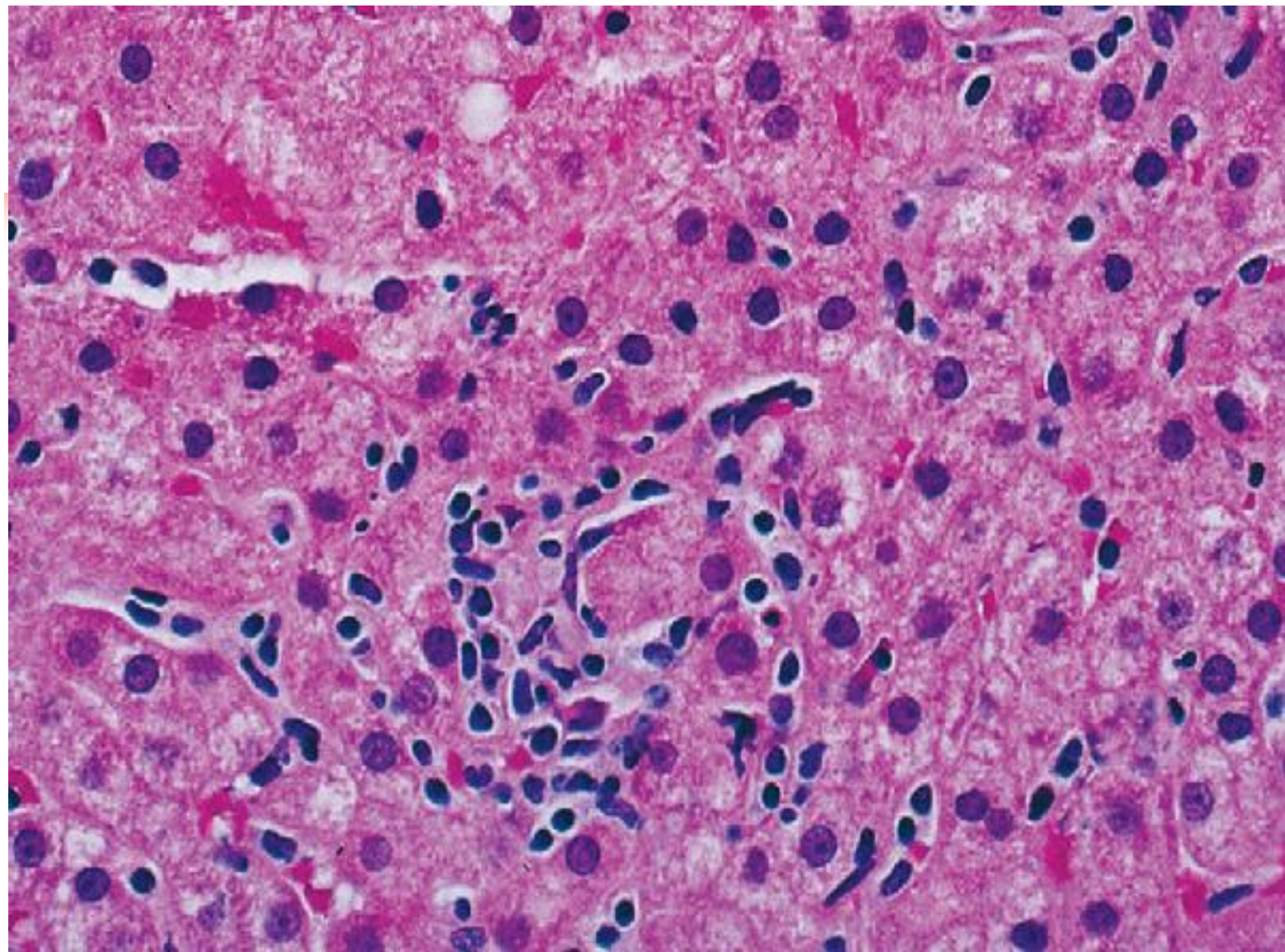


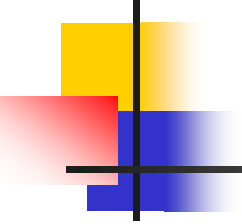


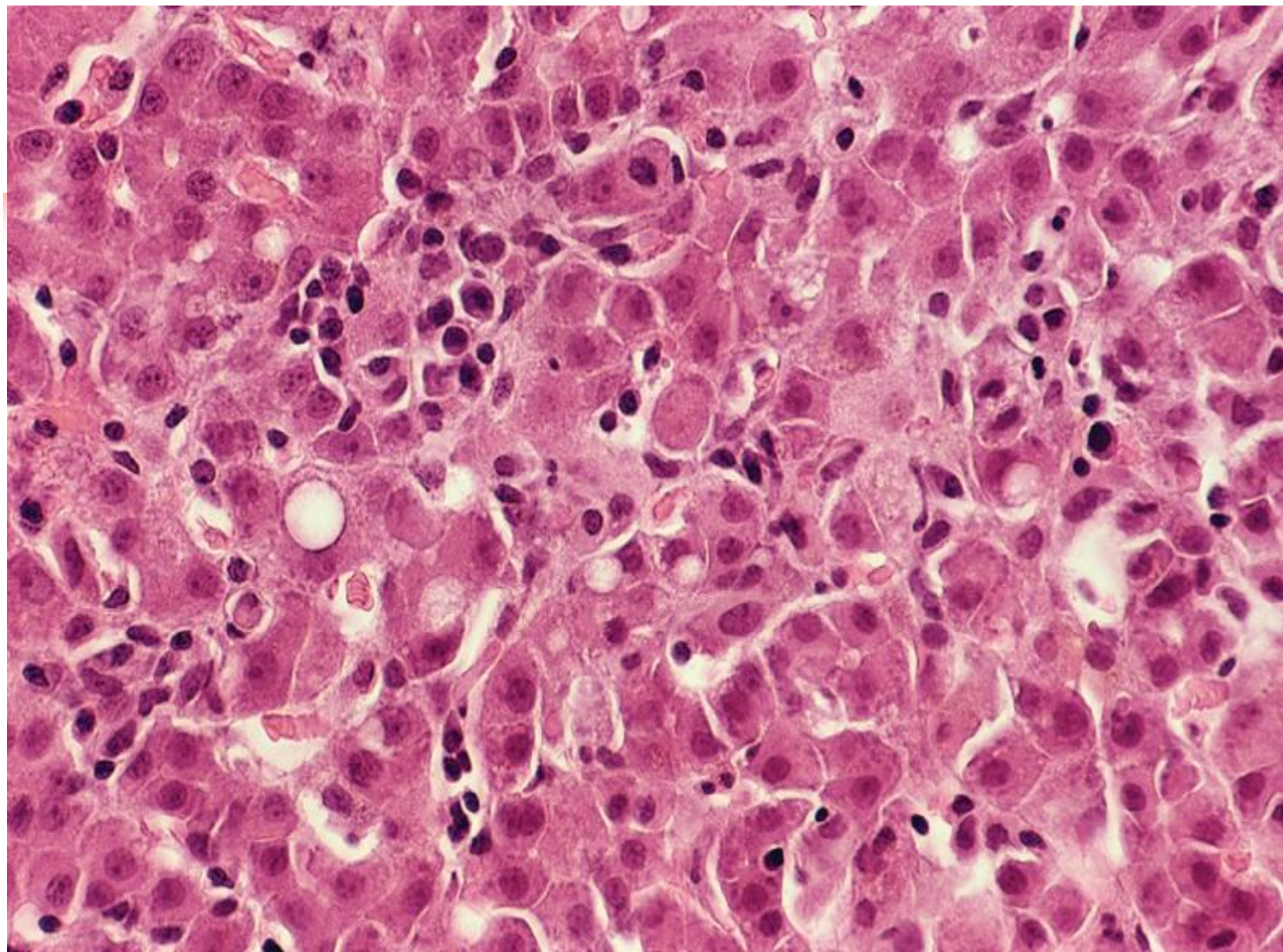
- 
-
- Asidofilik hücreler yuvarlak veya irregüler şekillidir, bazen romboid veya bitişik hepatositin baskısına bağlı angüler şekillidir.

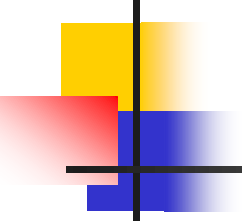


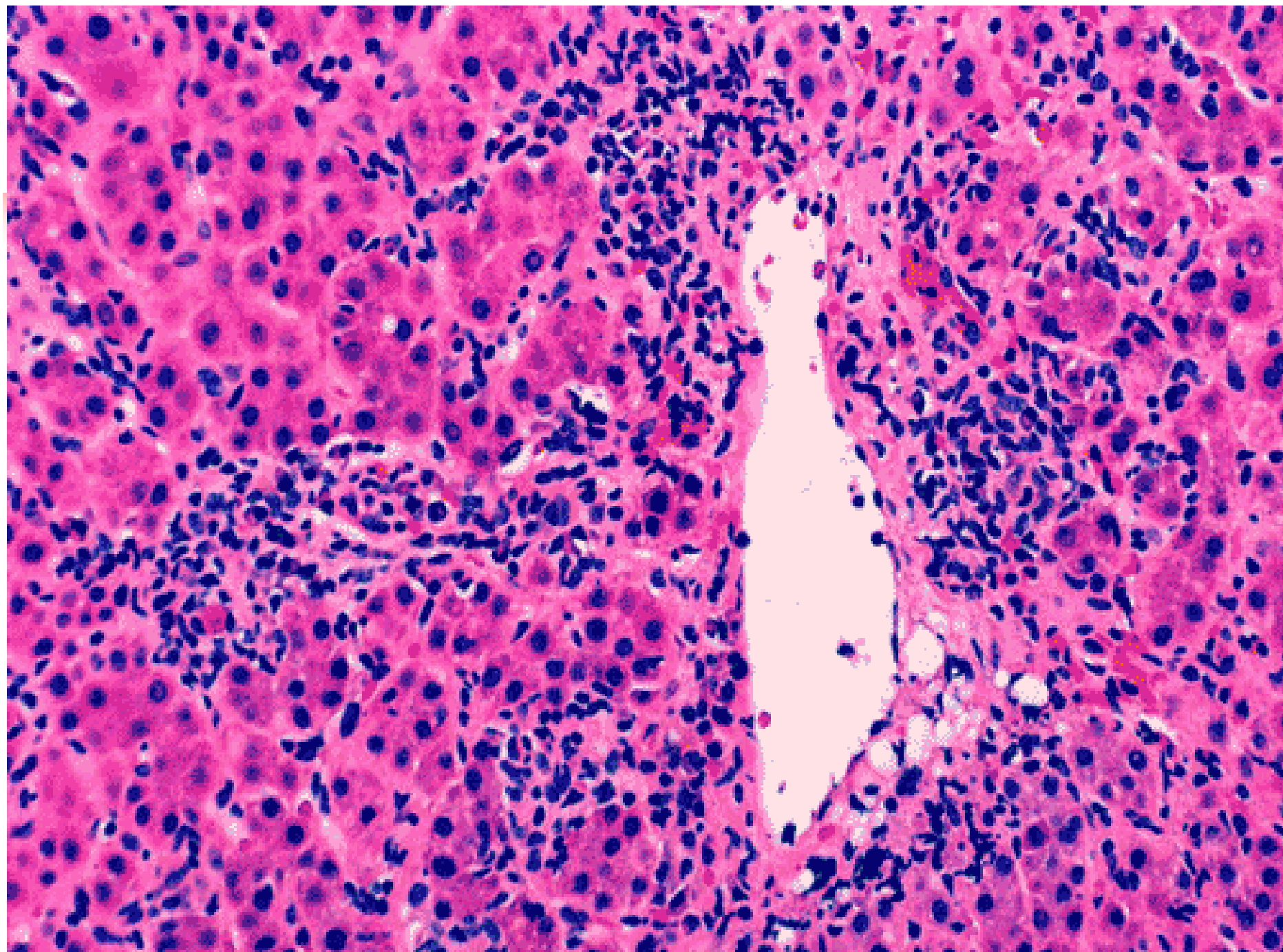
- 
-
- Tek veya küçük gruplar halindeki nekrotik hepatositler beraberce “spotty” nekroz odaklarını yapar.

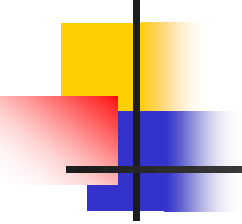


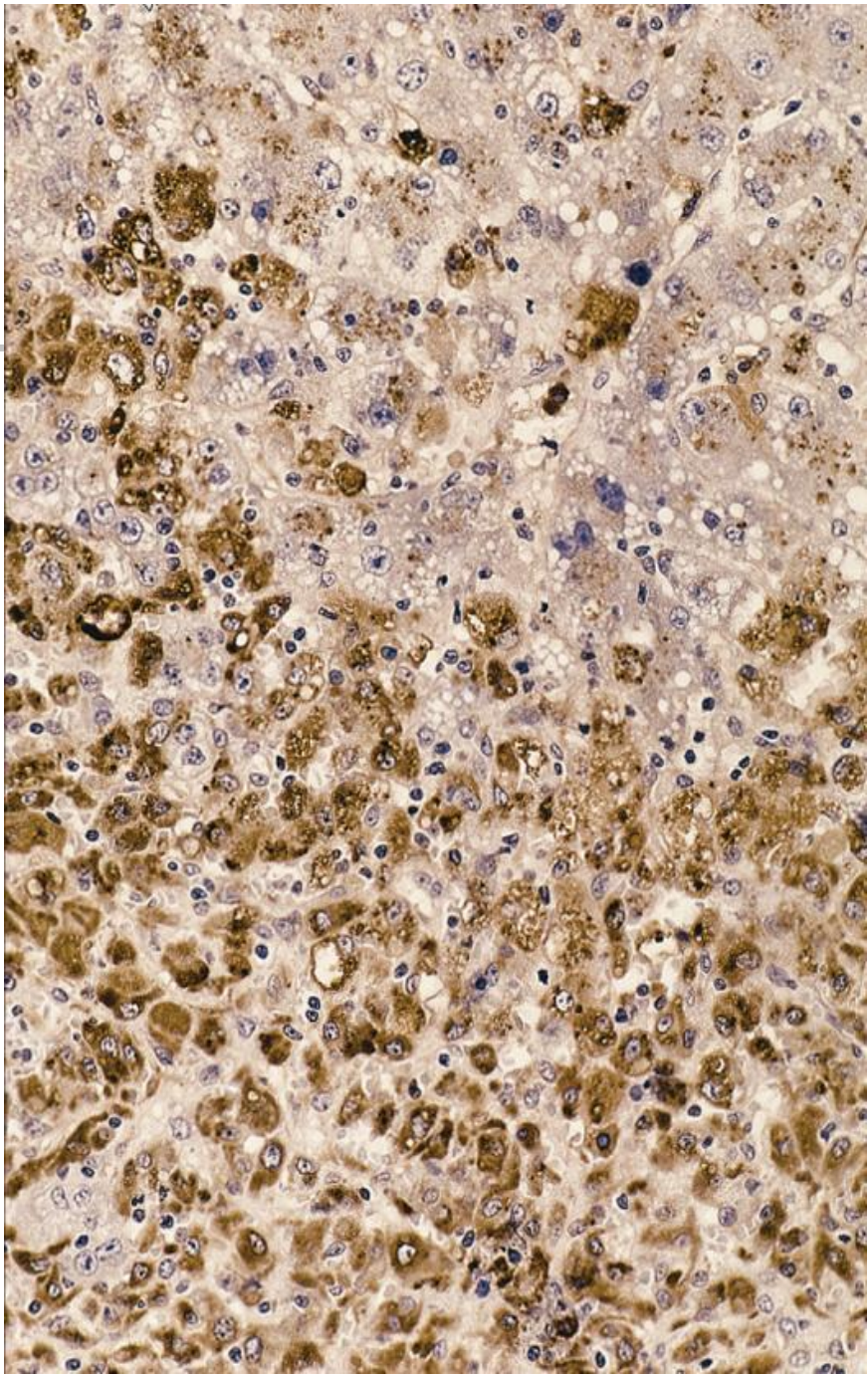
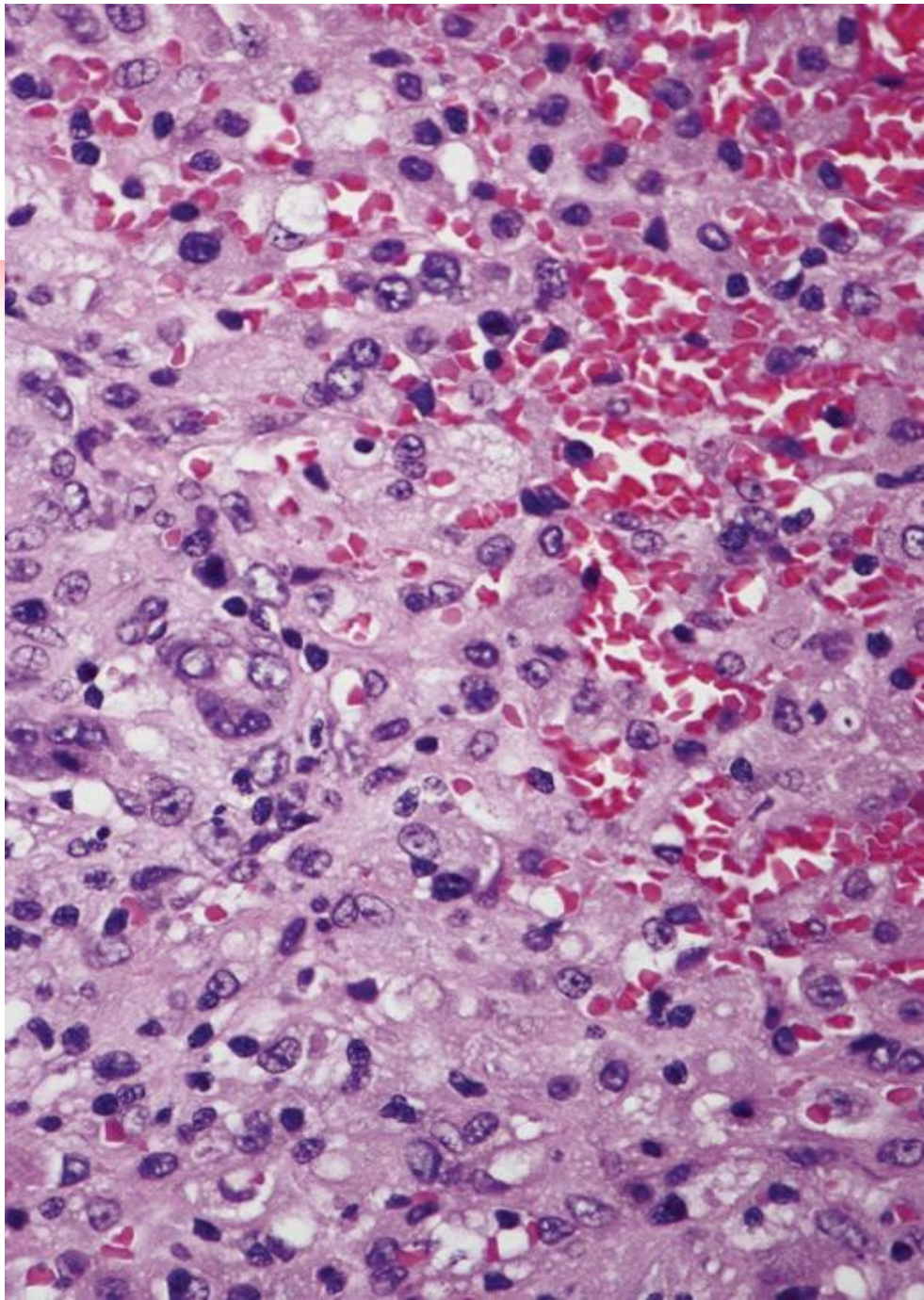
- 
-
- Hepatosit rejenerasyonu ile hepatik lobül düzensizleşir ve karaciğer hücre kordonları sıklıkla düzensiz ve kalınlaşmıştır.

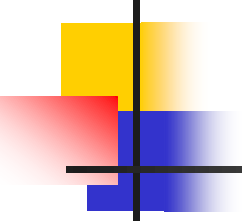


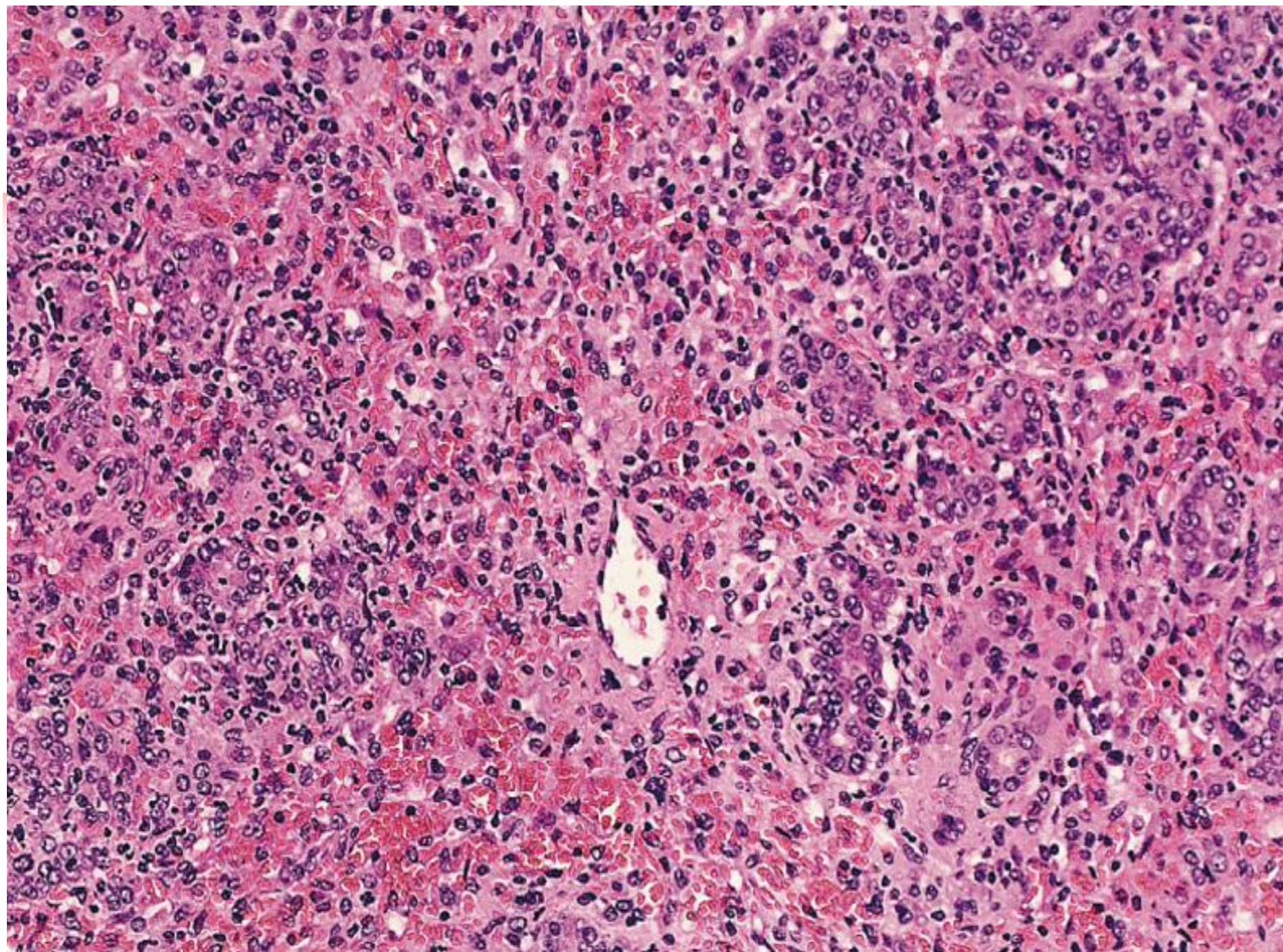
- 
-
- “Konfluent nekroz” çok sayıda, birleşen, karaciğer parankiminin geniş alanlarda kaybına yol açan fokal nekroz için kullanılan terimdir. Konfluent nekroz multiasinerdir.

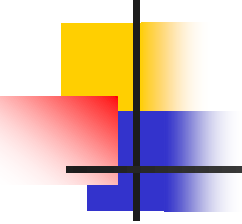


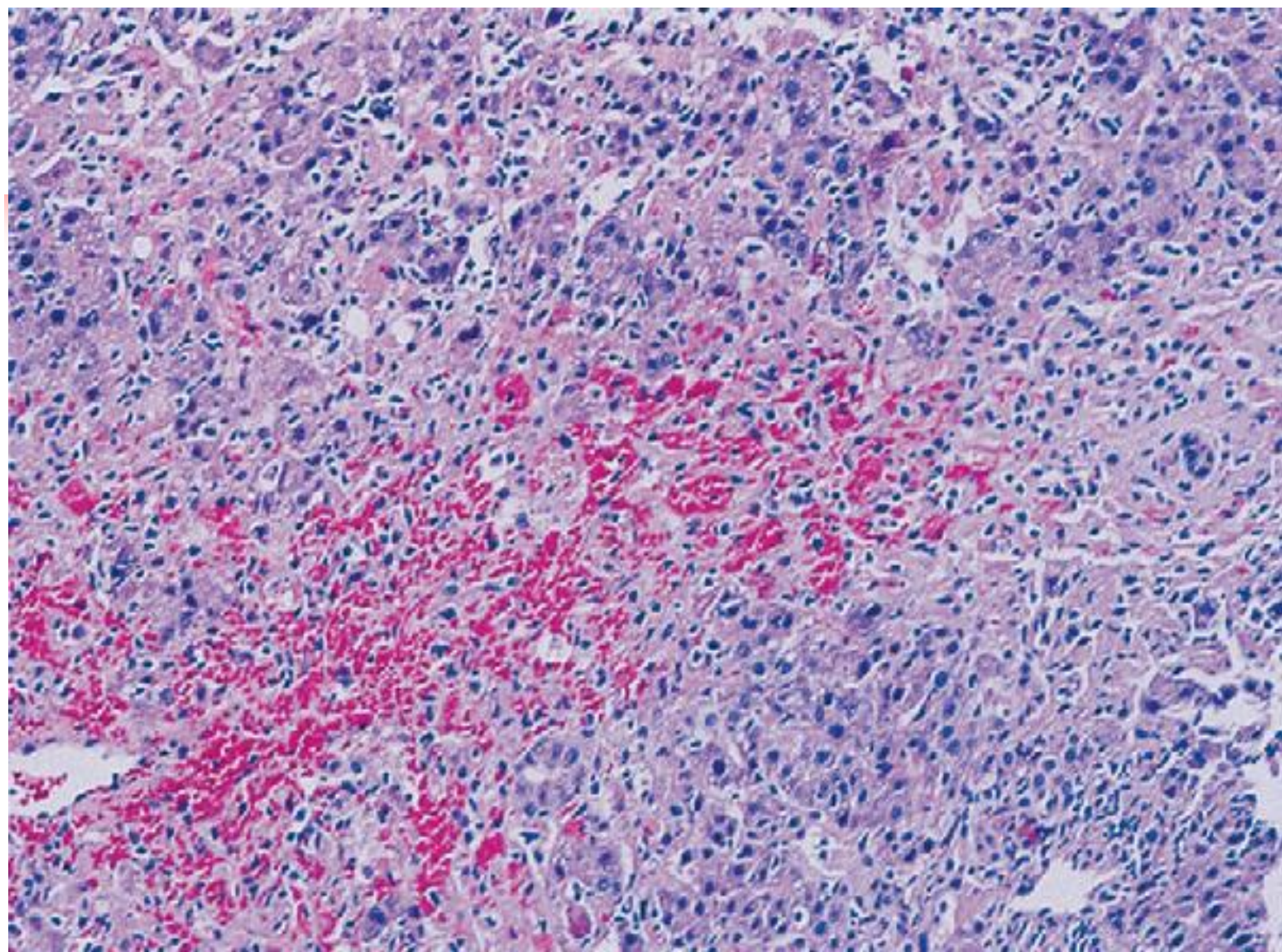
- 
-
- Ciddi akut viral hepatit vakalarında hepatosit lobüllerinin bir kısmı (submasif nekroz) veya tüm bitişik lobüller (masif nekroz) nekroza gidebilir.
 - Nekroz %60-70 üzerinde ise, masif hepatik nekroz terimi kullanılır.

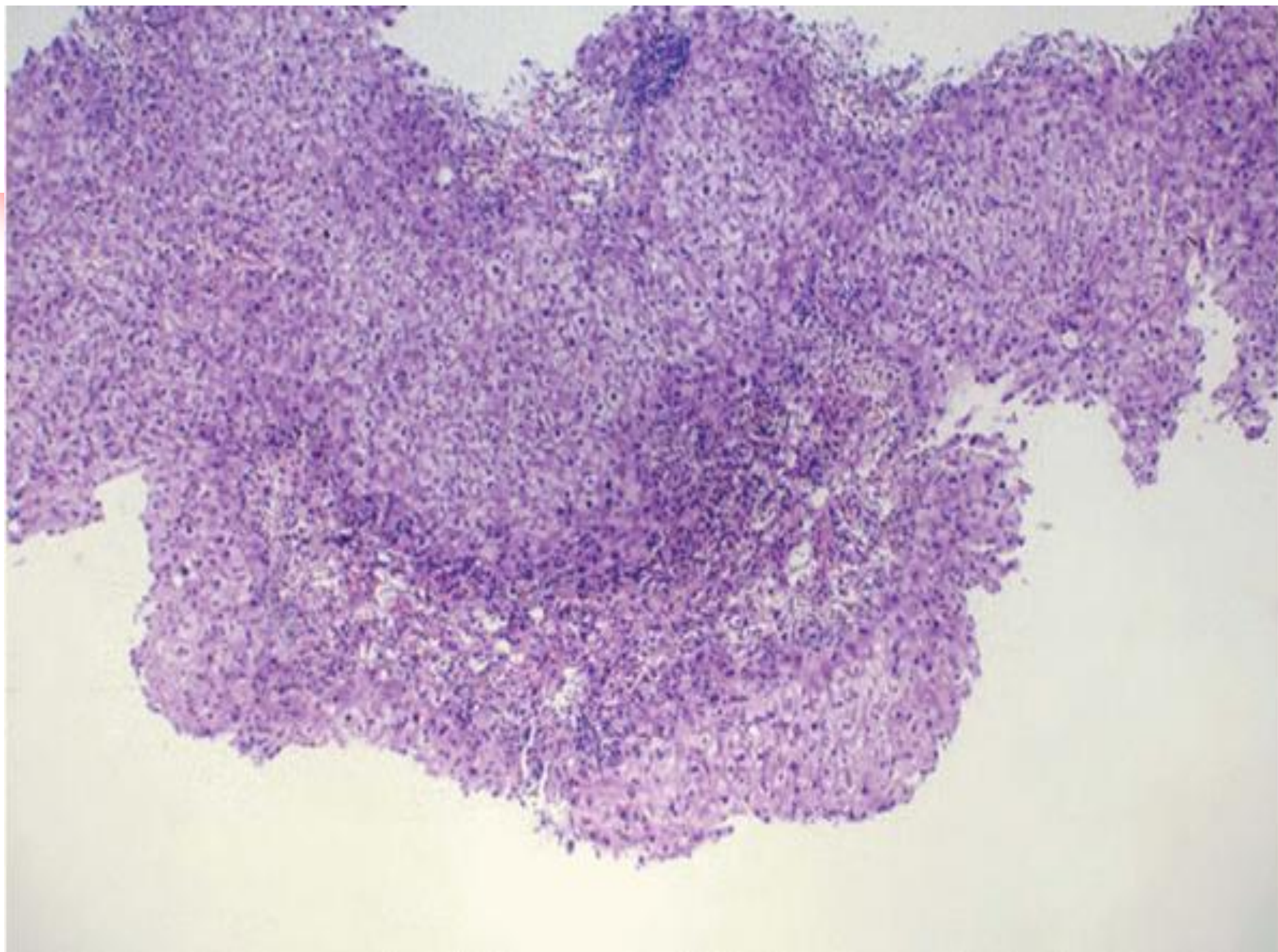


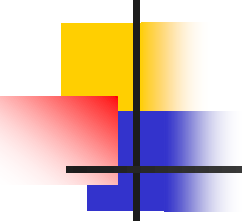
- 
-
- Fülminant vakalarda portal alan periferik bölgesinde belirgin safra kanal proliferasyonu ve birlikte nötrofiller vardır.

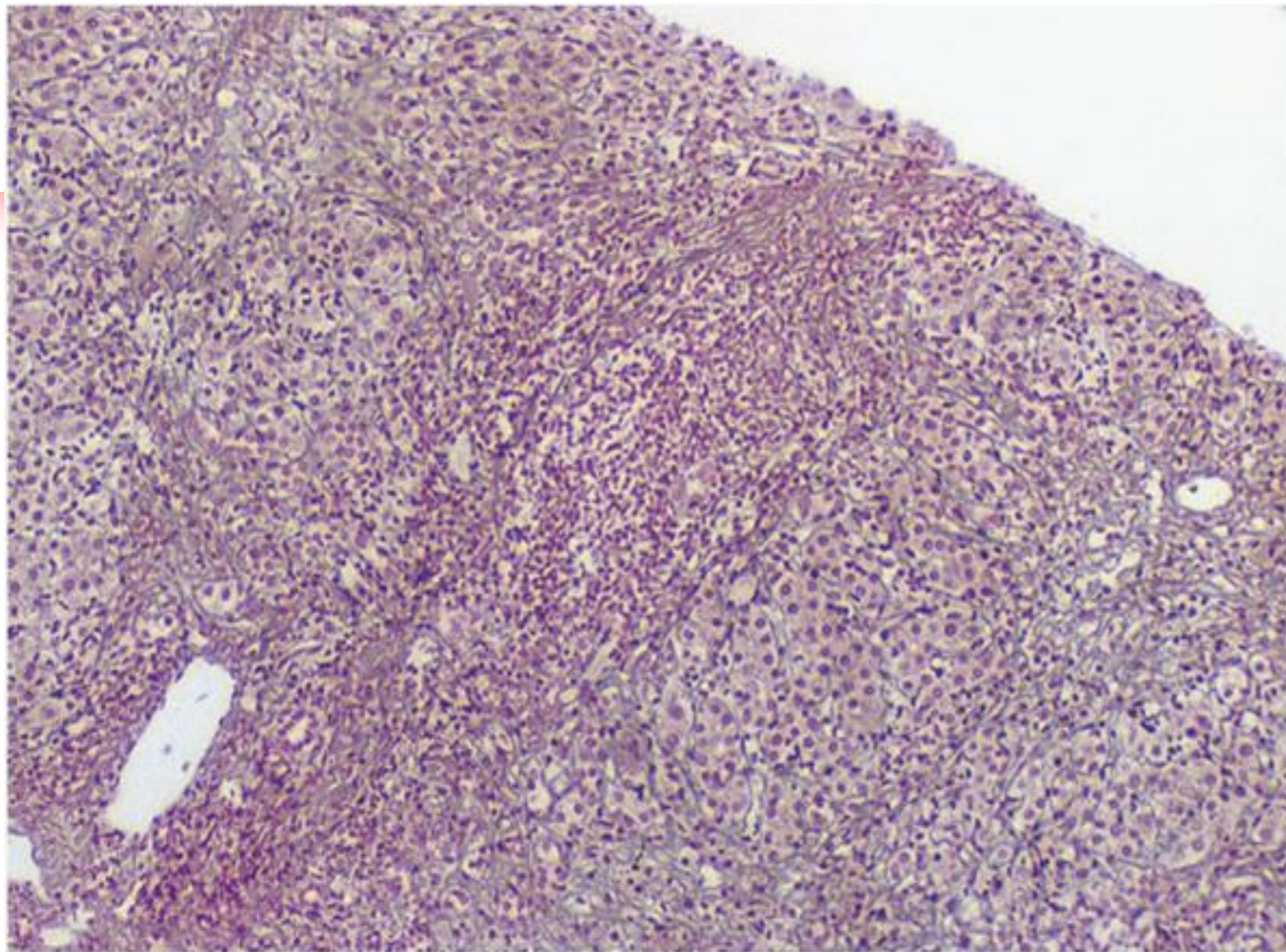


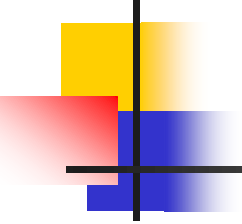
- 
- Köprüleşme nekrozu tipik olarak üç asinus zonunu da tutar ve perivenüler ve portal alan arasında nekro-inflamatuvar köprü yapar (sentroportal). Ancak, köprüleşme nekrozu portal alanlar arasında da uzanır (portoportal).
 - Köprüleşme nekrozlu AVH genellikle daha kötü prognozludur ve kronik hepatit ve daha sonra siroza ilerleme riski oldukça yüksektir.

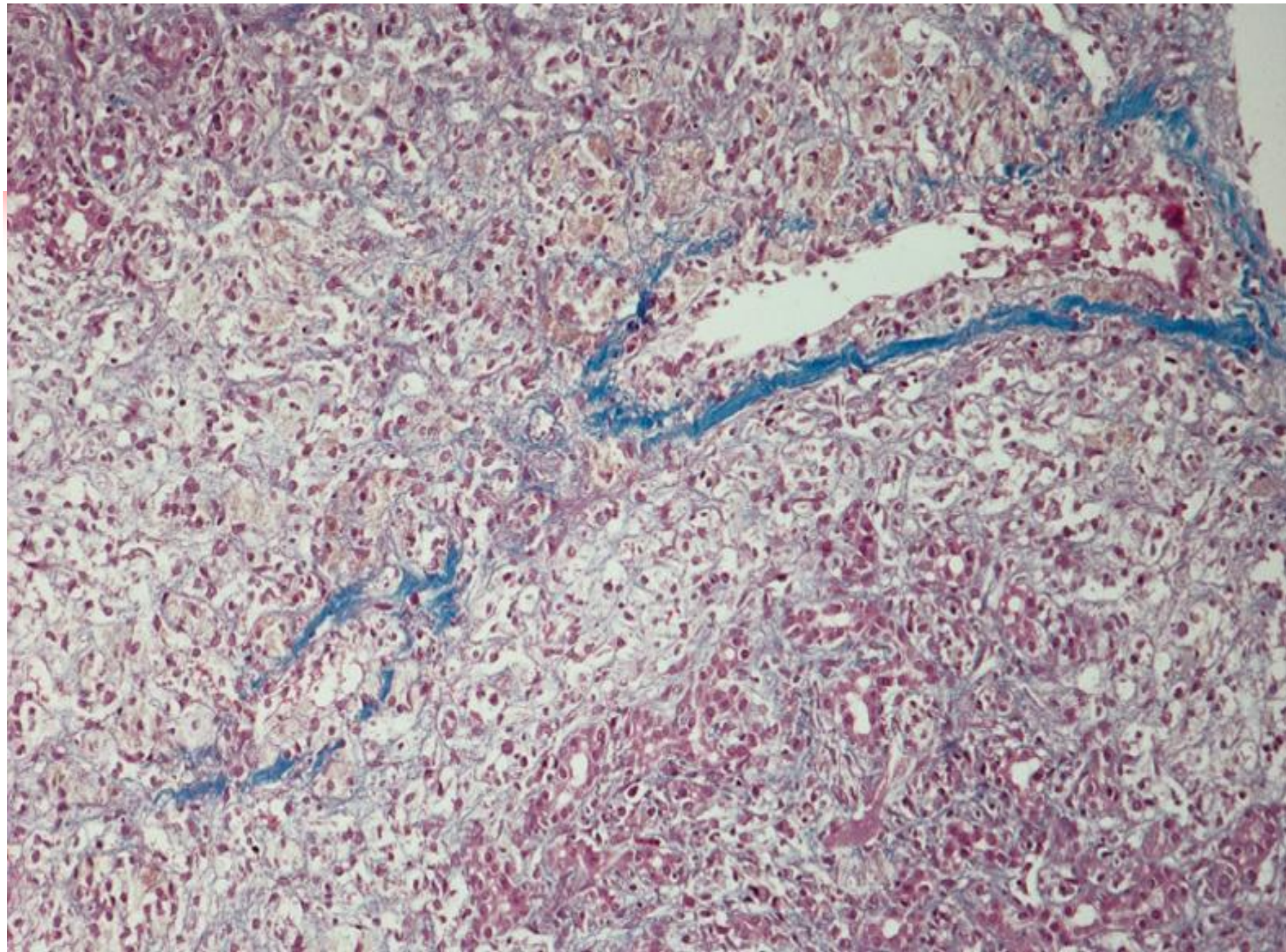


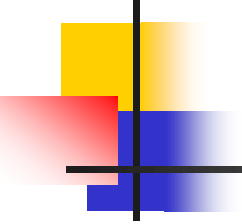


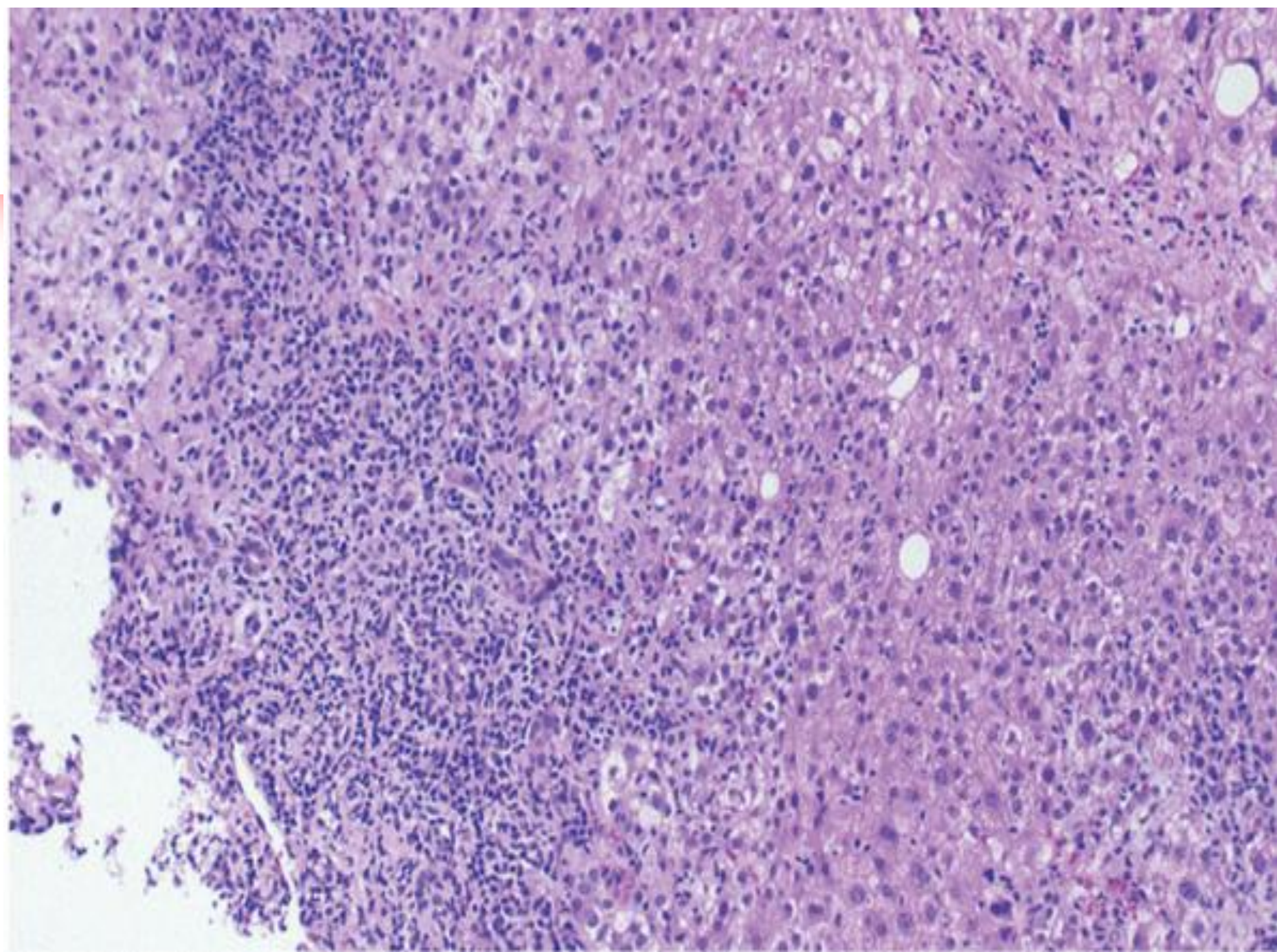
- 
- Çok sayıda bitişik karaciğer hücresi nekroza gittiği zaman, alttaki retikülin çatı kollabe olur. H&E ile kollaps, yeni oluşan fibröz septadan ayıramaz, fakat retikülin boyası ile baskılanan fibriller görüntülenir.

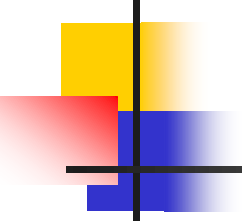


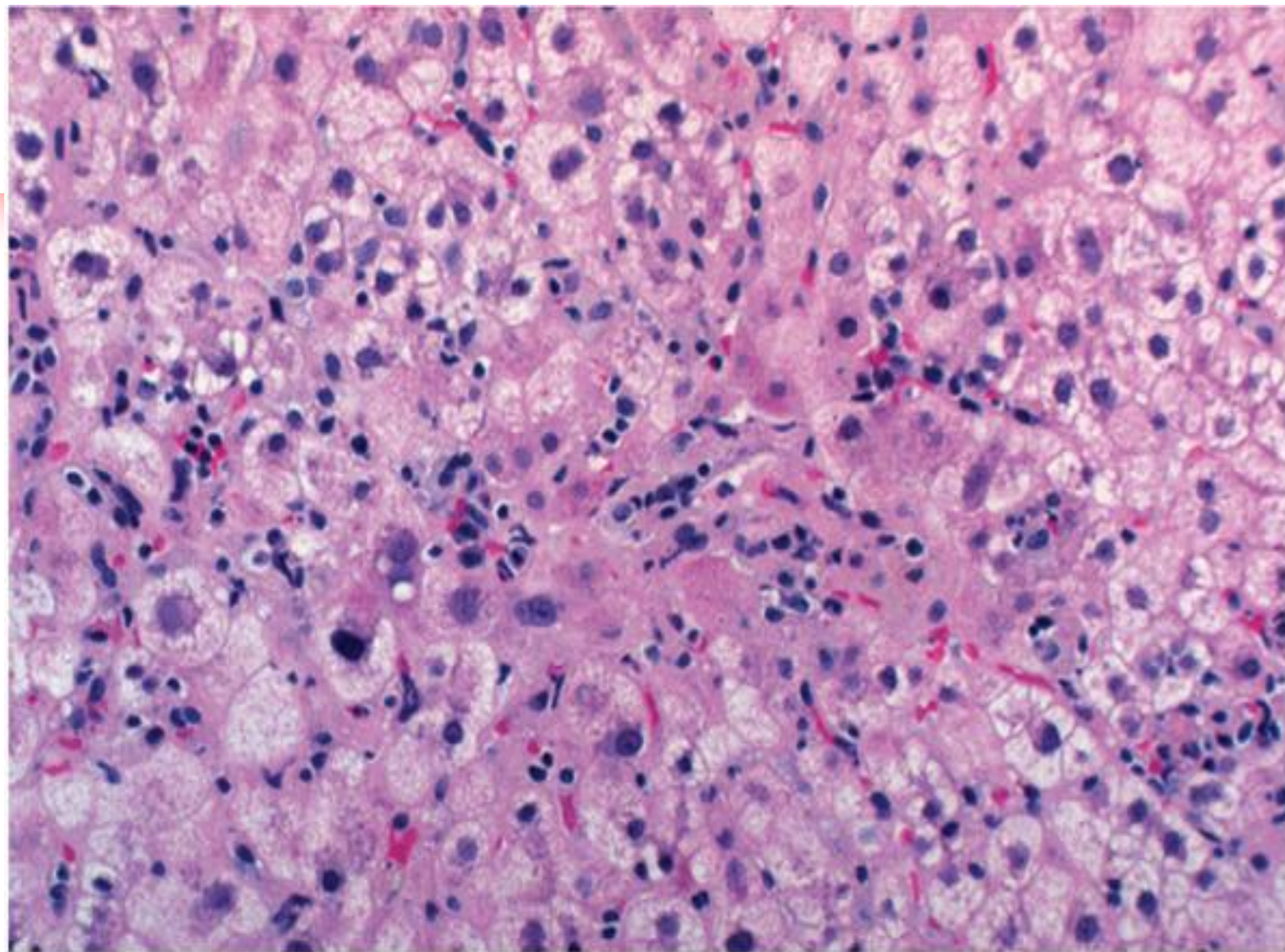
- 
-
- Gerçek septa elastik fibril içerir. Yeni oluşan kollapsta elastik fibril yoktur.
 - Trikrom boyaması iki ayrı tonda boyanma gösterir, daha kalın kollajene bağlı skar alanı daha koyu boyanırken, hepatosit yokluğunda kalan çatı daha soluk boyanacaktır.

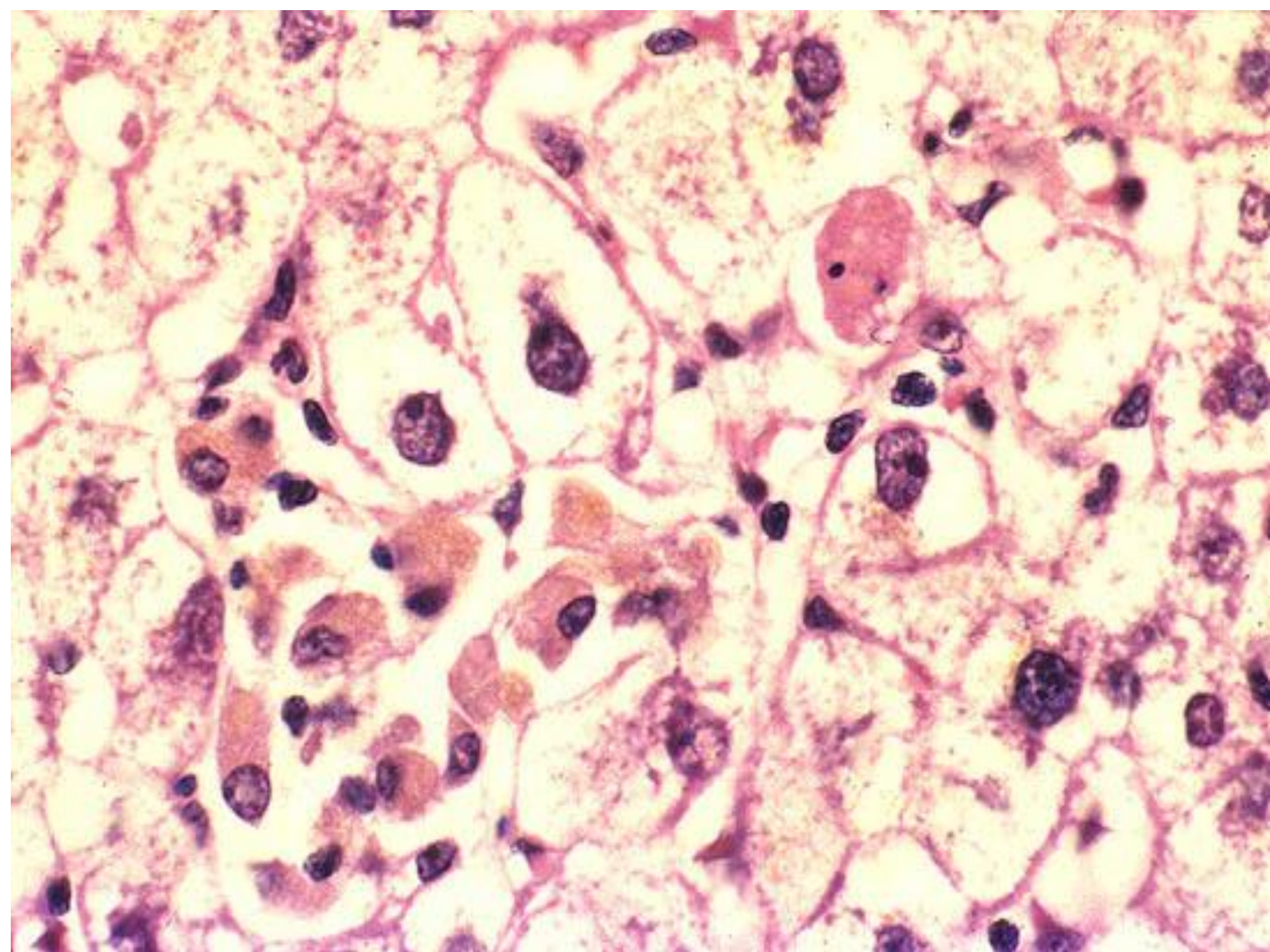


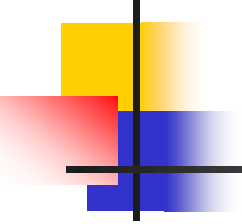
- 
-
- Akut viral hepatit değişen derecede lobüler (parankimal) iltihap içerir, infiltrat öncelikle mononükleerdir ve lenfosit, makrofaj, seyrek eozinofil ve dağınık plazma hücresi ile nötrofilden oluşur.

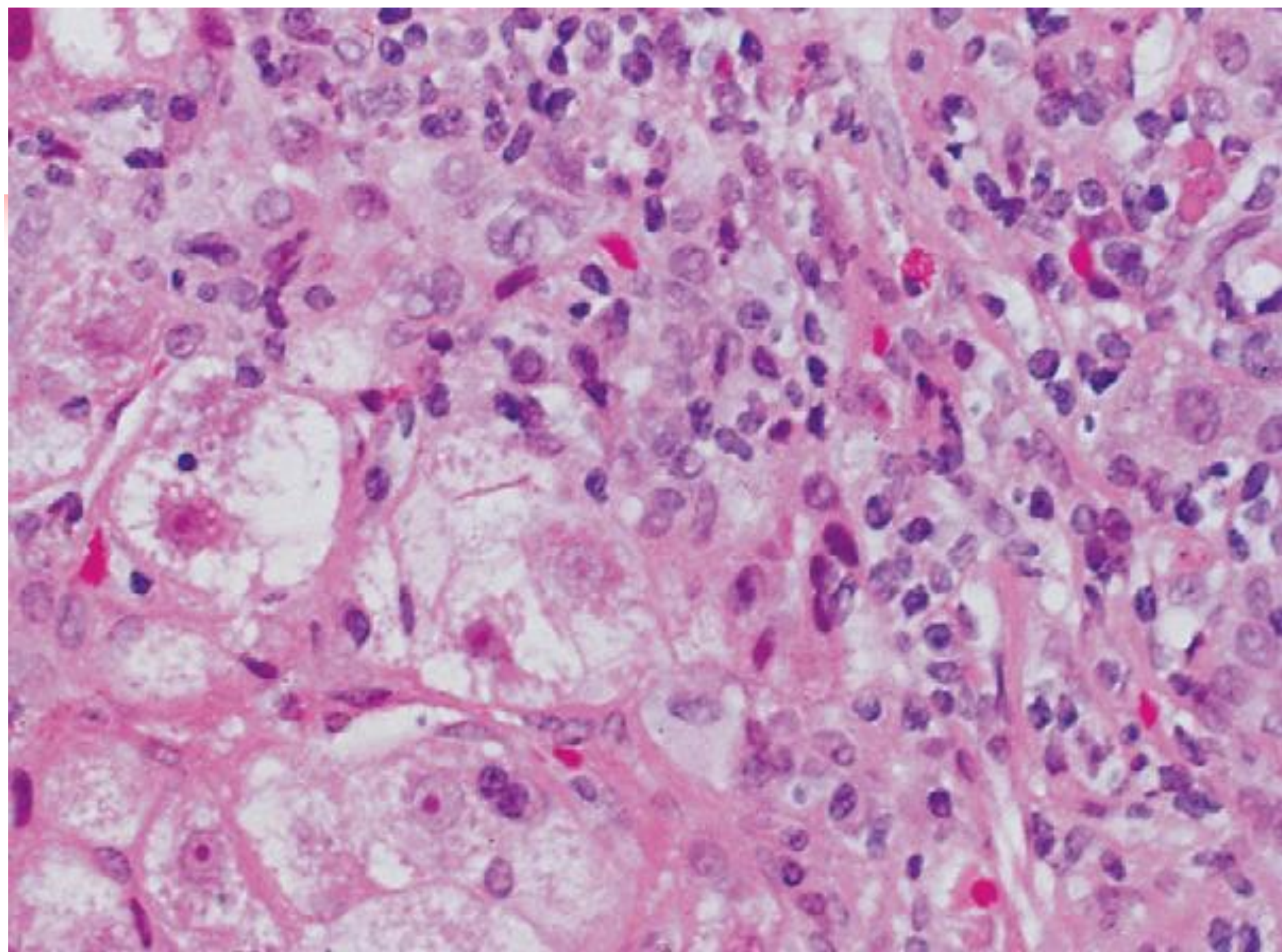


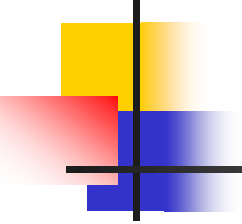
- 
-
- Sinüzoidal mononükleer hücreler hakimdir. Kupffer hücreleri normalden daha belirgin ve çok sayıdadır, genellikle hipertrofiktir ve hücre kalıntısı ve bol lipofuksin pigmenti fagosit eder.

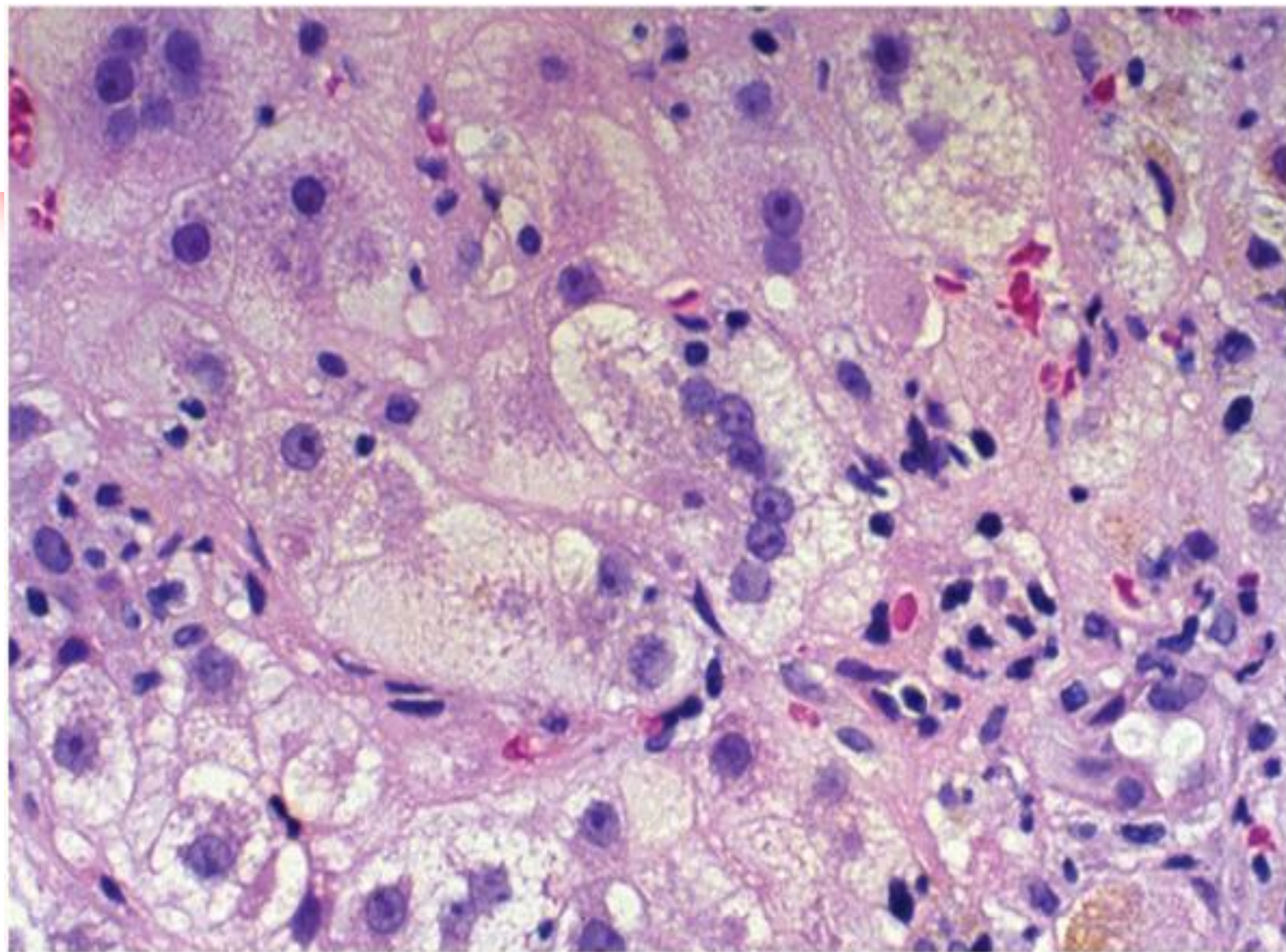


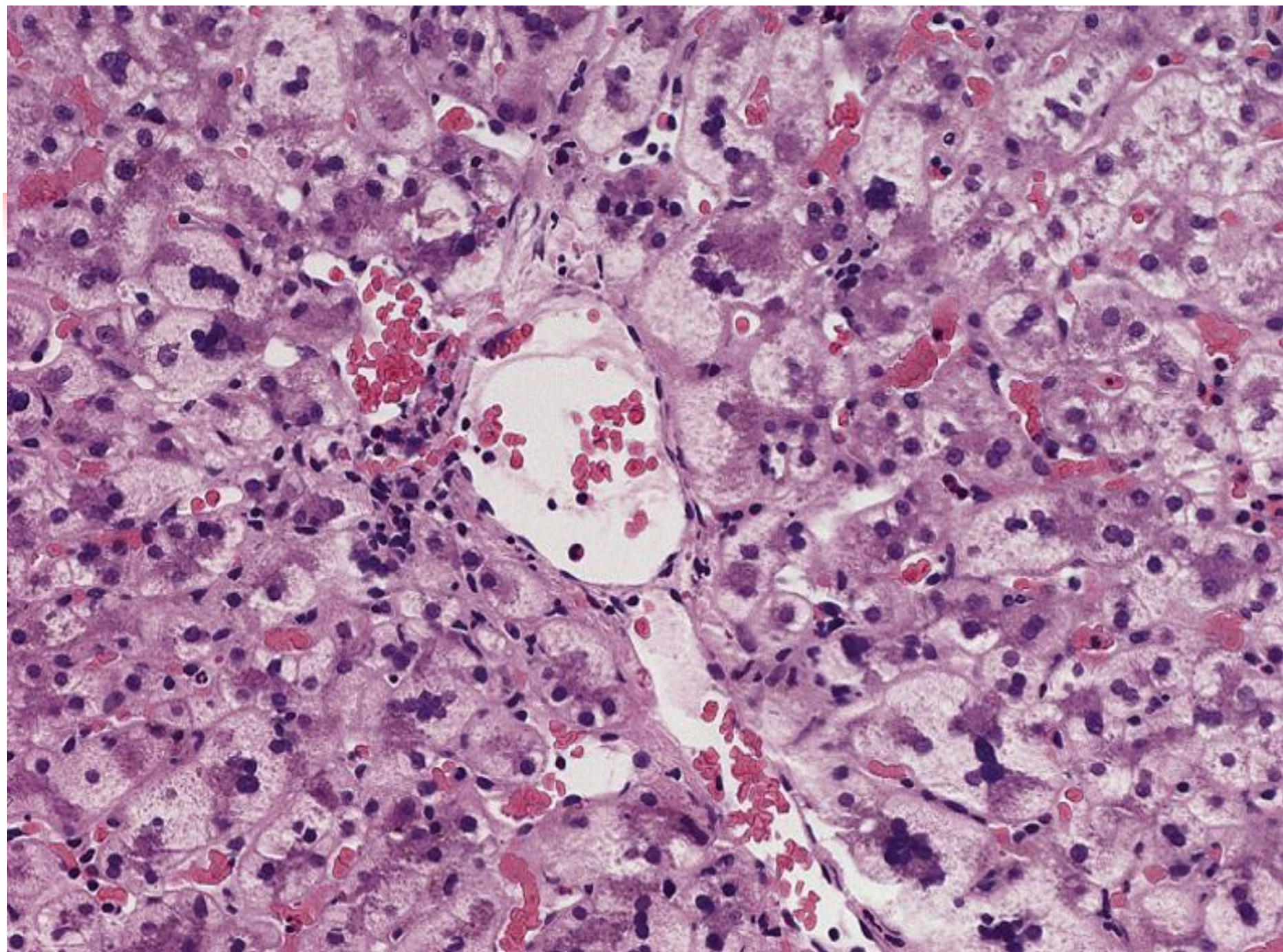


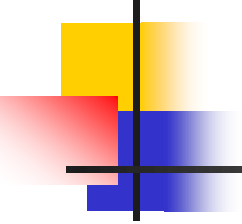
- 
-
- Portal alanın bağ dokusu ve parankimin birleştiği yüzeydeki hepatositlerin ölümü, değişen derecede iltihap ve fibrozisle birlikte ve interface hepatit adını alır.
 - Tipik olarak zon 1'i tutar ve portal alanda genişleme nedenidir.
 - Kronik hepatit bulgusu olarak bilinmesine rağmen, bazı akut hepatit vakalarında da bulunmaktadır.

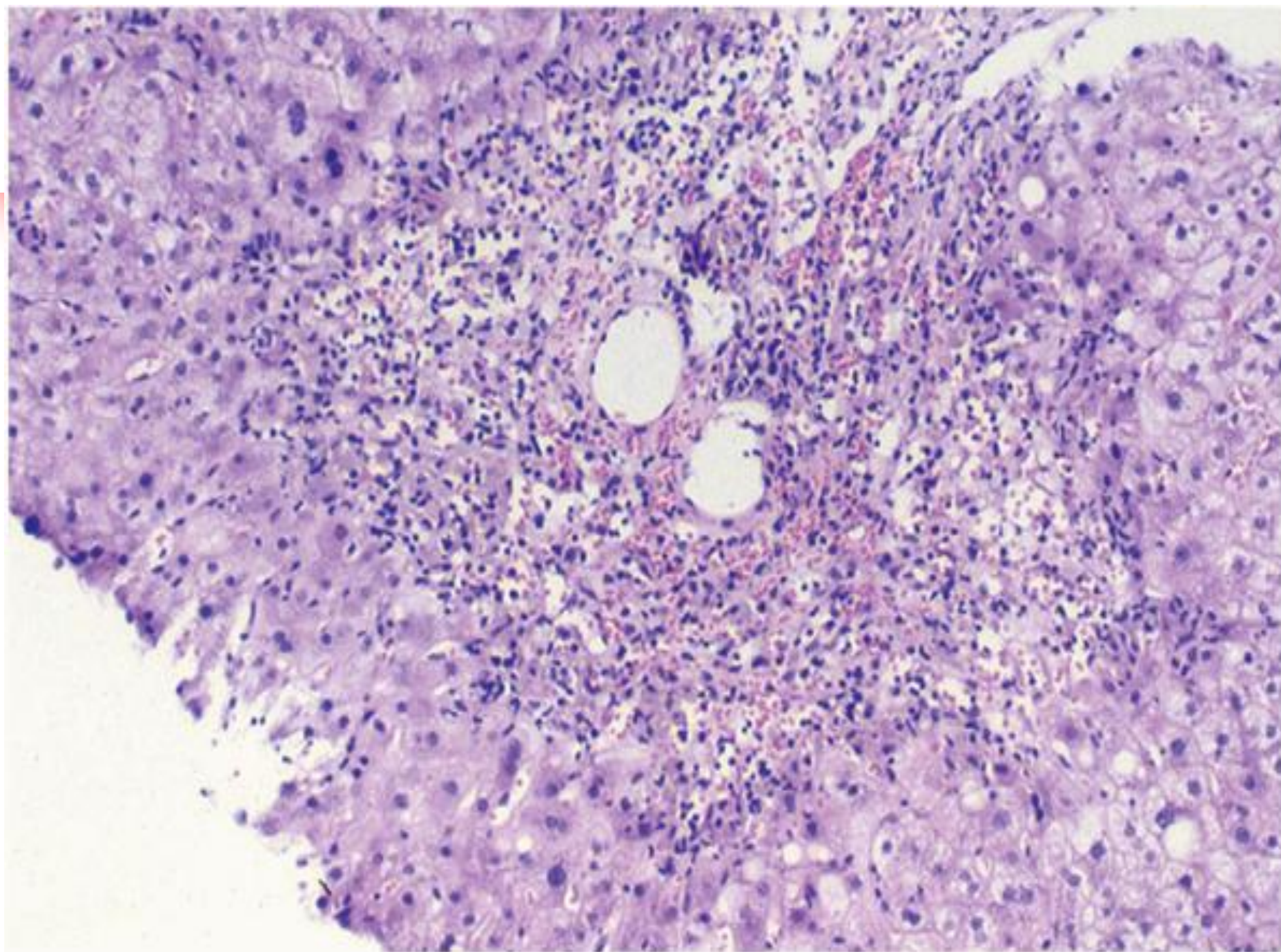


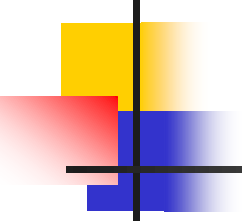
- 
-
- Sıklıkla çocukta (giant cell hepatitis), değişik infeksiyöz veya noninfeksiyöz faktöre bağlı hasarda ve erişkinde hepatit C dahil AVH'te multinükleer dev hücreleri görülebilir.
 - Otoimmün hepatitin akut formu, önemli sayıda sinsityal hücre gösterebilir.

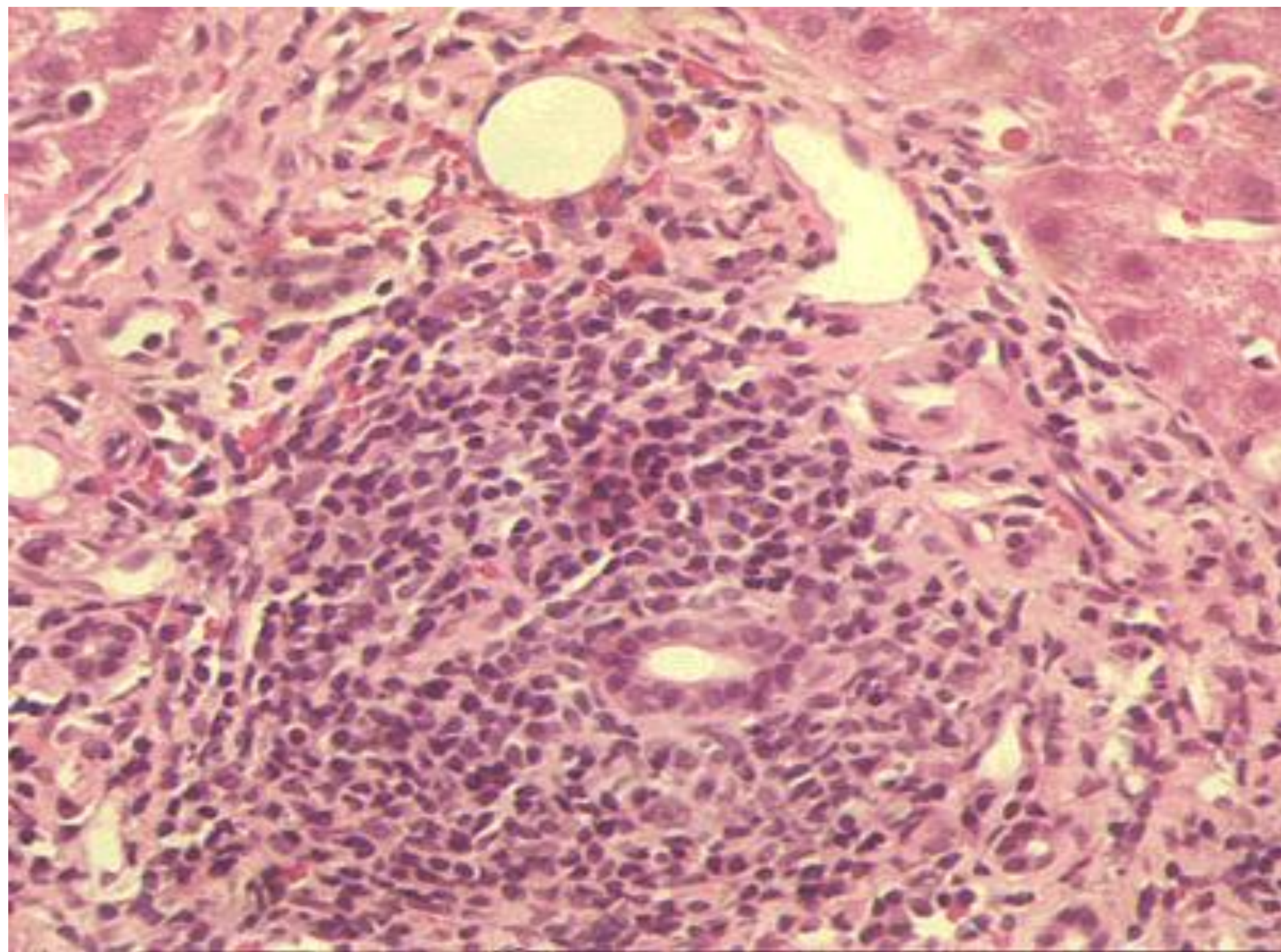


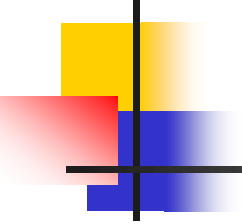


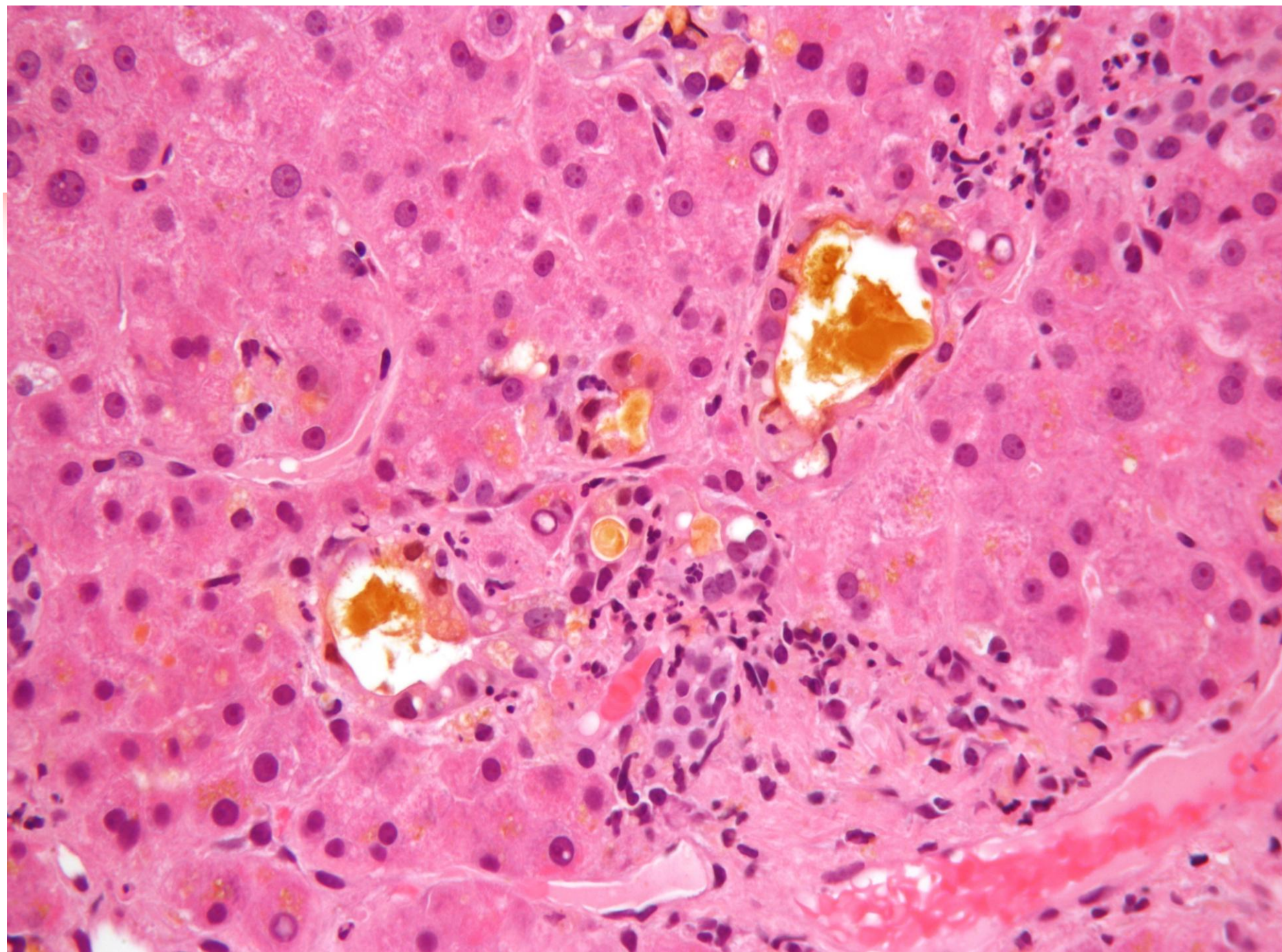
- 
-
- AVH'te portal alan genellikle lenfosit, histiosit, az sayıda plazma hücresi, seyrek polimorfonükleer lökosit ve eozinofil ile hafifçe genişlemiştir.
 - Polimorfonükleer lökosit ve eozinofil hakimse, viral dışında bir neden, özellikle ilaç veya toksin düşünülmelidir.

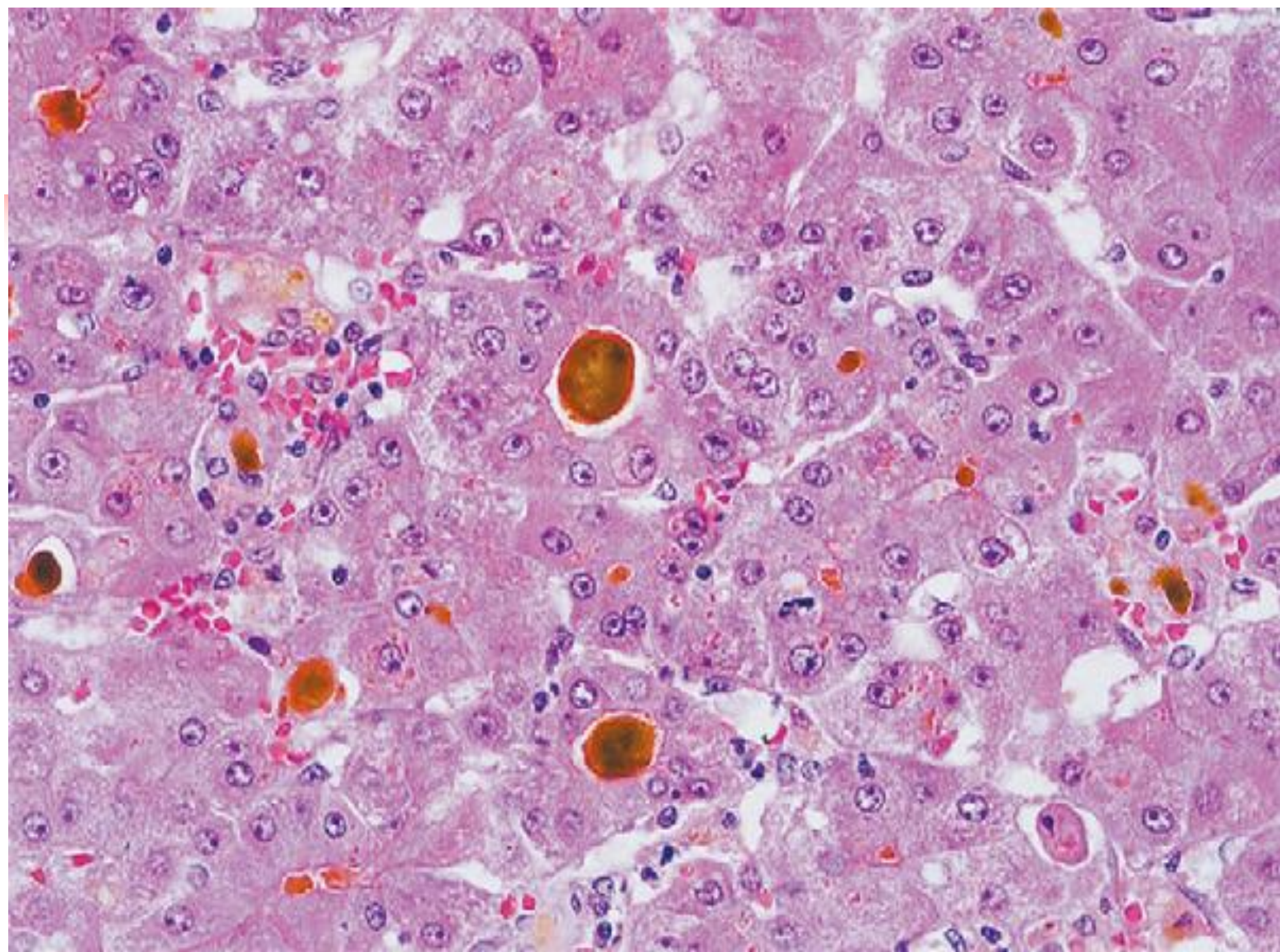


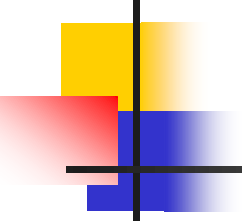
- 
-
- Hafif safra kanal hasarı sıktır ve küçük, interlobüler safra kanallarında epitel hücrelerinde büyüklük ve düzenlenme değişiklikleri vardır.
 - Daha az olarak, duktal epitel vakuollü ve parçalı olabilir, böyle lezyonlar tipik olarak lenfoid folliküllerin yakınında bulunur.

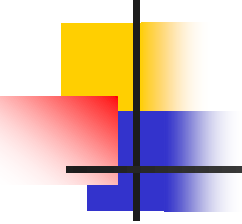


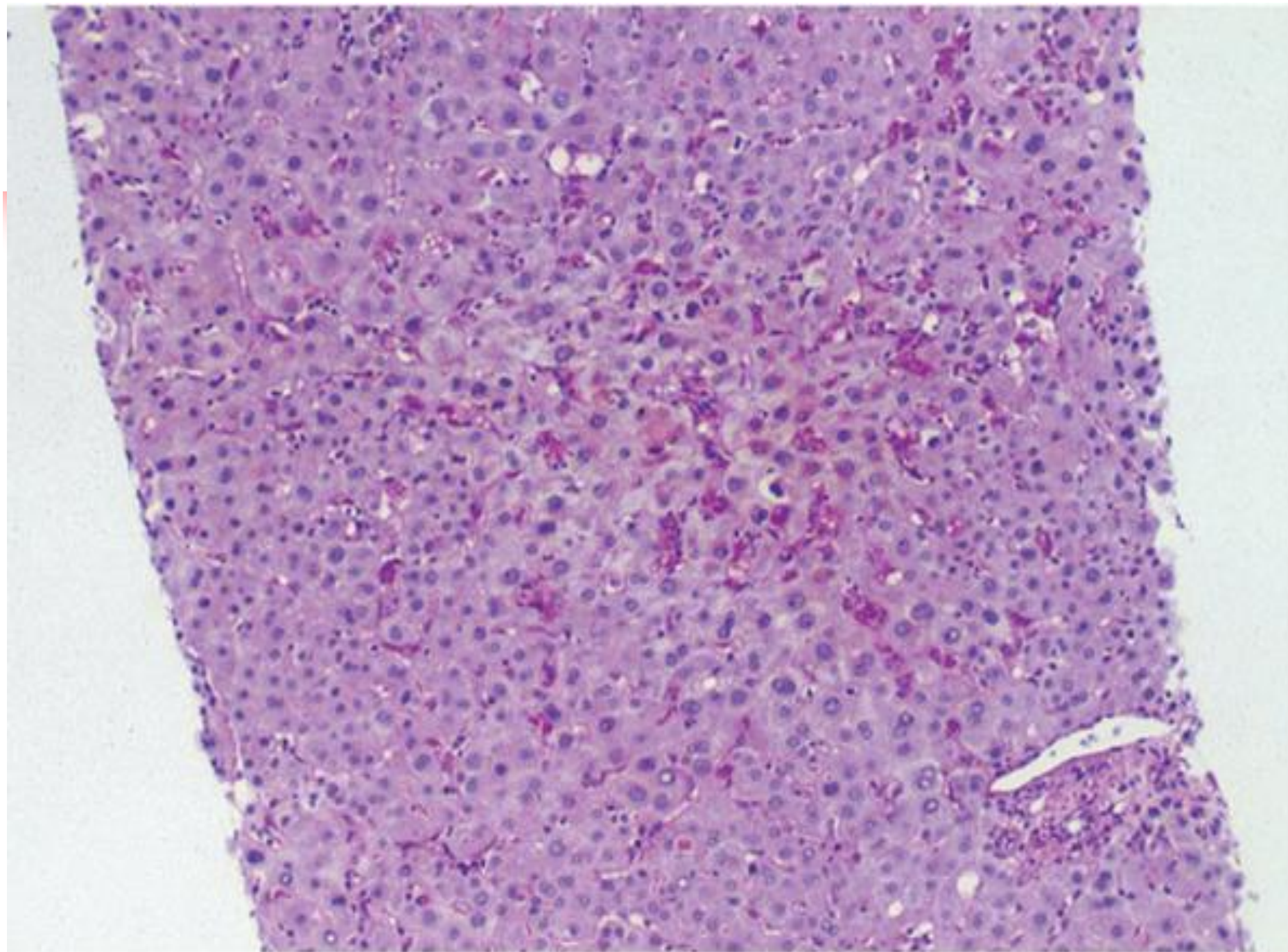
- 
-
- Bazı akut hepatit şekillerinde kanaliküle sınırlı hafif kolestaz vardır. Kanaliküler kolestaz genellikle akut viral hepatitin bulgusu değildir. Ancak, nadiren biliyer tıkanmayı taklit eden kolestaz hakim bulgu olabilir.





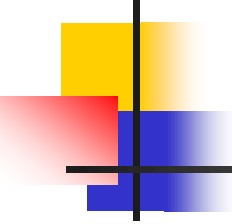
- 
-
- Klasik olarak üç ayrı AVH tanımlanmıştır:
 - a) erken,
 - b) tam gelişmiş (haftalar, aylar),
 - c) geç, rezidüel, yatışan hepatit.

- 
-
- Parankimal değişiklikler yatıştır, seyrek fokal nekroz ve/veya nekroz sonrası hücre artığının fagositozunu gösteren PAS/D pozitif makrofajlar görülür, nekrozun en aktif olduğu zon 3'te belirgindir.
 - Bu makrofajlar soluk kahverengi, lipidden zengin seroid içerir. Bu hafif nonspesifik değişiklikler aylarca sebat eder ve sekelsiz iyileşir.



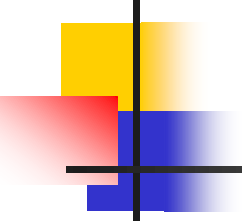


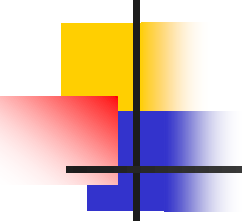
Yahyalı-Kapuzbaşı Şelaleleri

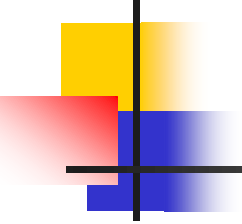


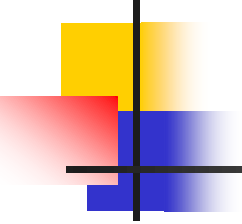
Kronik Hepatit

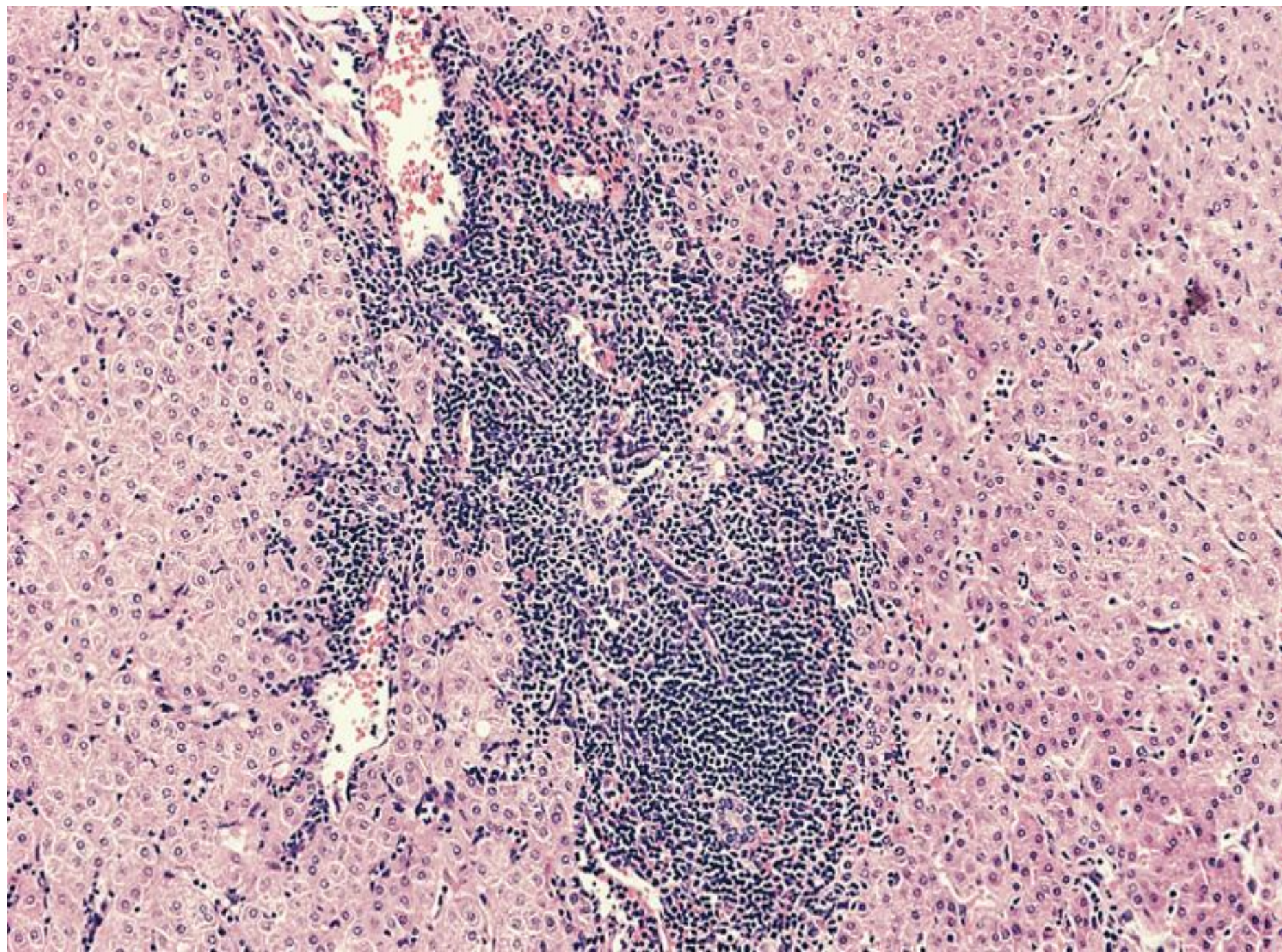
- **Kronik hepatit**, klinik olarak altı aydan daha uzun süren nekroinflamatuvar karaciğer hastalığıdır.
- Spesifik etiyolojiye rağmen, portal iltihap, interface (periportal) hepatit, parankim iltihabı, nekroz ve vakaların çoğunda fibrozis ile karakterizedir.

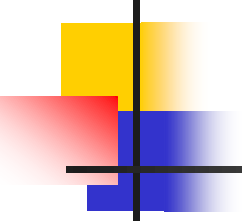
- 
- **Histolojik hasar bulgusu kronik viral hepatit için spesifik değildir,** çünkü, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı ve α 1-antitripsin yetmezliği gibi metabolik bozukluklar, kronik biliyer bozukluklar ve değişik ilaç reaksiyonlarında da benzer bulgular görülebilir.

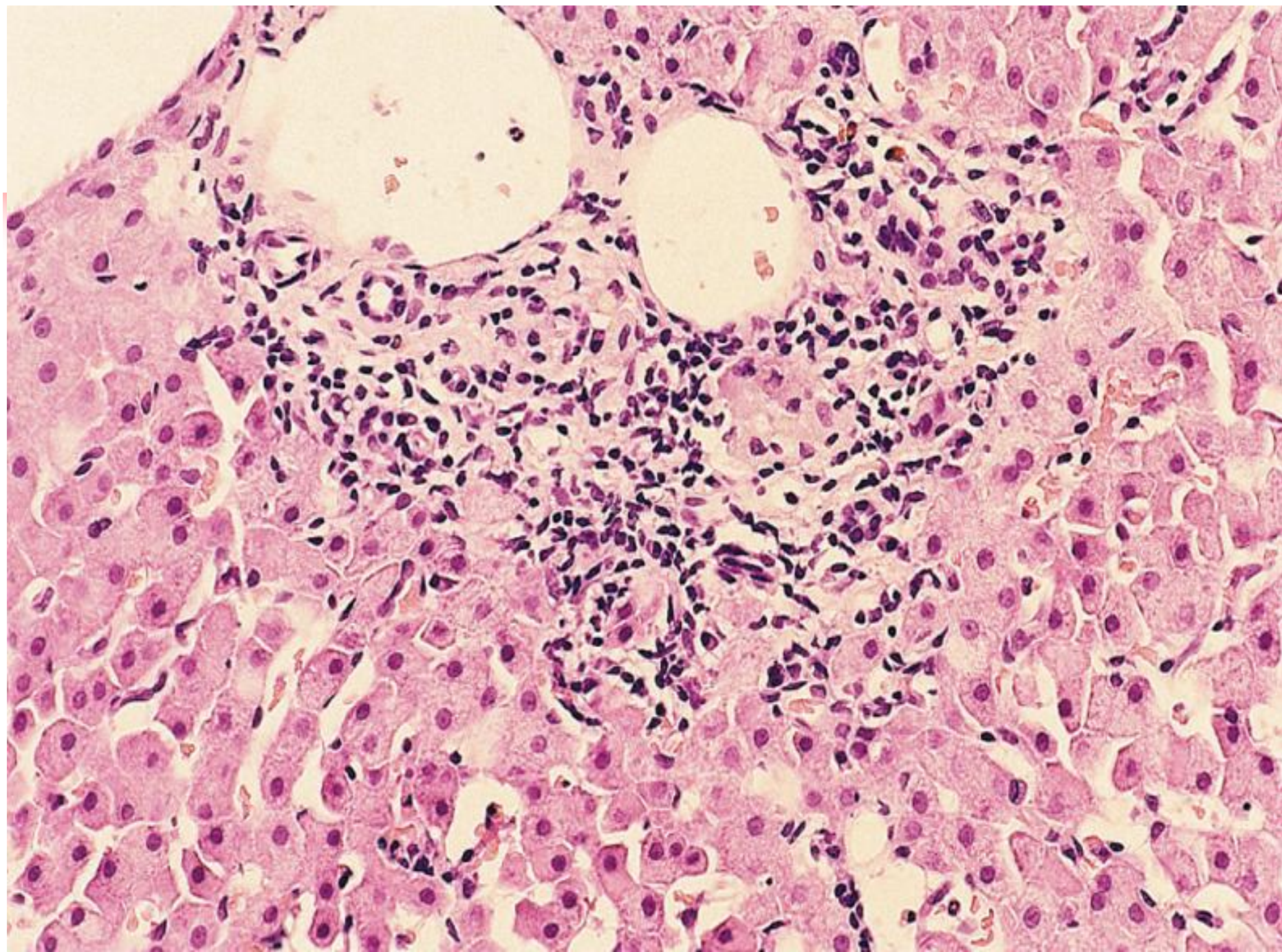
- 
- Klinik laboratuvar testler kronik hepatiti kısmen belirler ancak, karaciğer biyopsisi hala önemlidir. Karaciğer biyopsisinde hedef;
 - a) klinik tanıyı doğrulamak,
 - b) kronik hepatit olarak belirlenen çok sayıda hastalıkla ayırıcı tanı,
 - c) dereceleme ve evreleme,
 - d) klinik olarak kronik hepatitin esas sebebini maskeleyen bir başka hastalığı ekarte etmek,
 - e) spesifik tedavilerin etkisini izlemek,
 - f) Önümüzdeki senelerde, karaciğer biyopsisi ile hastalığın tedavisi için sellüler ve moleküler markerlar belirlenecek ve daha doğru tanı ve daha spesifik tedavi yöntemleri uygulanacaktır.

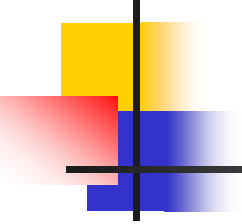
- 
- Interface hepatit; hepatik parankimin portal mezenkimal stroma ile temasta olduğu karaciğer doku bölgesindeki iltihabıdır, "*piecemeal nekroz*" veya "*periportal nekroz*" olarak da bilinir ve kronik viral hepatitin olmazsa olmaz bulgusudur.

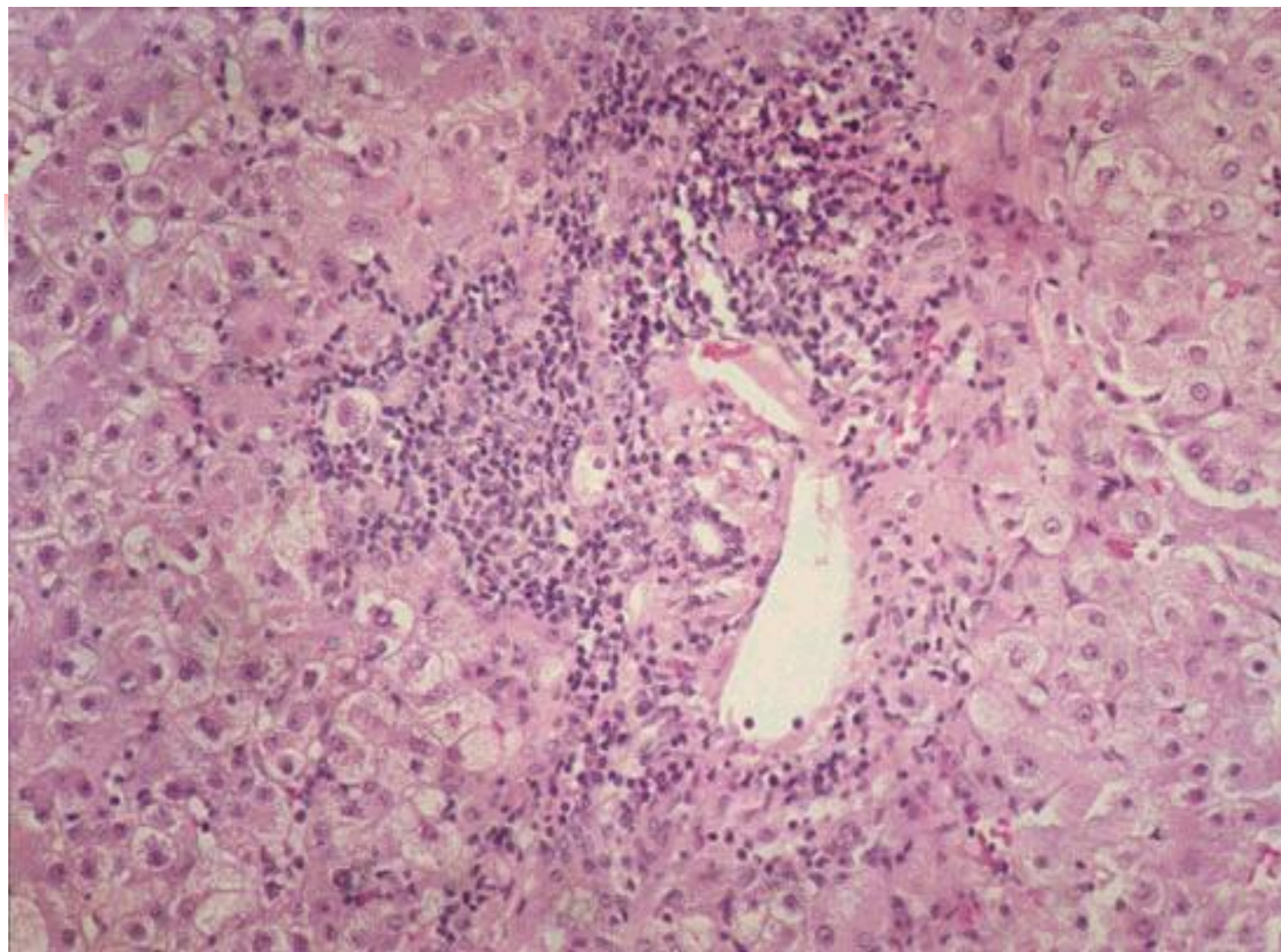
- 
-
- Interface hepatitin iki ana morfolojik komponenti vardır:
 - limiting plate kenarındaki hepatositleri ilgilendiren ve parankime ilerleyen mononükleer iltihabi infiltrat,
 - periportal hepatositlerde dejeneratif (nekrotik) değişiklikler.

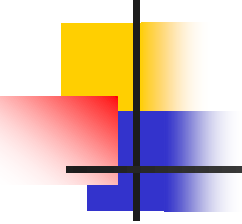


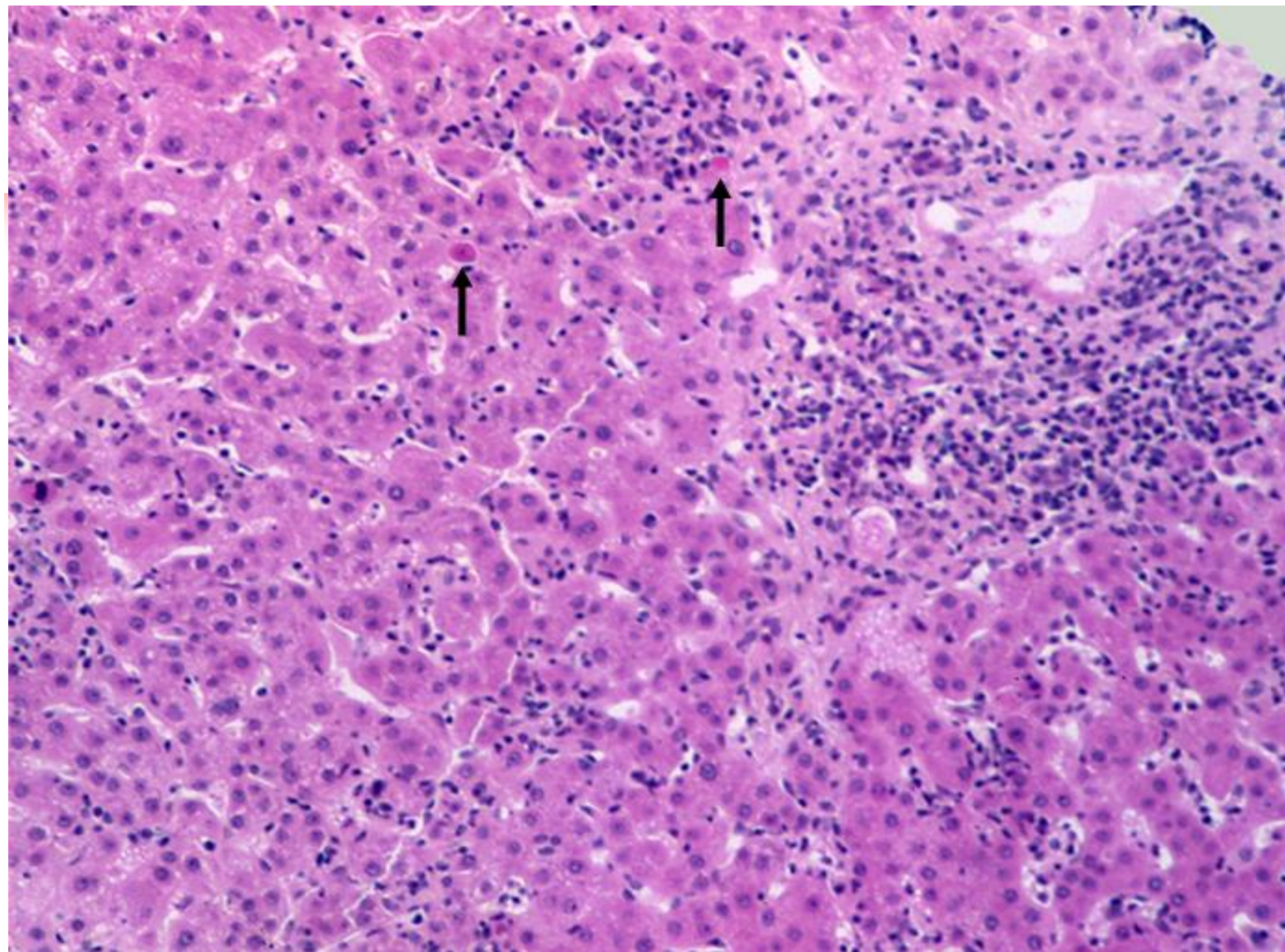
- 
-
- Peripoortal infiltratta lenfosit ve plazma hücreleri dejenere hepatositlerle yakın ilişkidedir.

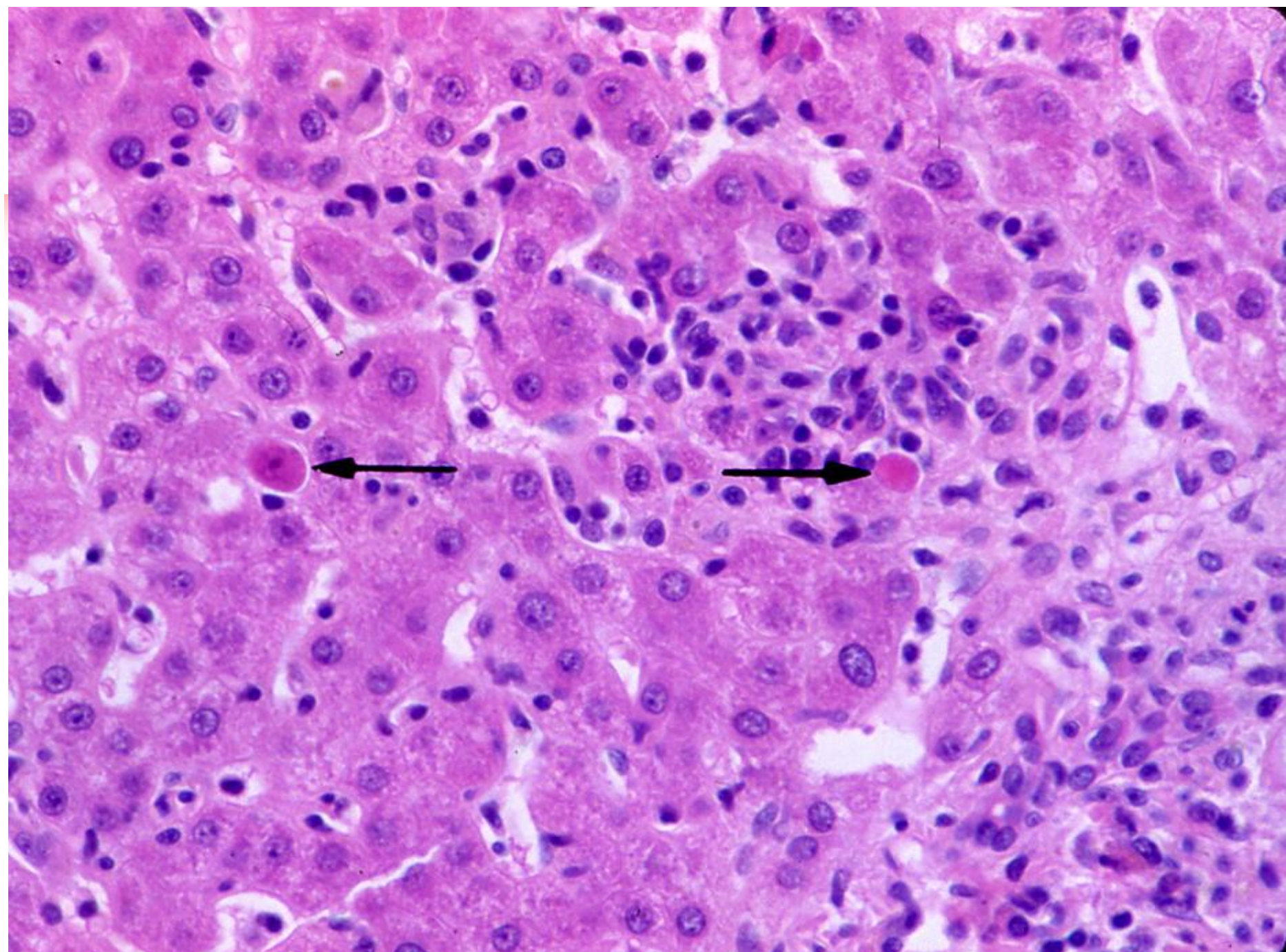


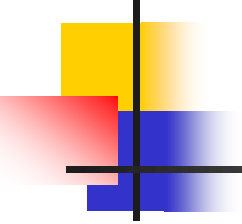
- 
-
- Bu bölgedeki hepatositler balonlaşma dejenerasyonu gösterebilir, sitoplazma soluk, şiş ve kümelenmiştir. Aktif interface hepatit sahasında apoptotik cisim olabilir.

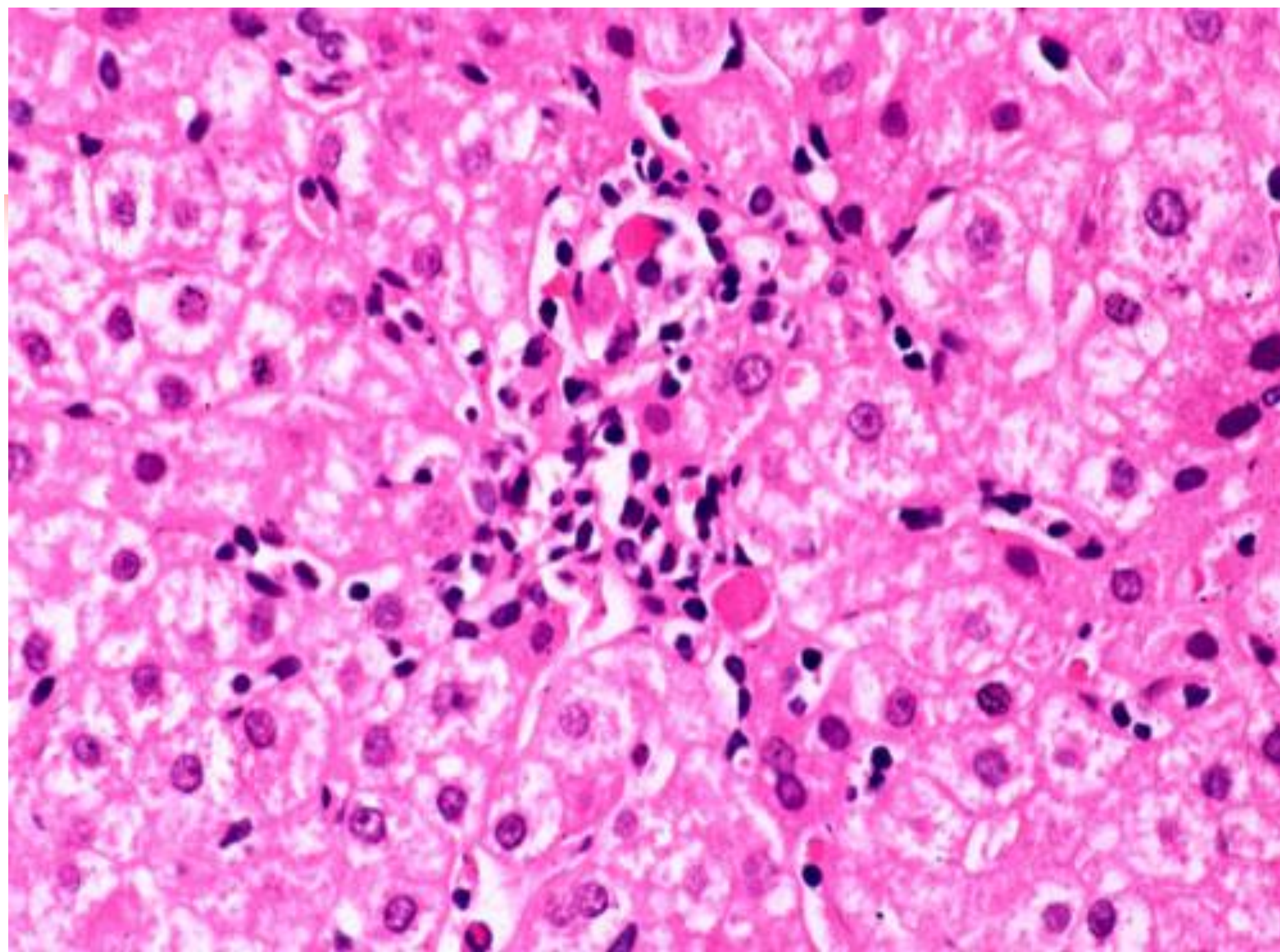


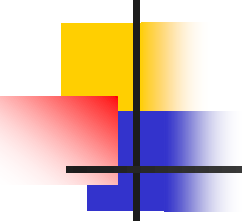
- 
- Kronik viral hepatitte hepatosit nekrozu tipik olarak değişen şiddettedir ve noktacıklı dağılımdadır. Apoptotik hepatositler (asidofil cisimler) periportal alanlarda çok sayıdadır ve dağınık halde hepatik lobülde de bulunur.
 - Hasarlı veya ölen hepatosit çevresinde iltihabi hücreler kümeler yapar.

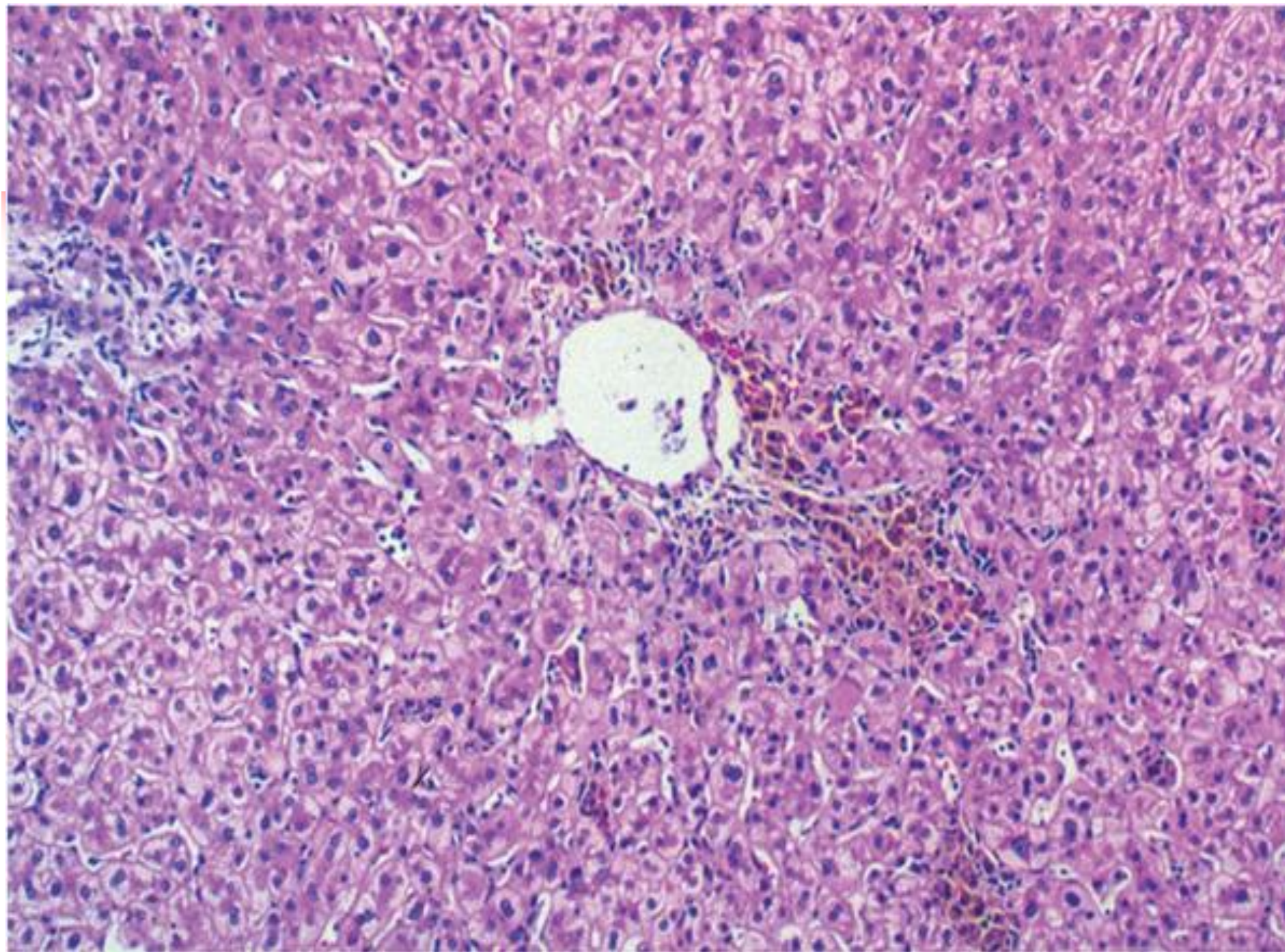


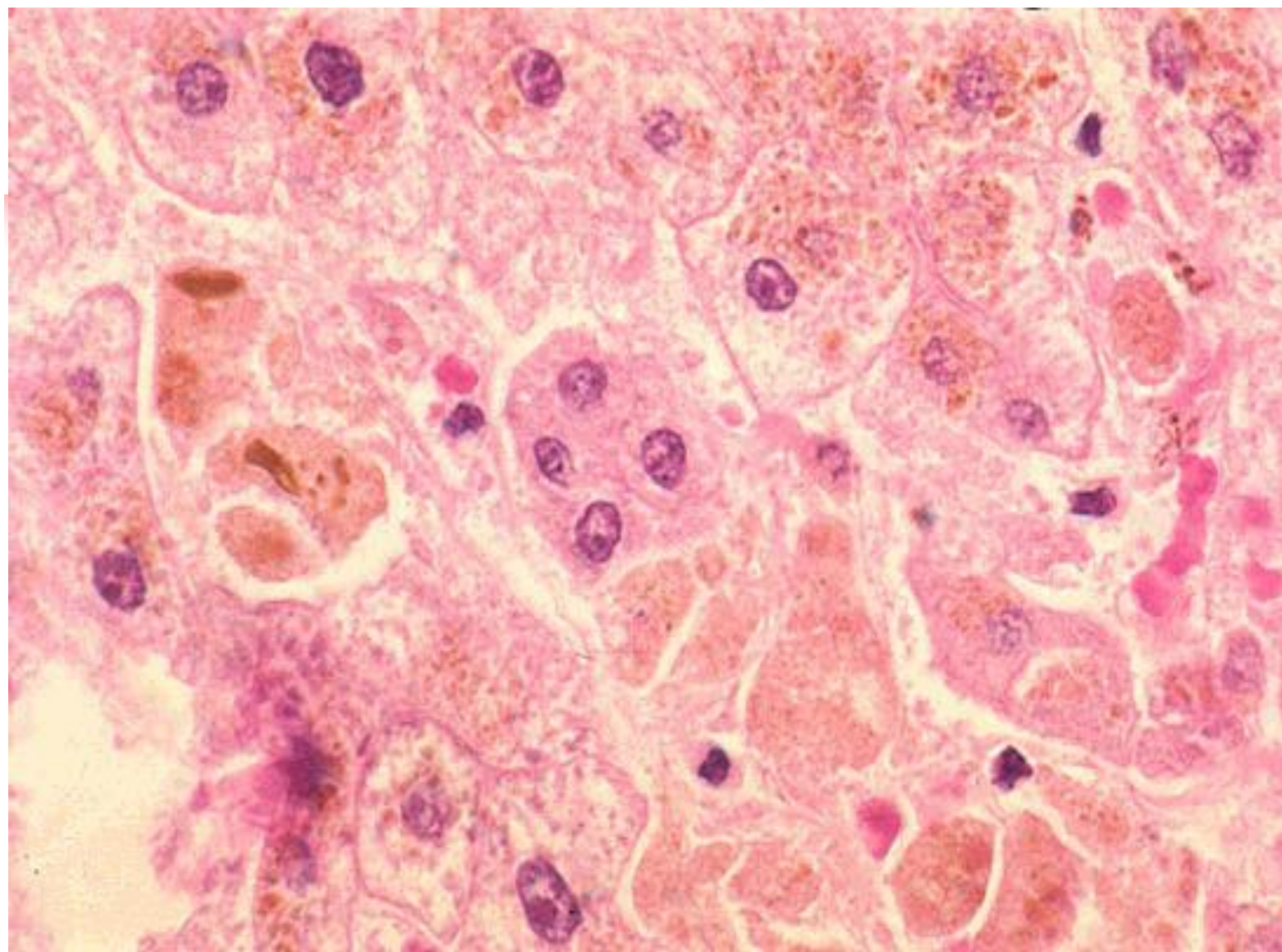


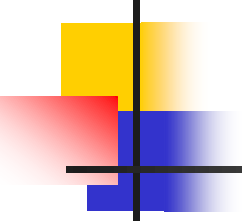
- 
-
- Kupffer hücreleri, noktacıklı hepatosit nekrozu alanlarında sellüler artık fagositte edebilir.

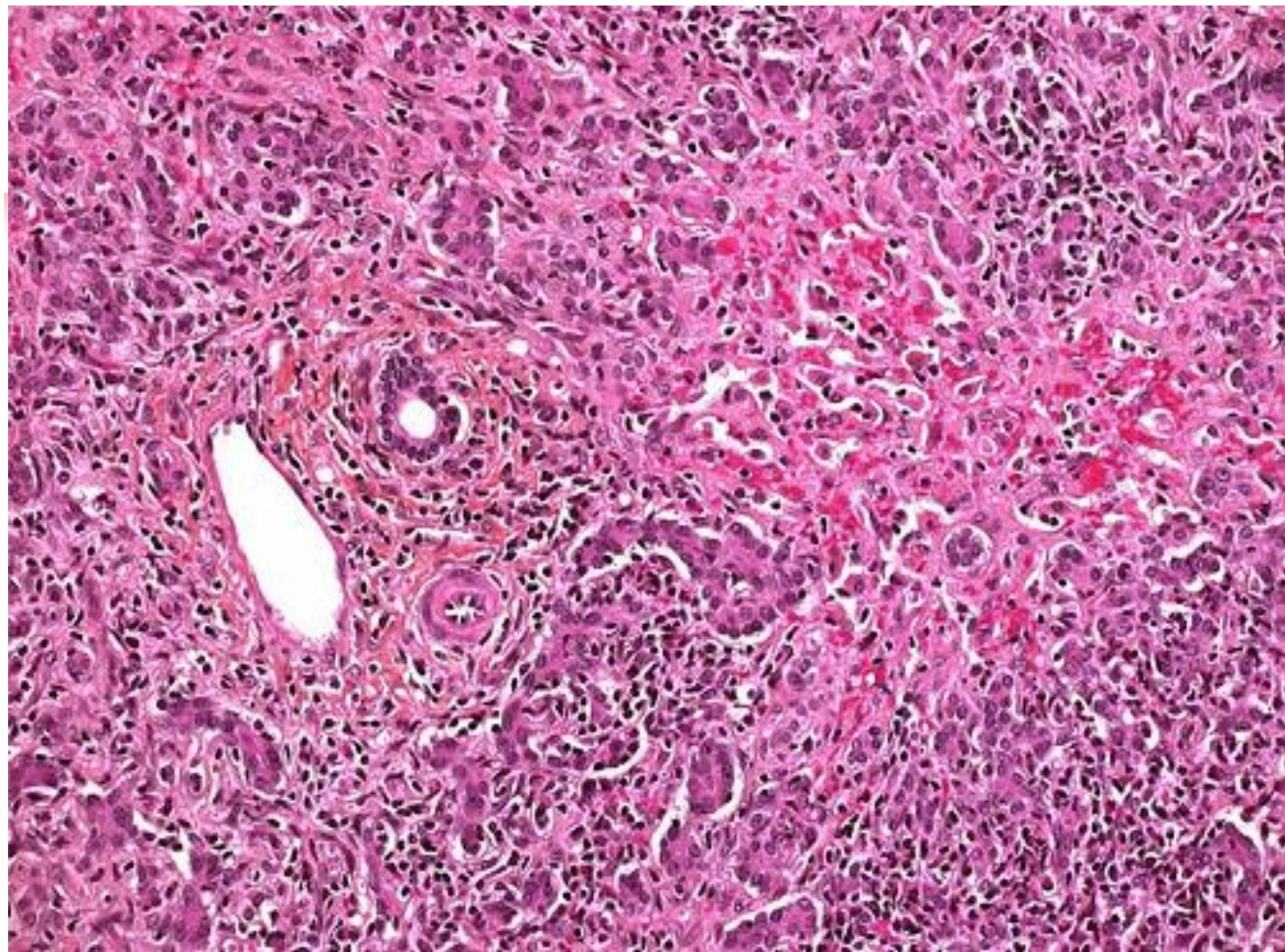


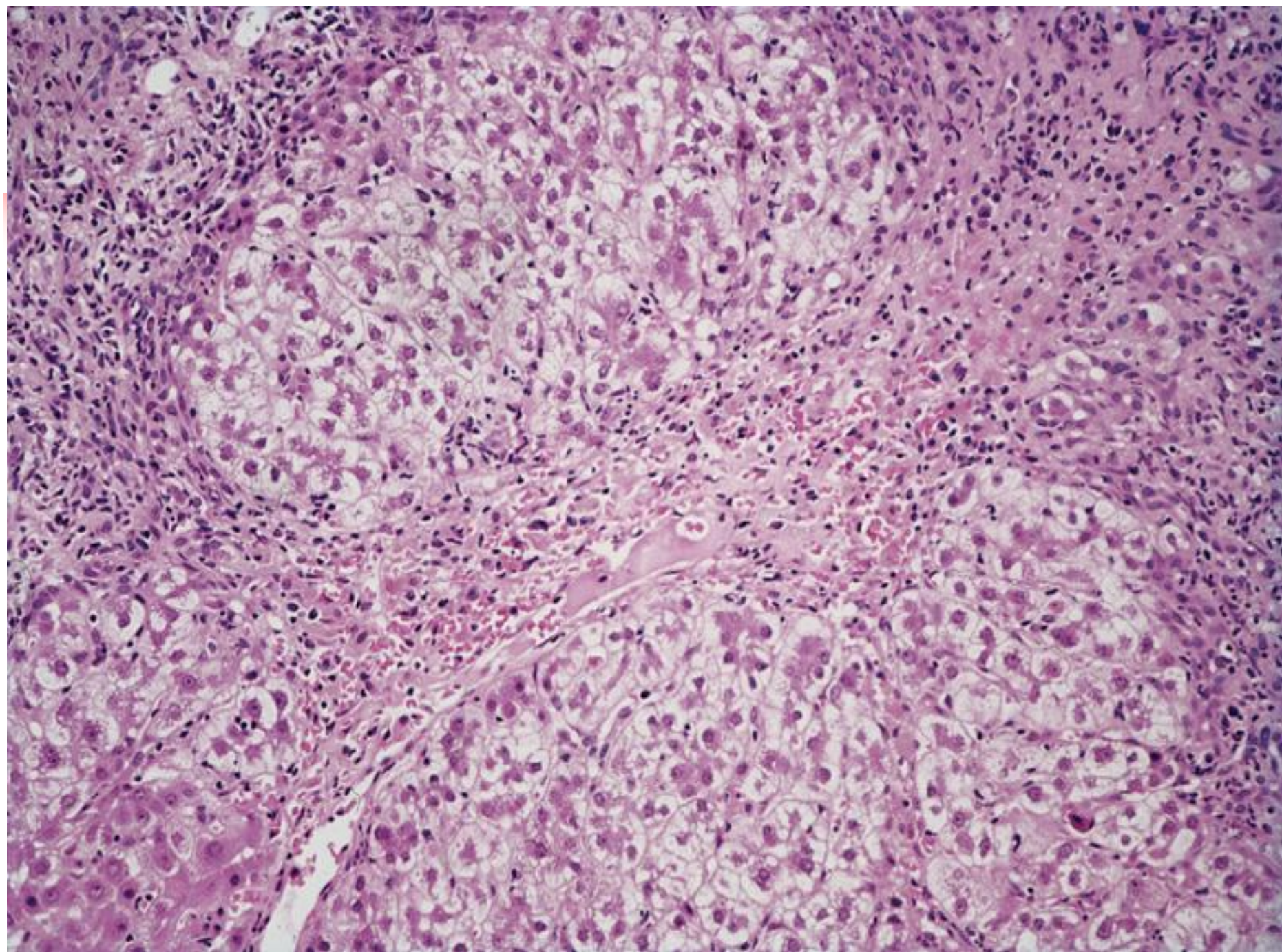
- 
-
- Kronik viral hepatit ataklarında balonlaşma dejenerasyonu olabilir ve zon 3 kolestazi ile birlikte.

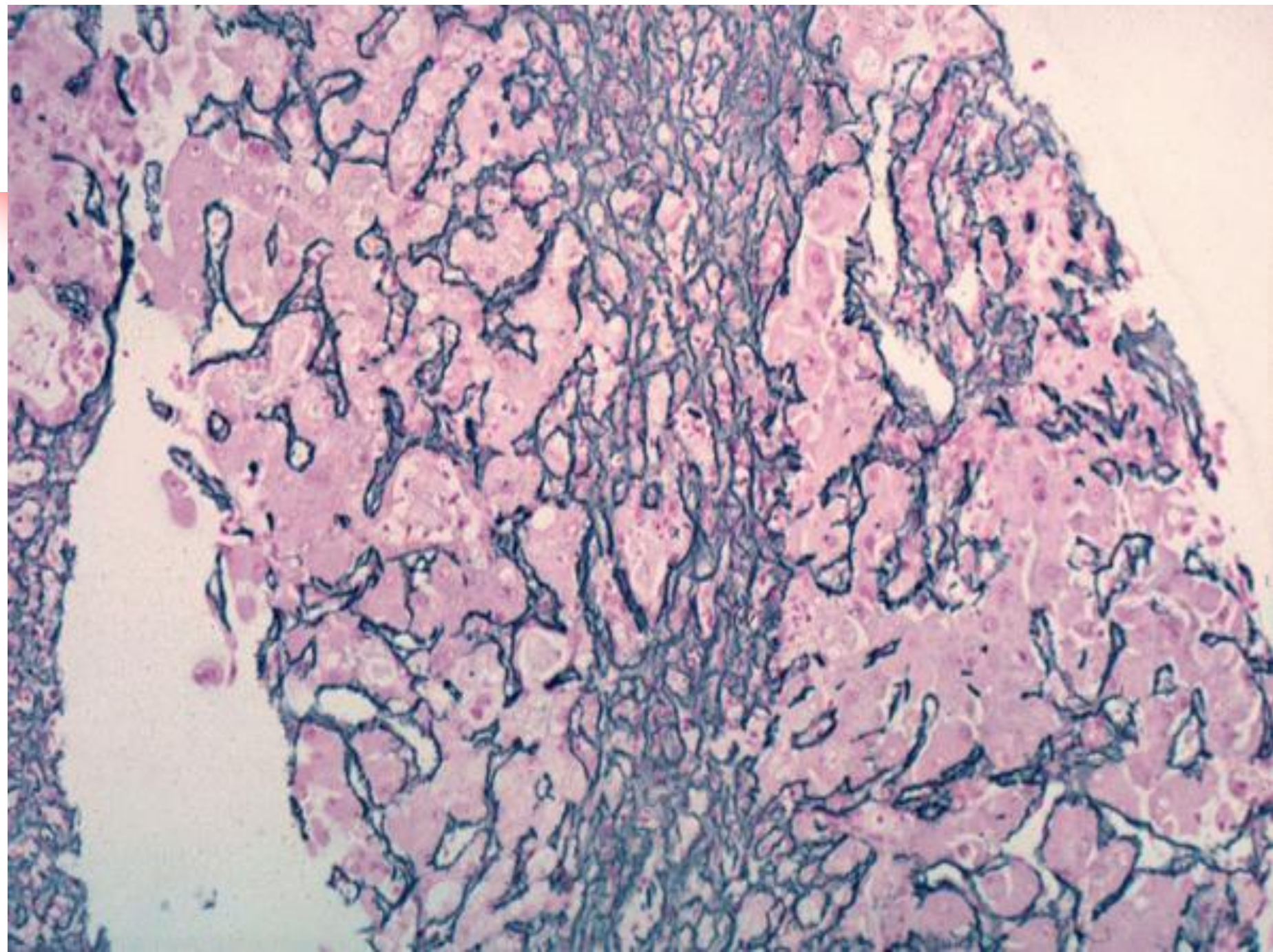


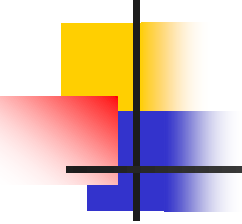


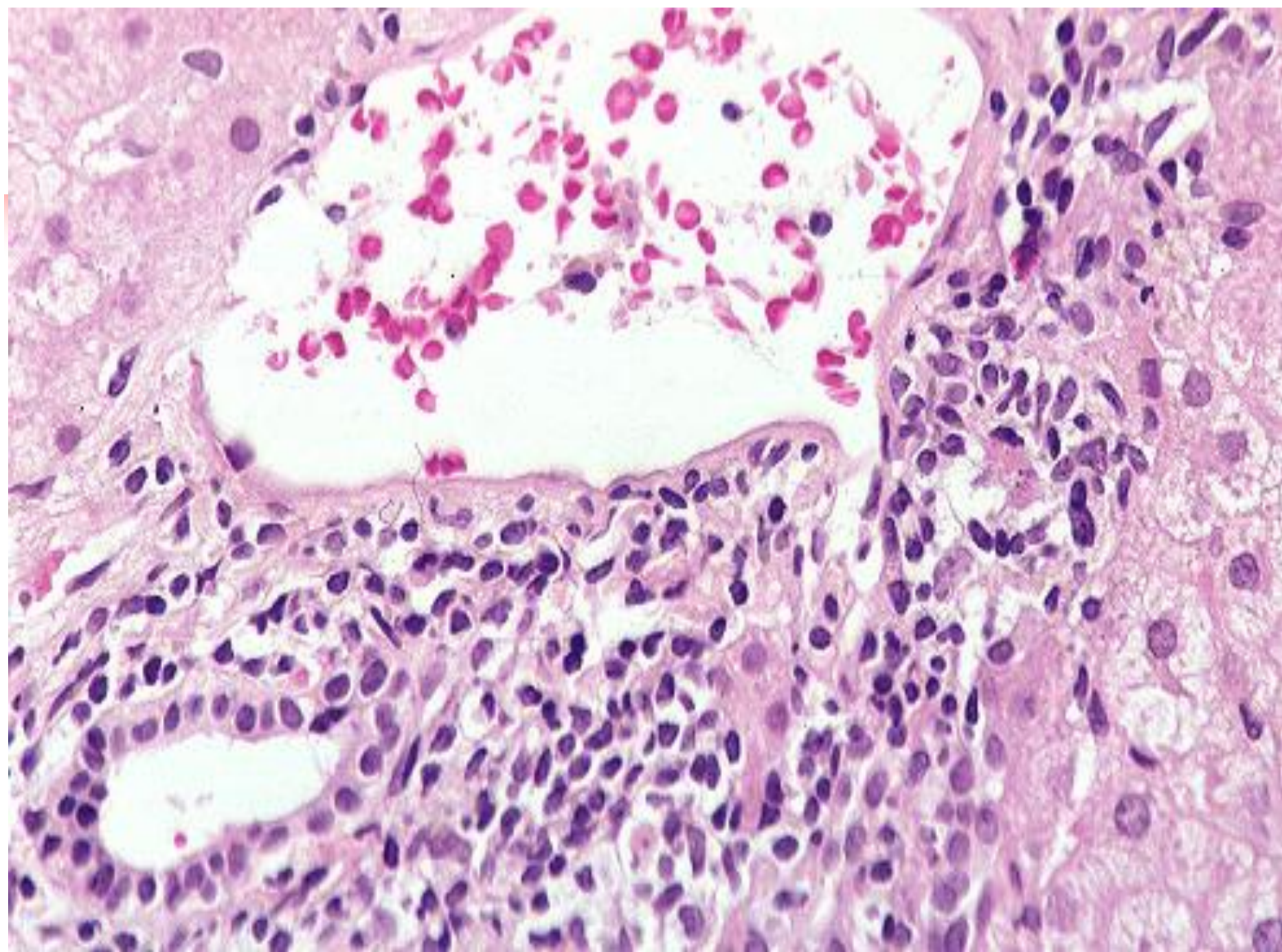
- 
-
- Geniş sahaları tutan nekroz -konfluent nekroz-, tipik olarak santral ven çevresinde yer alır, fakat daha ciddi olduğu zaman, diğer santral ve portal alanlara uzanır ve köprüleşen nekroz oluşur.
 - Böyle köprüleşme nekrozu skar ve fibrozise ilerleme açısından önemli bir bulgudur.
 - Bazı vakalarda tüm lobül etkilenebilir ve panlobüler veya multilobüler kollaps adını alır. Bu bölgelerde portal alanlar birbiri ile yakınlaşır ve sadece nekrotik debri, makrofaj, gevşek veya daha matür kollajen ve elastik fibril ile ayrılır.

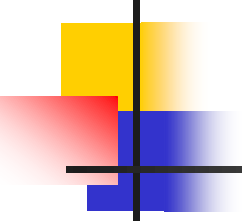


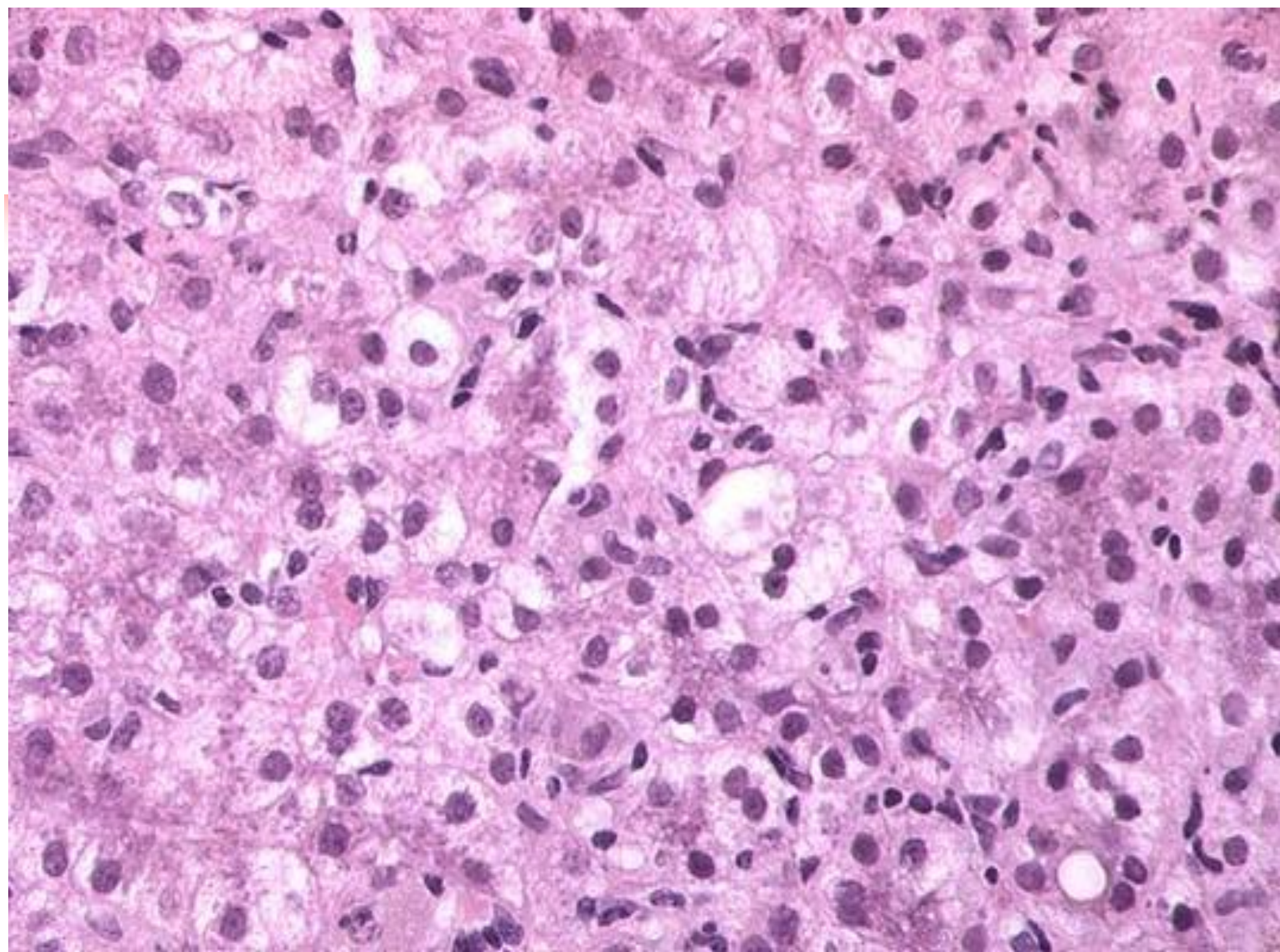


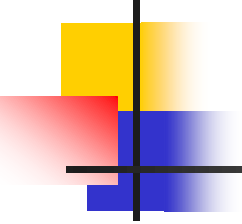


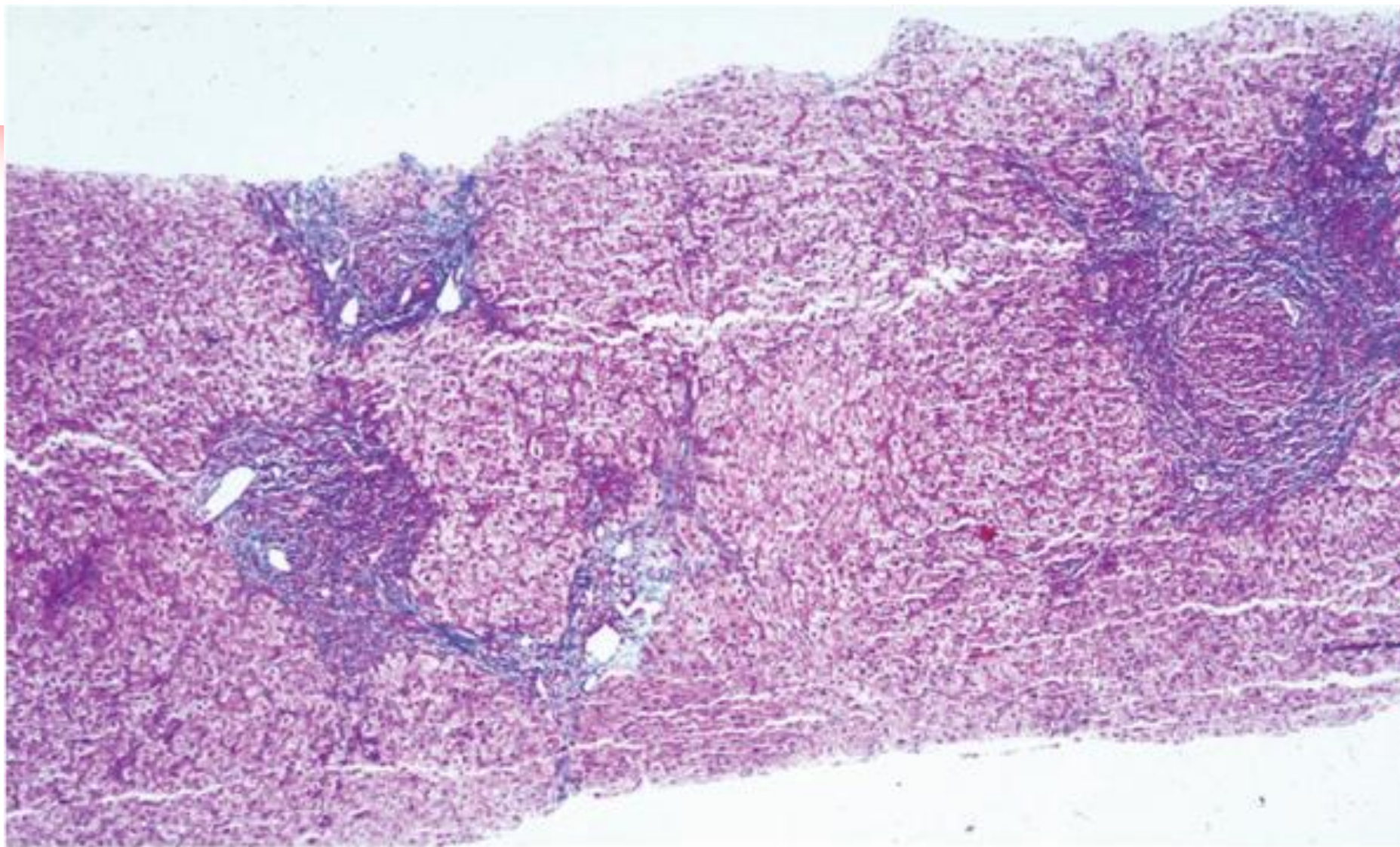
- 
-
- İnterlobüler safra kanallarındaki hasar; vakuolizasyon, nekroz, ve lenfositik infiltrasyonla belirlenir, kronik HCV'de sıktır, kronik HBV'de daha azdır.

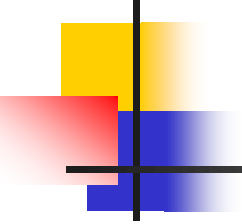


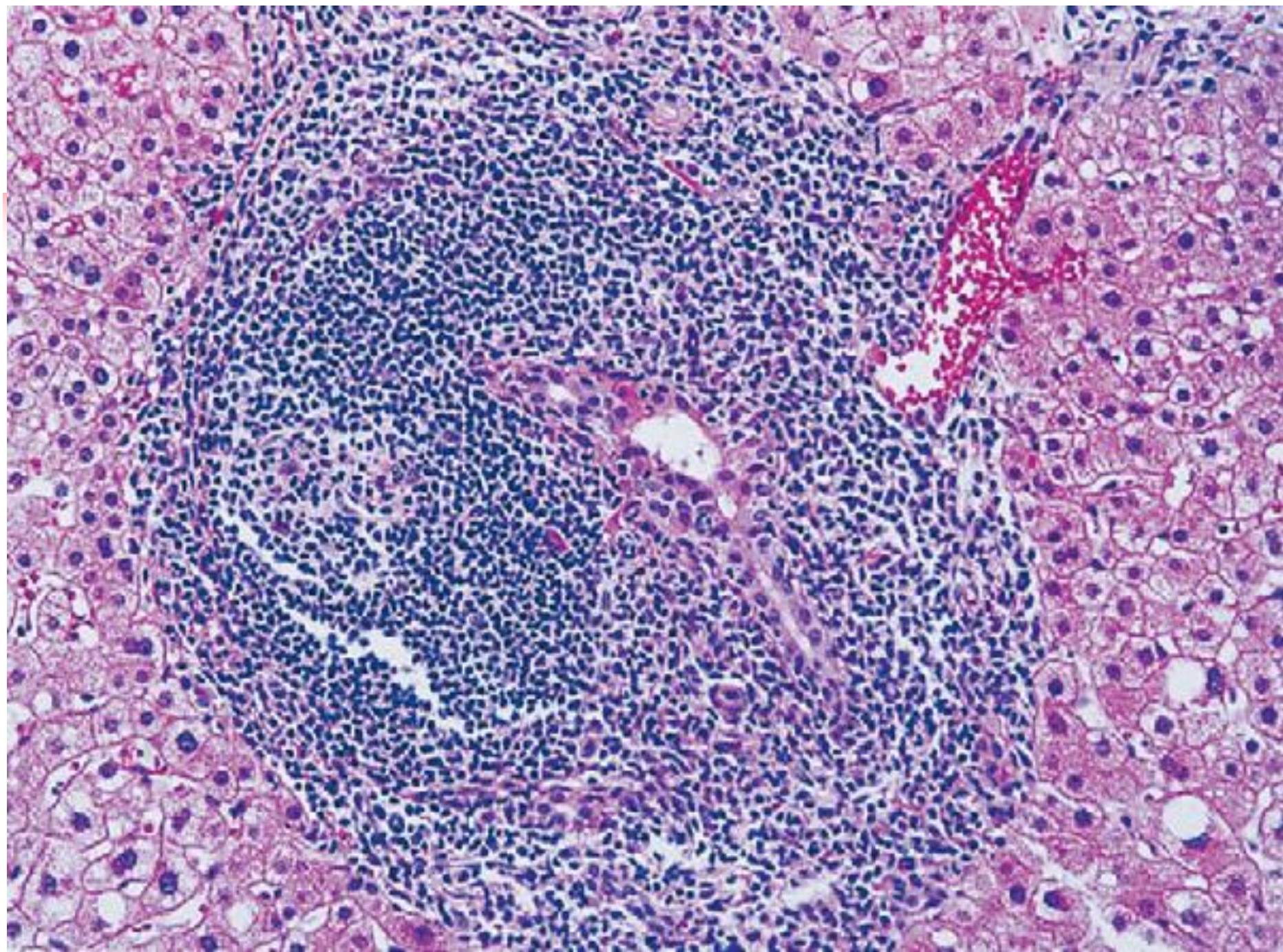
- 
-
- Karaciğer hücre rejenerasyonu karakteristiktir.
 - Karaciğer hücre kordonları iki-üç sıralı olabilir. Önemli nükleer anizositoz, çok sayıda binükleer hepatosit ve seyrek multinükleer dev hepatosit görülebilir.

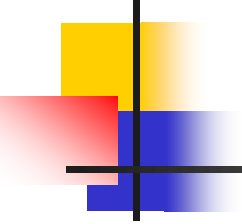


- 
-
- Rejeneratif aktivite irregüler olarak dağılır ve sıklıkla fibrozis olmadan, sirozda görülene benzer ayrı nodül oluşturabilir.
 - Rejenere hücreler asinüs benzeri yapılar (rozet) oluşturabilir.

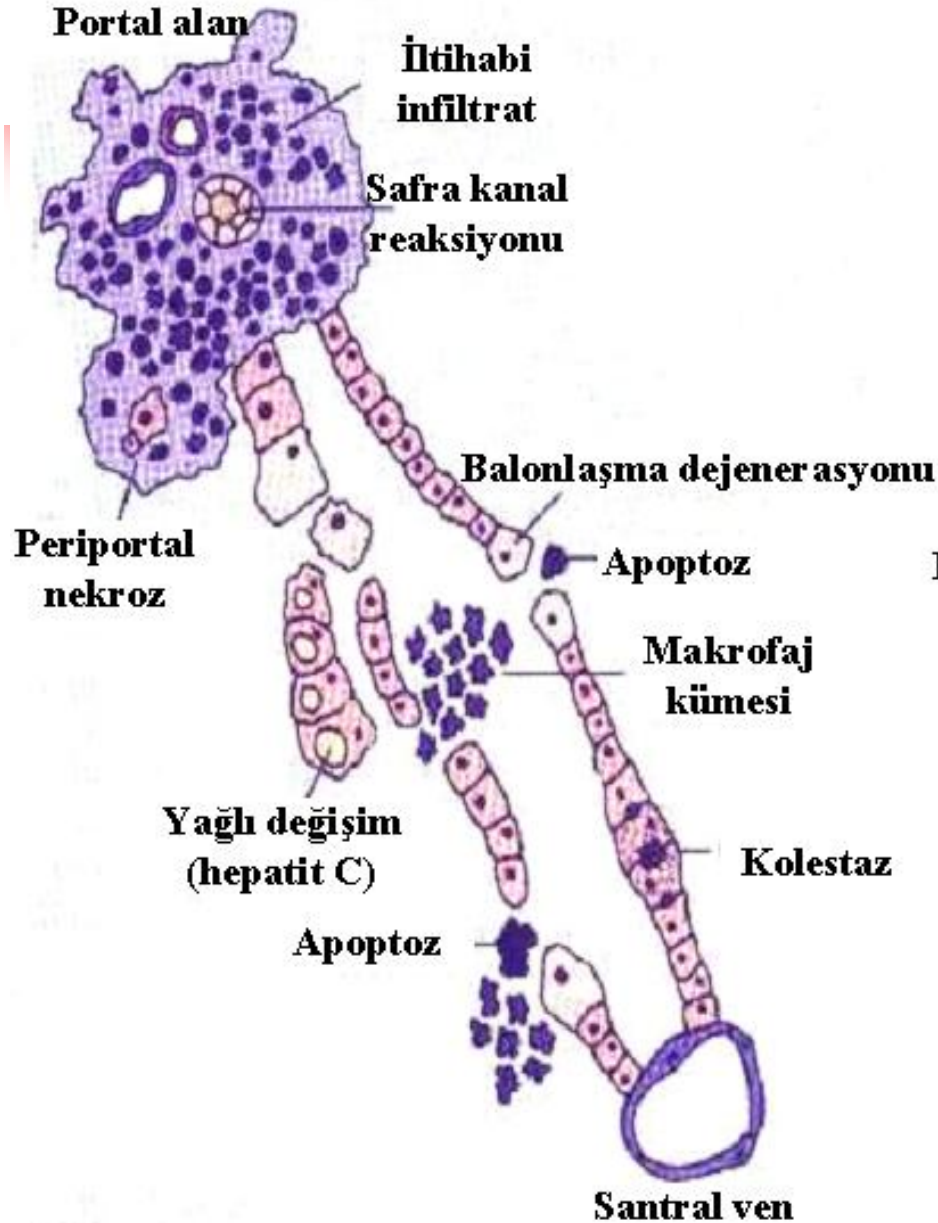


- 
-
- Portal alan mononükleer infiltrasyonu herhangi bir nedenle olan kronik hepatit bulgusudur.
 - Portal alanların bazısı veya bütünü tutulur ve portal iltihap genellikle akut viral hepatitte görülenden biraz daha denstir.
 - Portal alan normal büyüklükte veya iltihabi hücre birikimine bağlı hafifçe büyümüştür.

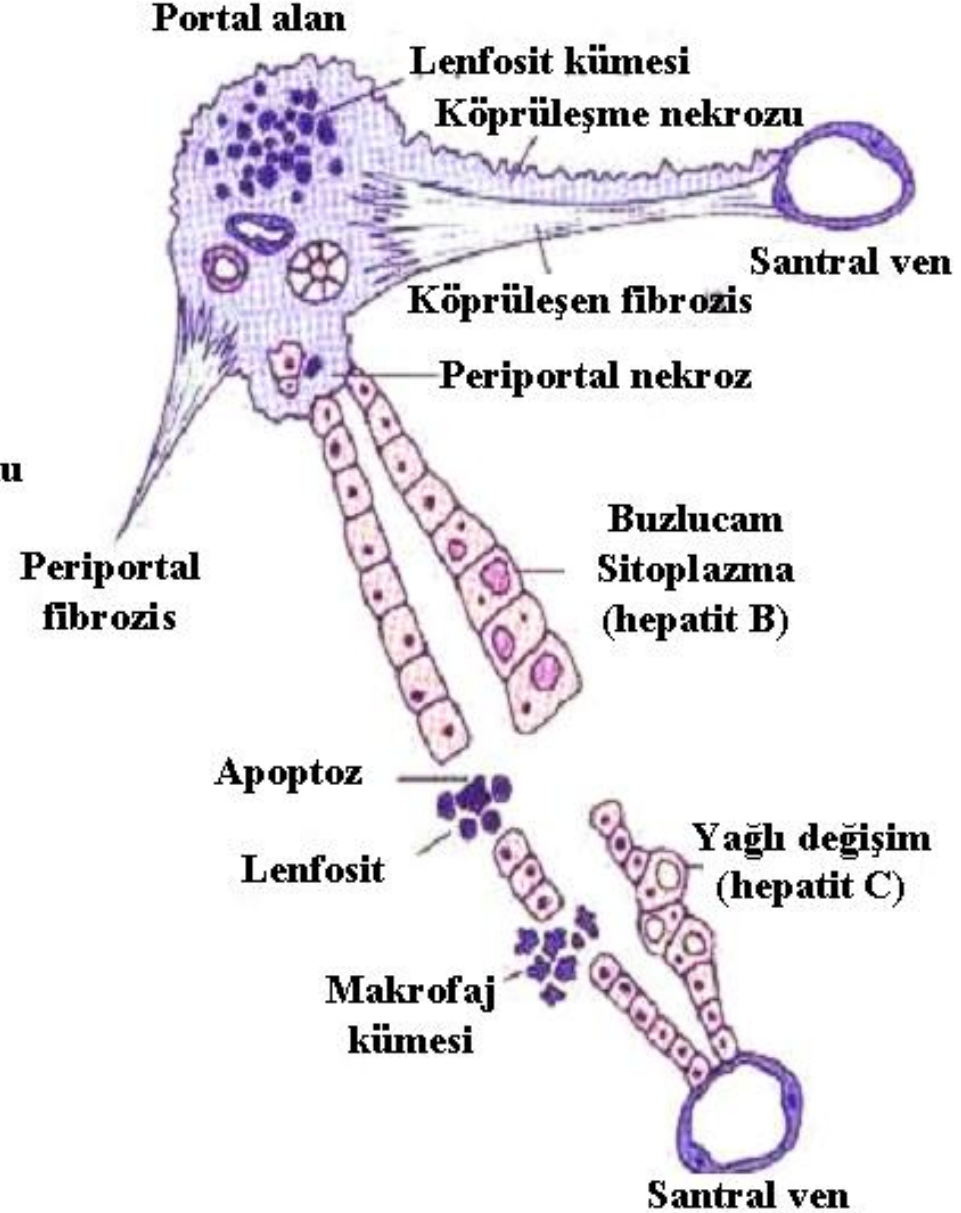


- 
-
- Devam eden nekroinflamatuvar aktivite sonucu limiting plate'te ilerleyici fibrozis portal alanların yıldızimsı genişlemesine yol açar.
 - Disse aralığında kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks materyelinin birikimi sinüzoid kapillarizasyonuna neden olur.
 - Portal-portal fibröz septalar bitişik fibrotik portal alanların birleşmesine yol açar.

AKUT HEPATİT

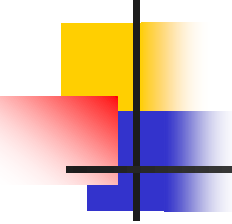


KRONİK HEPATİT



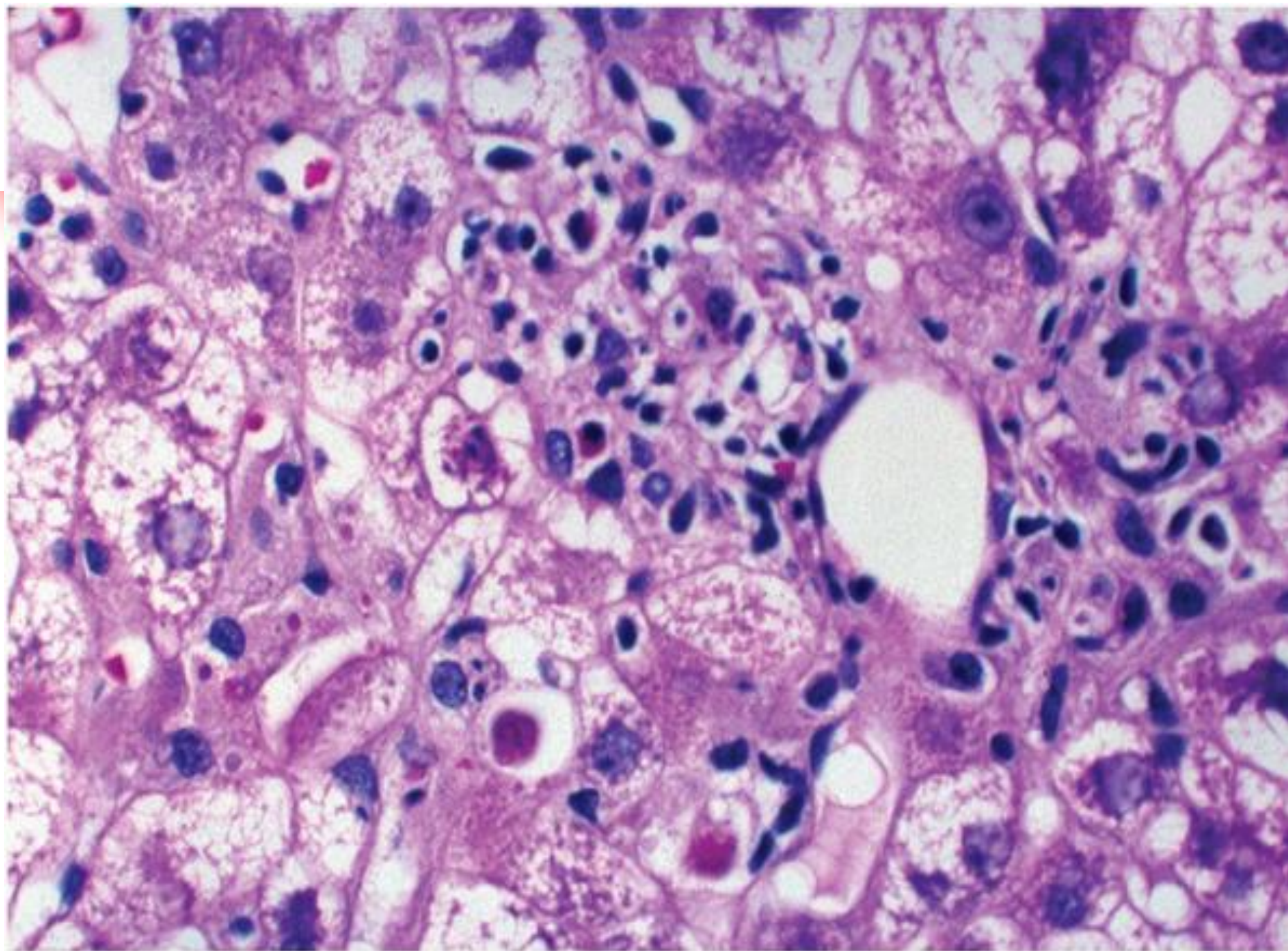


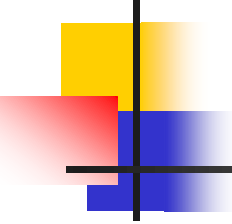
Yahyalı-Kapuzbaşı Şelaleleri



Hepatit A

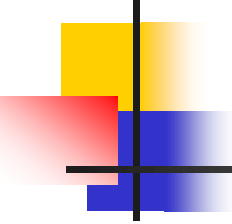
- HAV infeksiyonu histolojik bulguları genel olarak akut hepatit gibidir, iki farklı histolojik tipi tanımlanmıştır,
 - Hepatit A periportal formu, portal ve periportal iltihap (interface hepatitis) gösterir. iltihabi infiltrat sıklıkla plazma hücrelerinden zengindir ve bilgi olmadan otoimmün hepatitten ayırım güç olabilir.
 - Kolestatik tipte, zon 3 kolestaz hakimdir, hafif iltihap vardır, sıklıkla ilaç veya toksik hasara bağlı toksik kolestaz olarak değerlendirilebilir.





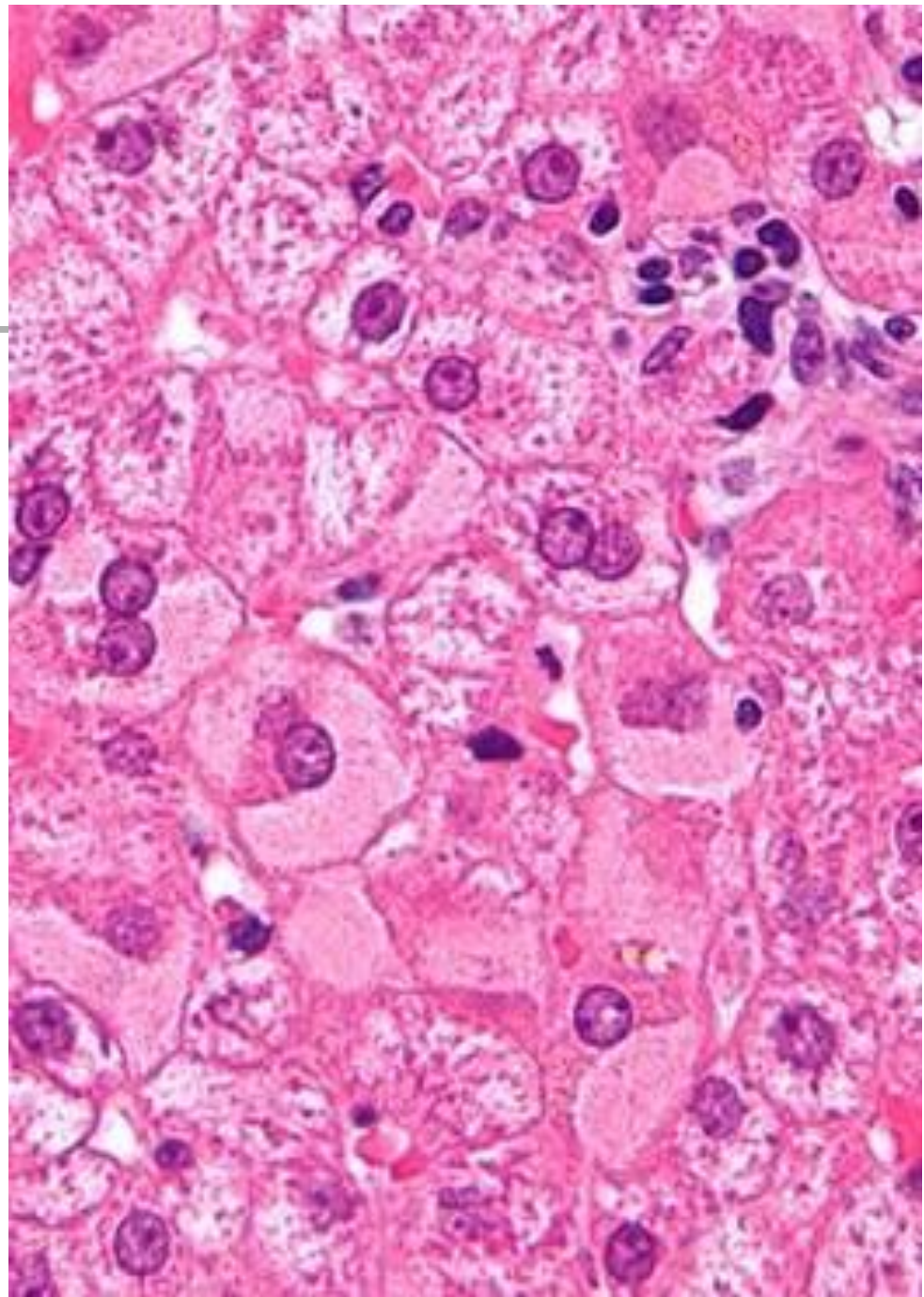
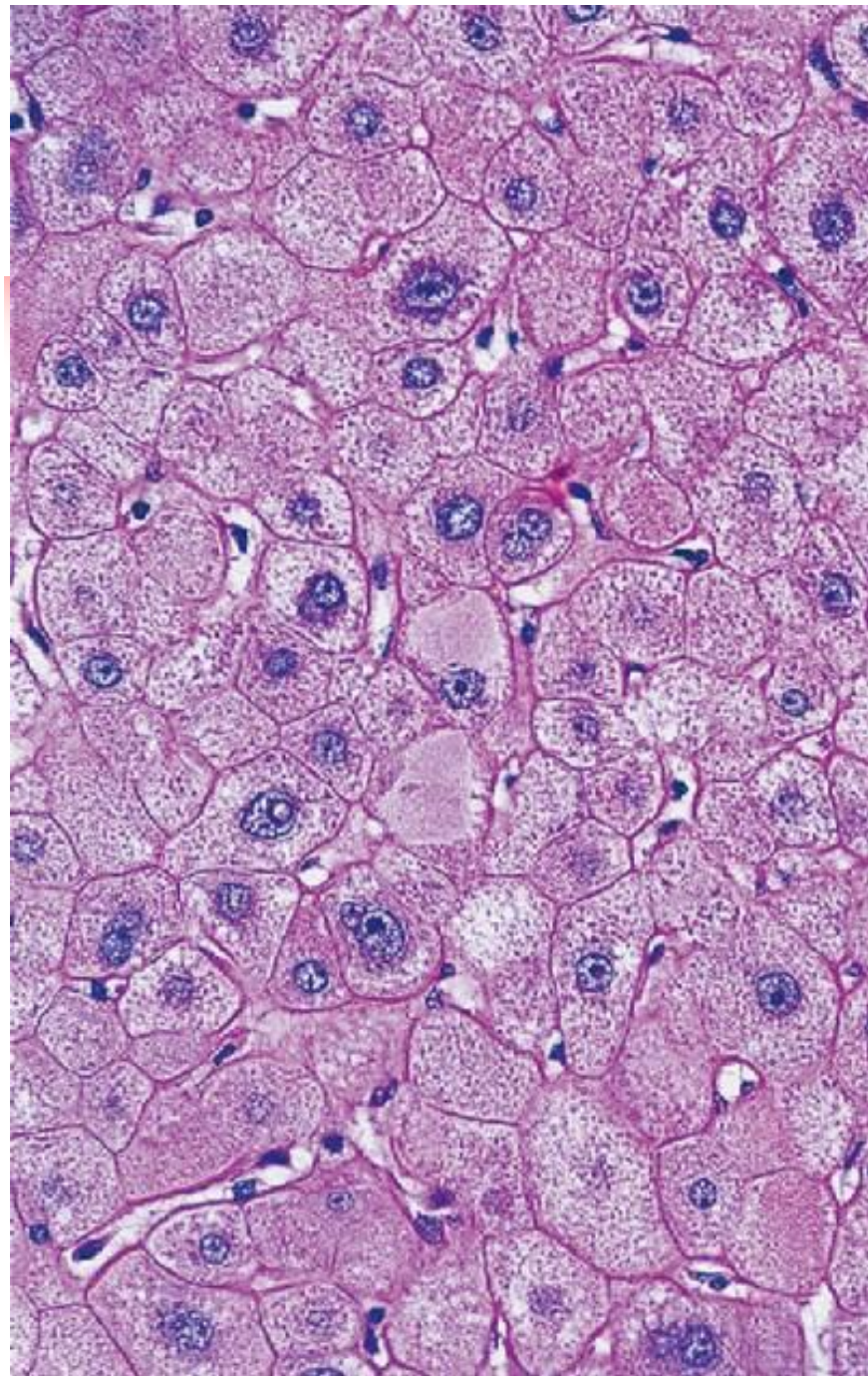
Hepatit B

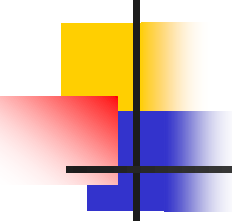
- **Histolojik olarak, akut ve kronik hepatit B infeksiyonu, esas olarak diğer akut ve kronik hepatitlere benzer.**
- Akut hepatit fokal, konfluent, veya submassif ve masif nekroz ile olabilir.
- HBsAg-içeren (ground-glass) hücreler akut formda görülmez. Ancak vakaların hepsinde yoktur ve hafif nekroinflamatuvar aktivite içeren biyopsilerde çok sayıda olabilir.



Hepatit B

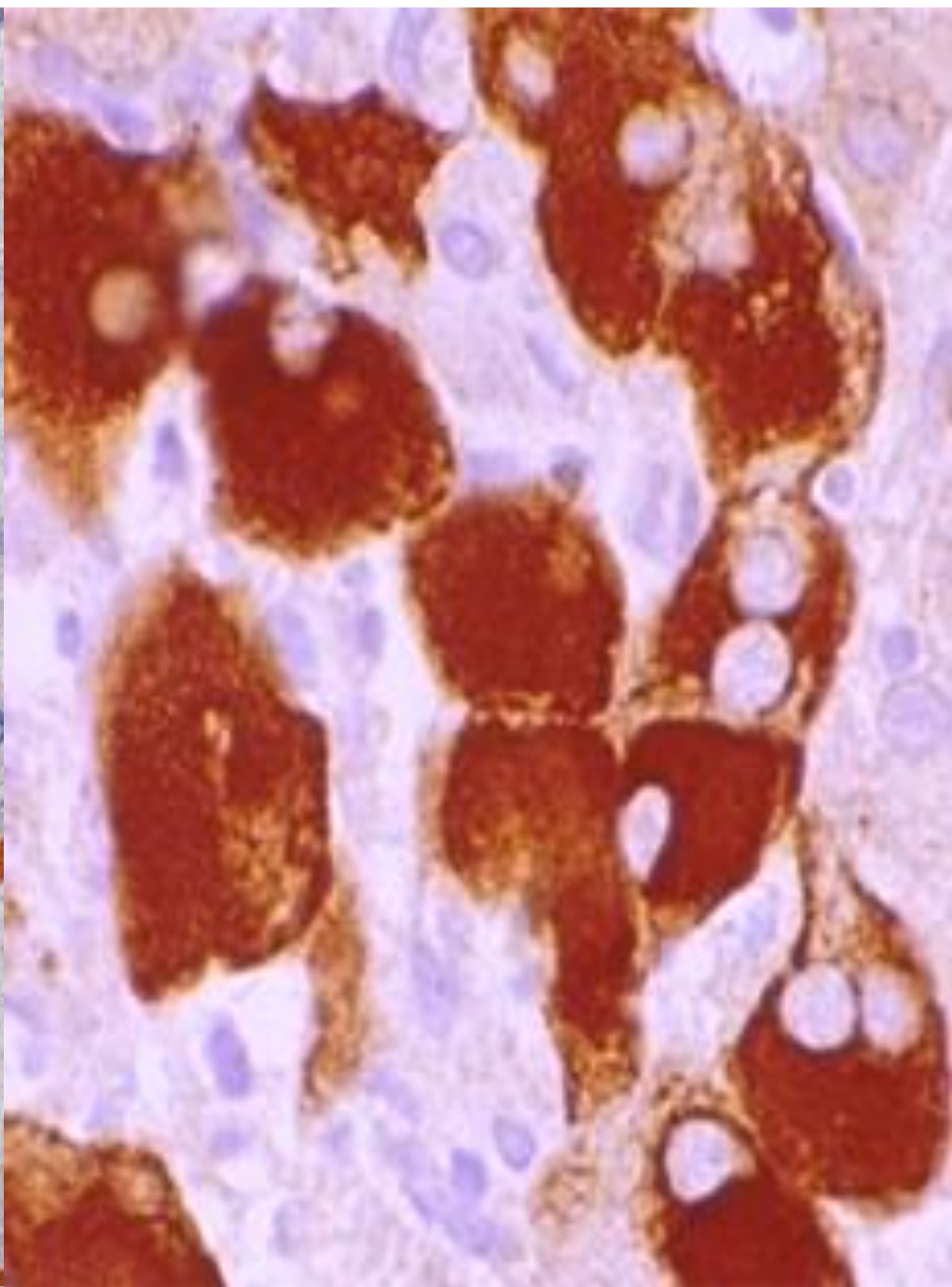
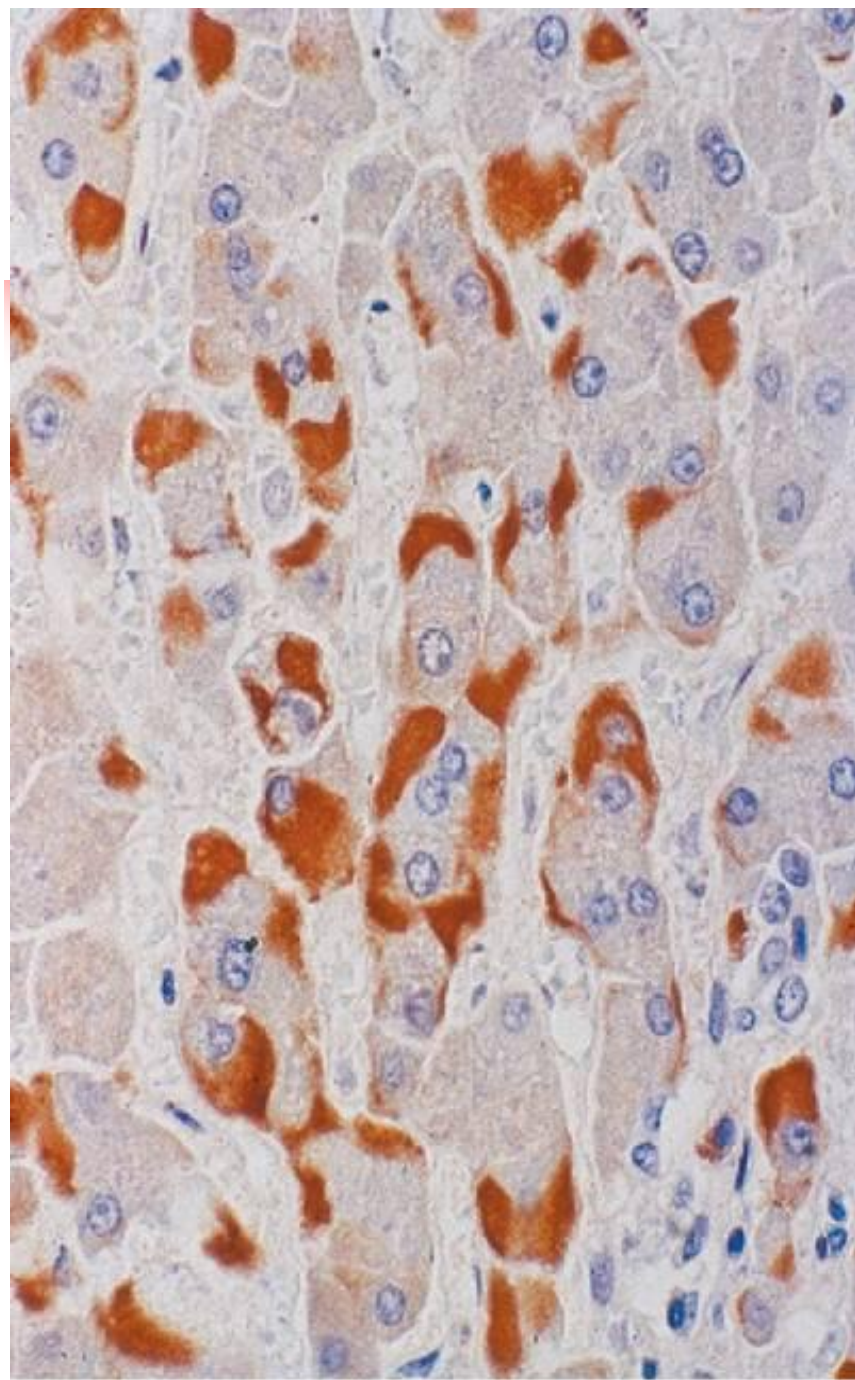
- Buzlu cam hepatosit, nisbeten geniş, ince granüler, soluk, eozinofilik materyelle dolu sitoplazmalıdır. Formalin fikzasyonu ile HBsAg kontrakte olur, granüler sitoplazma ve hücre membranı arasında berrak halo bırakır.
- HBsAg replikatif evrede birikir.
- Sitoplazmik veya membranöz antijen birikimi, yüksek nekroinflamatuvar aktiviteyi gösterir.

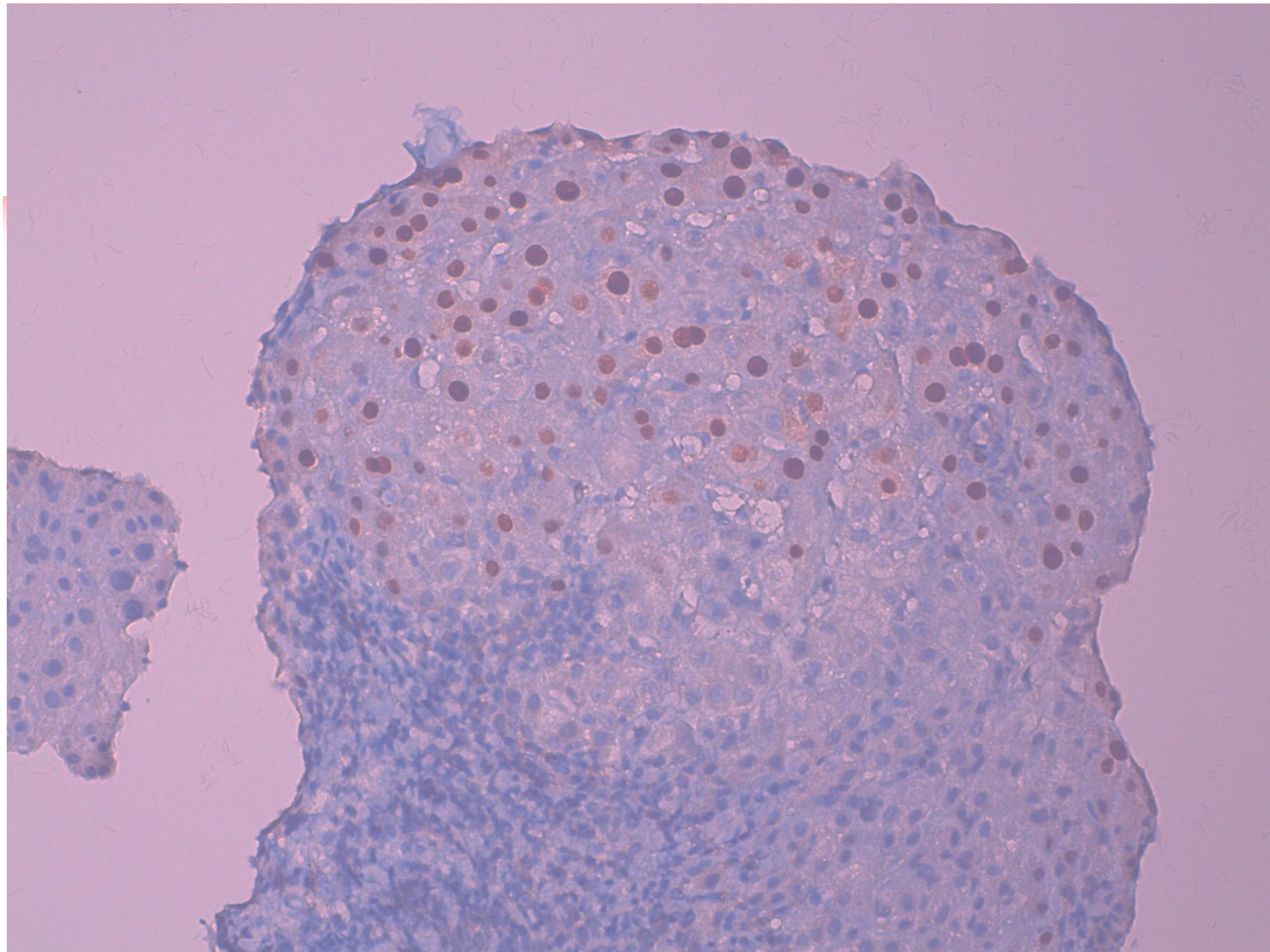


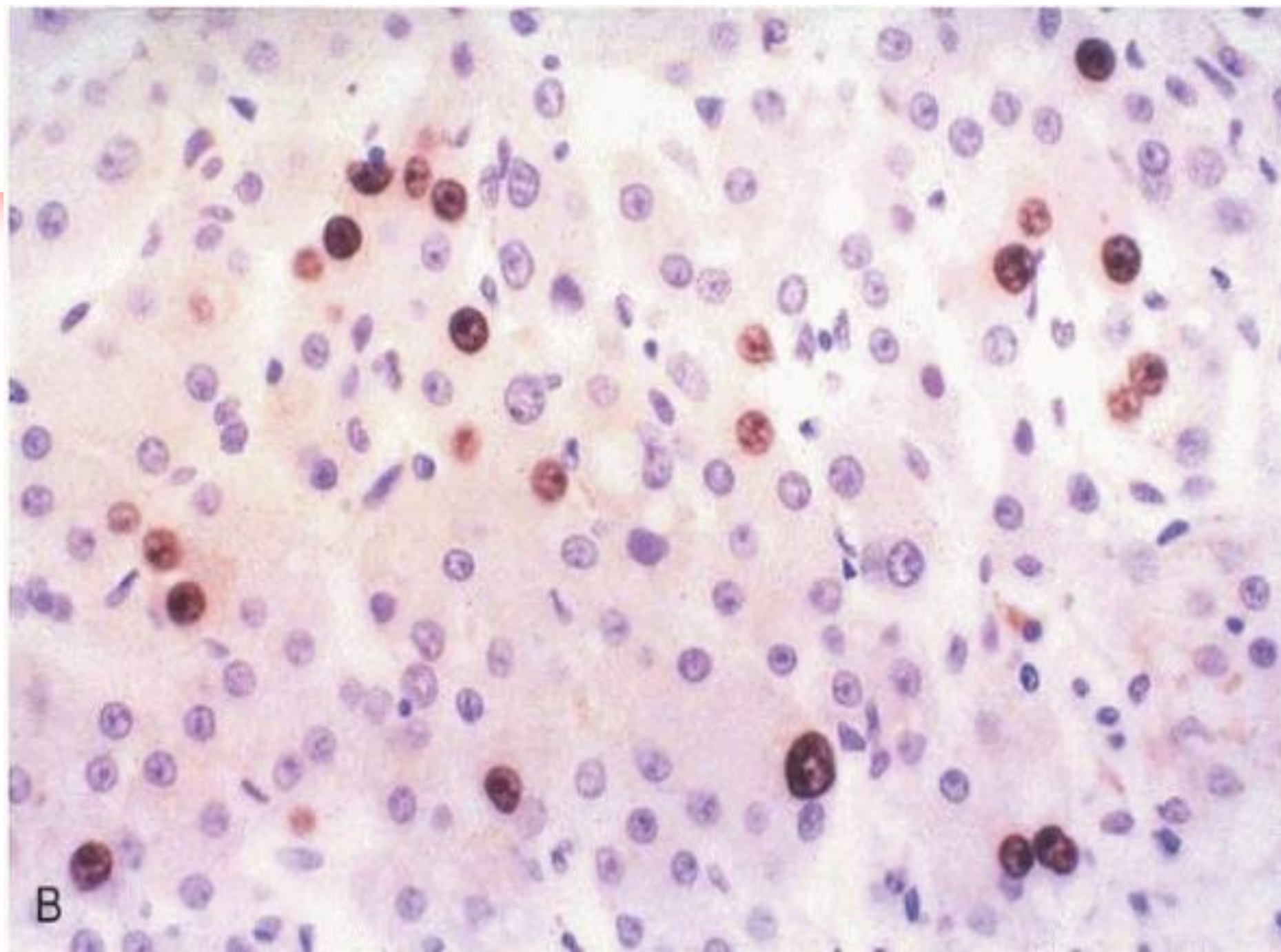


Hepatit B

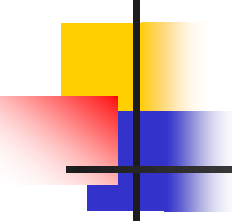
- Kronik hepatit B'de HBsAg (hepatitis B surface antigen) ve HBcAg (hepatitis B core antigen) immünohistokimyasal olarak gösterilebilir.





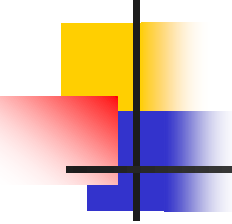


B



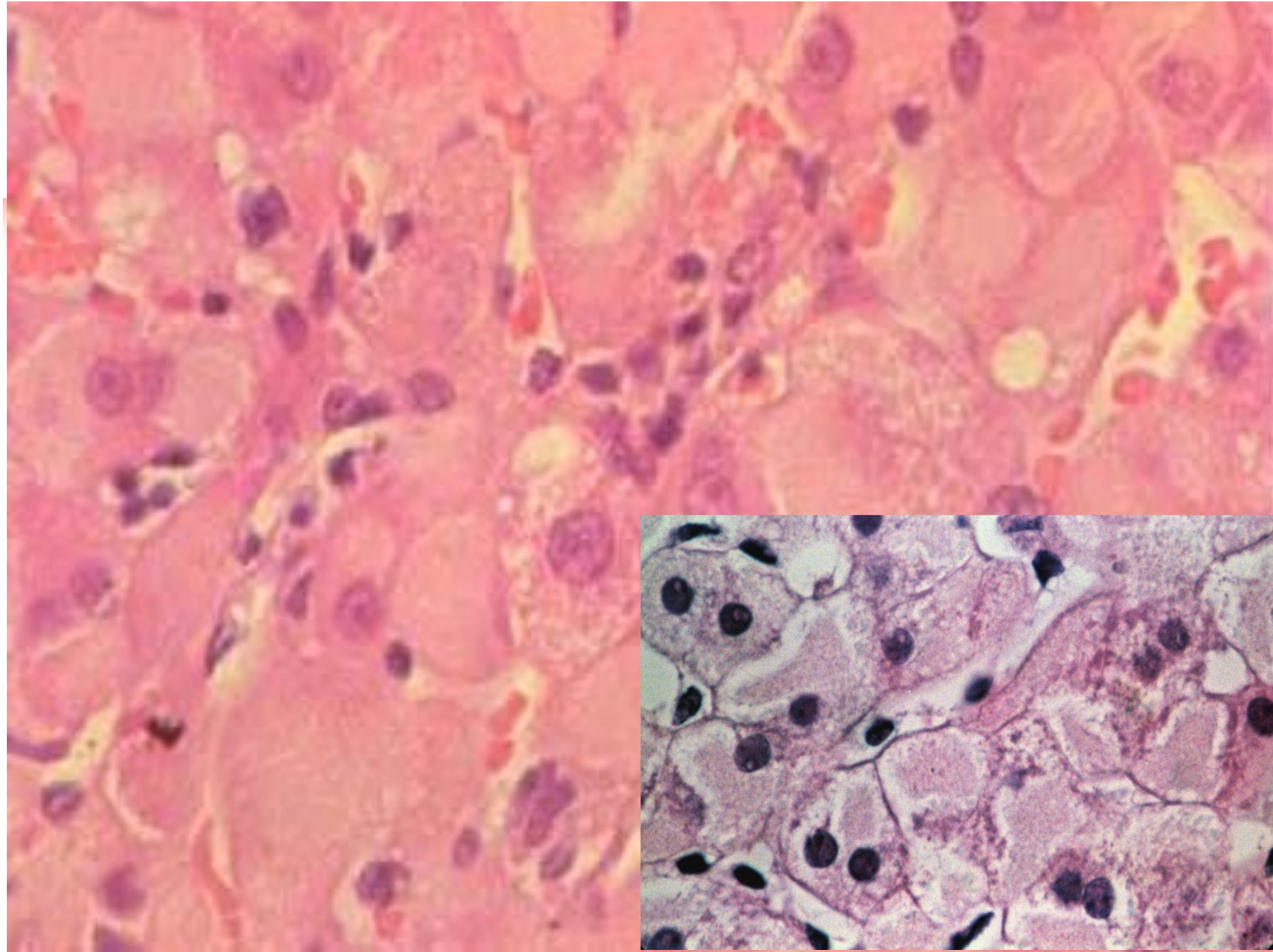
Hepatit B

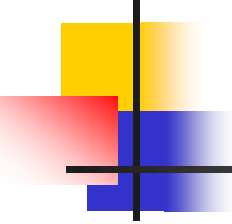
- Seyrek olarak, immün sistemi baskılanmış, karaciğer nakli yapılan veya tedavi edilmemiş kronik hepatit B hastasında akut atak olabilir:
 - a) delta, A ve C gibi diğer virusların süperinfeksiyonu,
 - b) HBV reaktivasyonu,
 - c) ilaca bağlı hepatitin eklenmesi,
 - d) interferon alan hastada ilacın kesilmesi.



Hepatit B

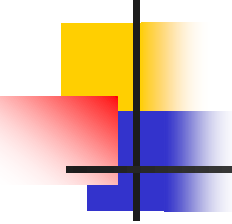
- HBsAg taşıyıcıda, aktif replikasyon yokluğunda, karaciğer biyopsisinde iltihap yoktur veya hafif portal hepatit olabilir. Genellikle buzlu cam hücre çok boldur.





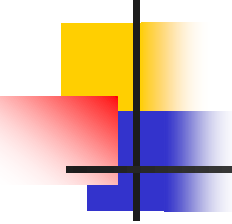
Hepatit D

- HDV küçük, “defektif,” RNA virusudur. HDV kendi dış kılıfını yapamaz ve HBsAg dış kılıfını yapar, yayılım ve infeksiyonu için gereklidir. Hücre hasarı ve hastalık meydana gelebilmesi için HDV’den önce HBV olmalıdır.



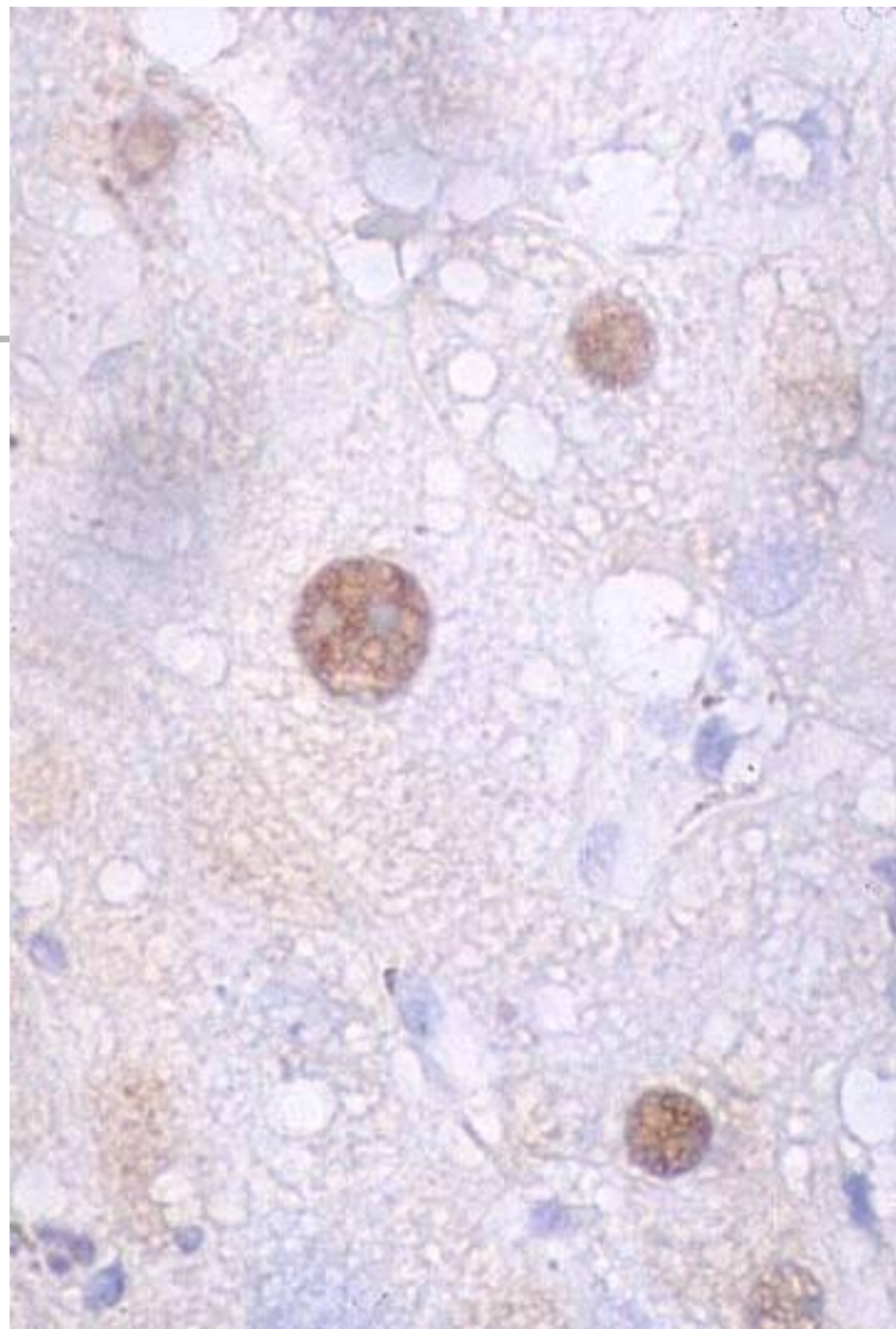
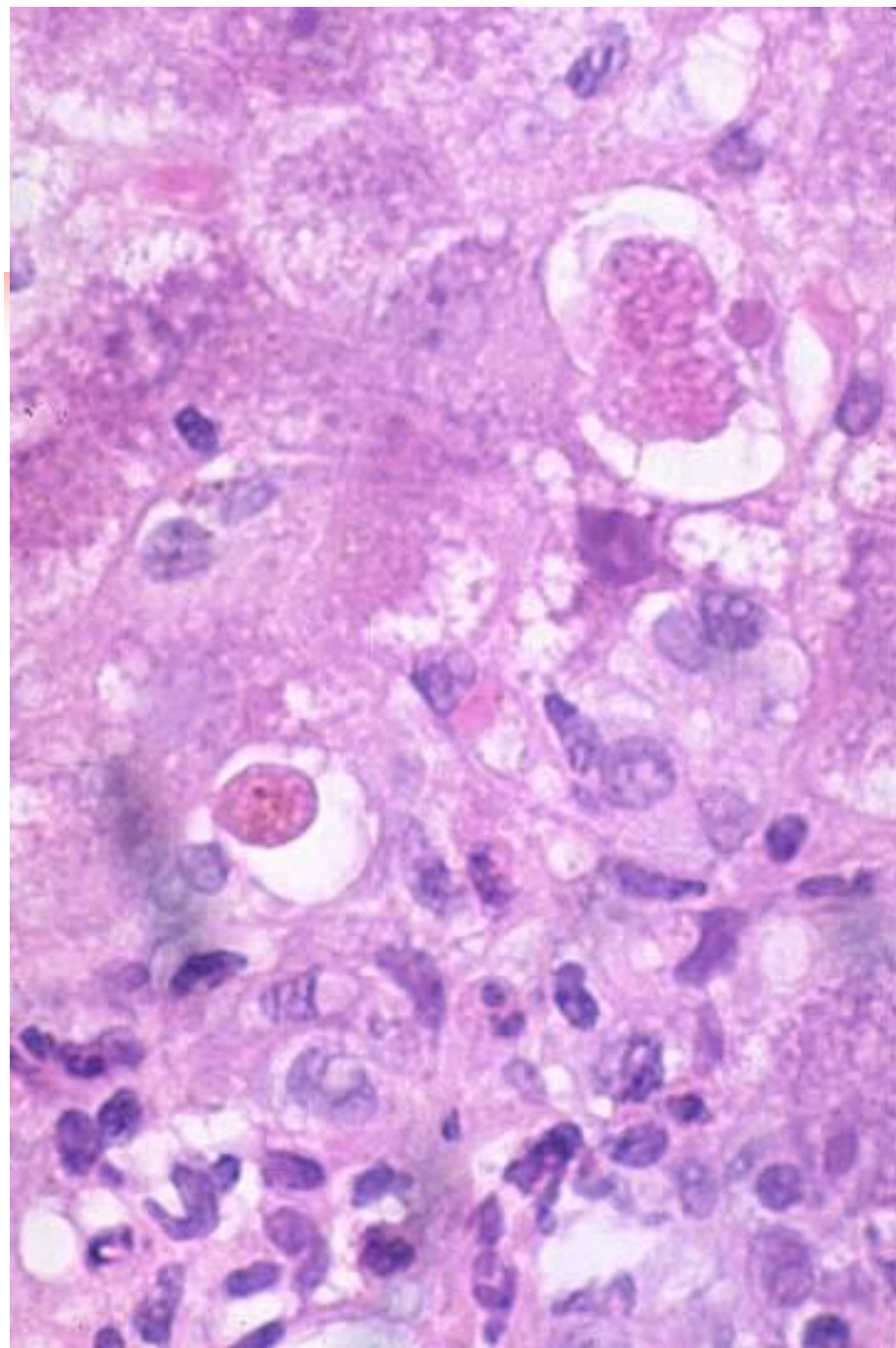
Hepatit D

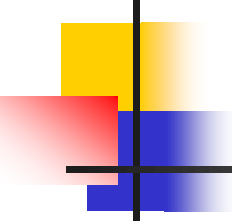
- **Histolojik olarak akut ve kronik hepatit D, diğer nedenlere bağlı akut ve kronik hepatite benzer.**
- Hepatitis D virus (HDV) , daha önce HBV infeksiyonu olan hastada koinfeksiyon veya süperinfeksiyon şeklinde ortaya çıkar.
- HDV, HBV infeksiyonunun komplikasyonu olduğu zaman, hemen daima önemli histolojik hasar vardır.



Hepatit D

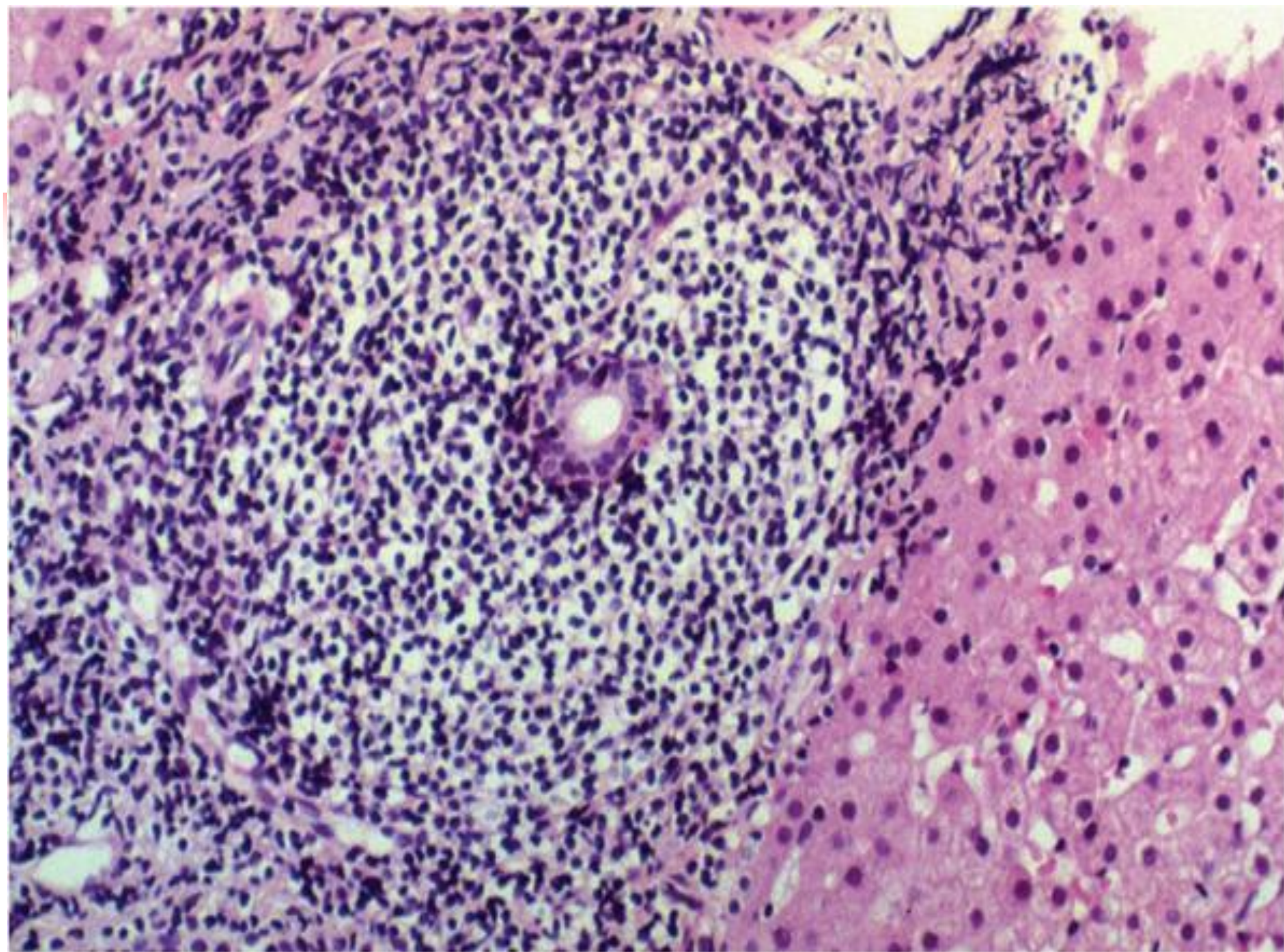
- Tek başına portal iltihap görülebilir, yaygın mikroveziküler steatoz veya spongiotik değişikliklerle birlikte, birlikte asidofil cisim oluşumlu fokal lobüler nekroz vardır.
- Biyopsi genellikle daha ciddi iltihap, köprüleşen nekroz ve yaygın kollaps ile karaciğer yetmezliği veya siroza ilerleyen ciddi karaciğer hastalığı gösterir.
- Histolojik değişiklikler HBV ve HDV'yi ayıramaz.
- Viral HDaG, immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Ekspresyon intranükleerdir ve HBcAg'ye benzer.

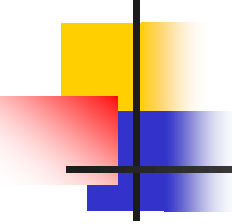




Hepatit C

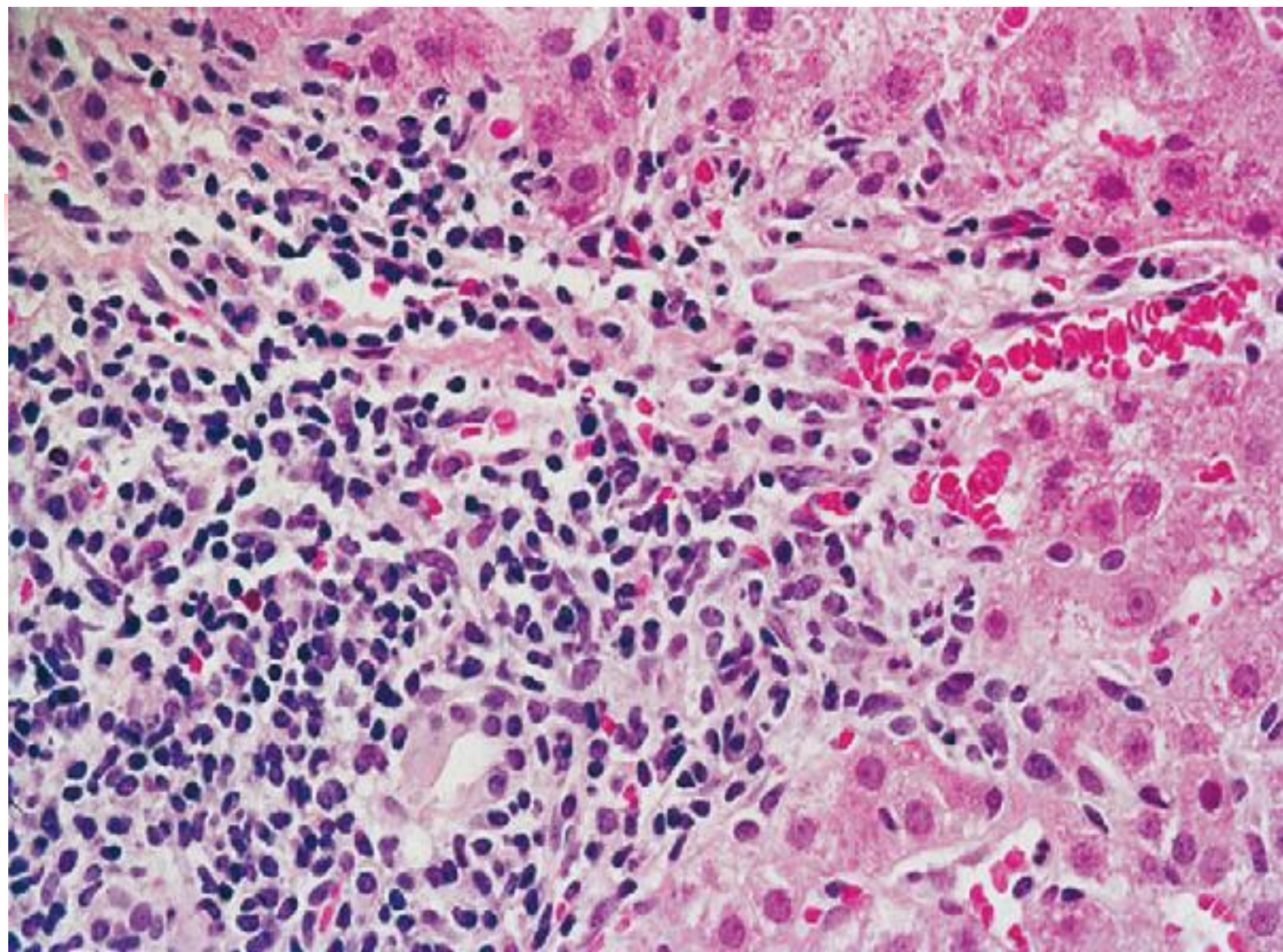
- **Akut ve kronik hepatit C histopatolojisi diğer nedenlere bağlı akut ve kronik hepatite benzer.**
- Kronik hepatit C'de görülen değişiklikler;
 - a) portal iltihap iyi belirgin lenfoid kümelenme yapar, tipik germinal merkezli lenfoid follikül şeklindedir.

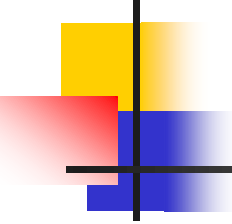




Hepatit C

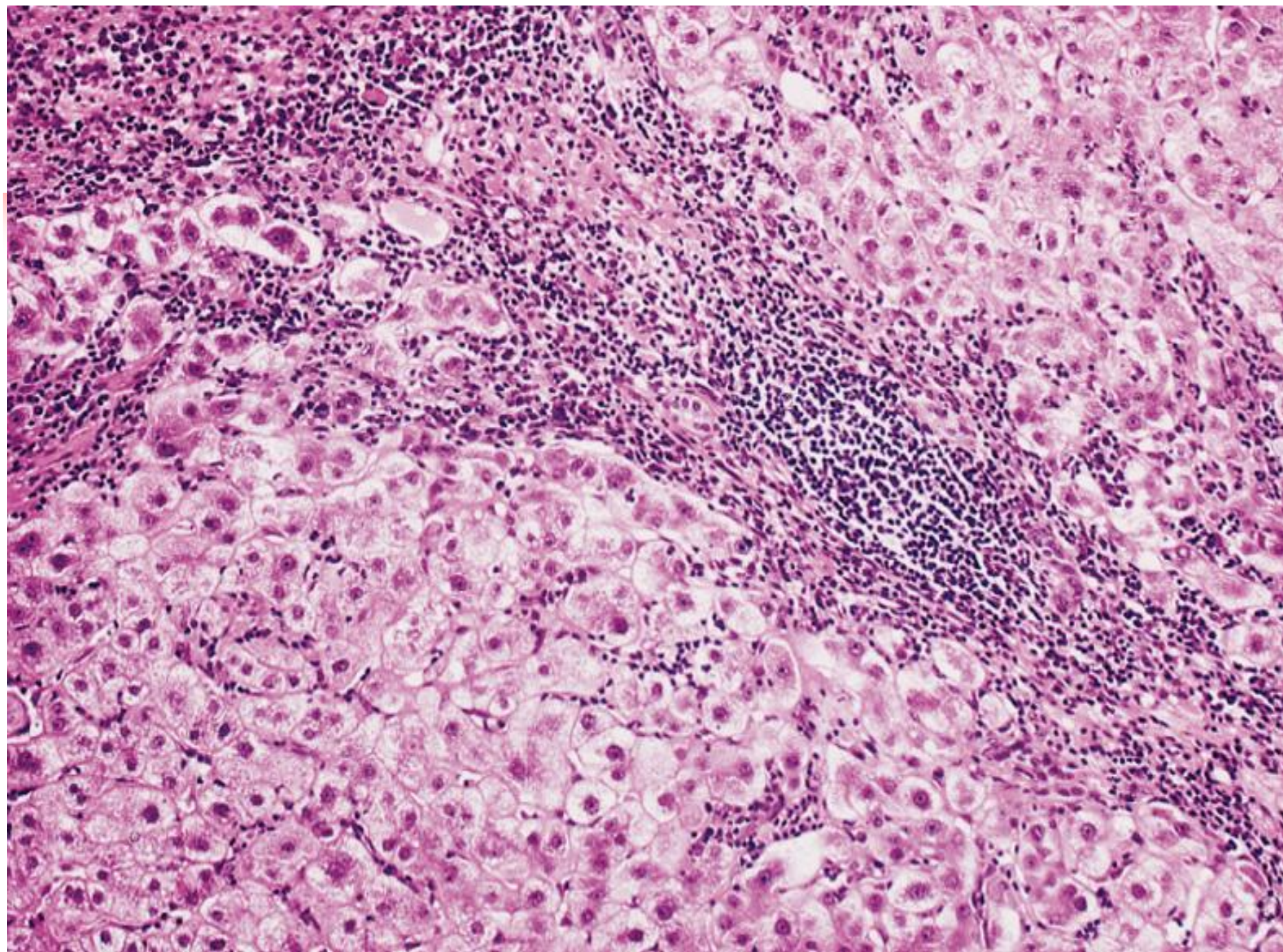
- Kronik hepatit C'de görülen değişiklikler;
 - a)
 - b) portal iltihap lobüle girişler gösterir (interface hepatitis). Interface hepatit çok belirgin olabilir ve köprüleşen iltihap ve nekroza gidebilir.

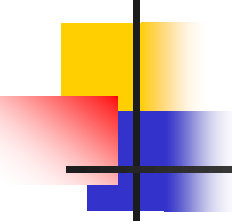




Hepatit C

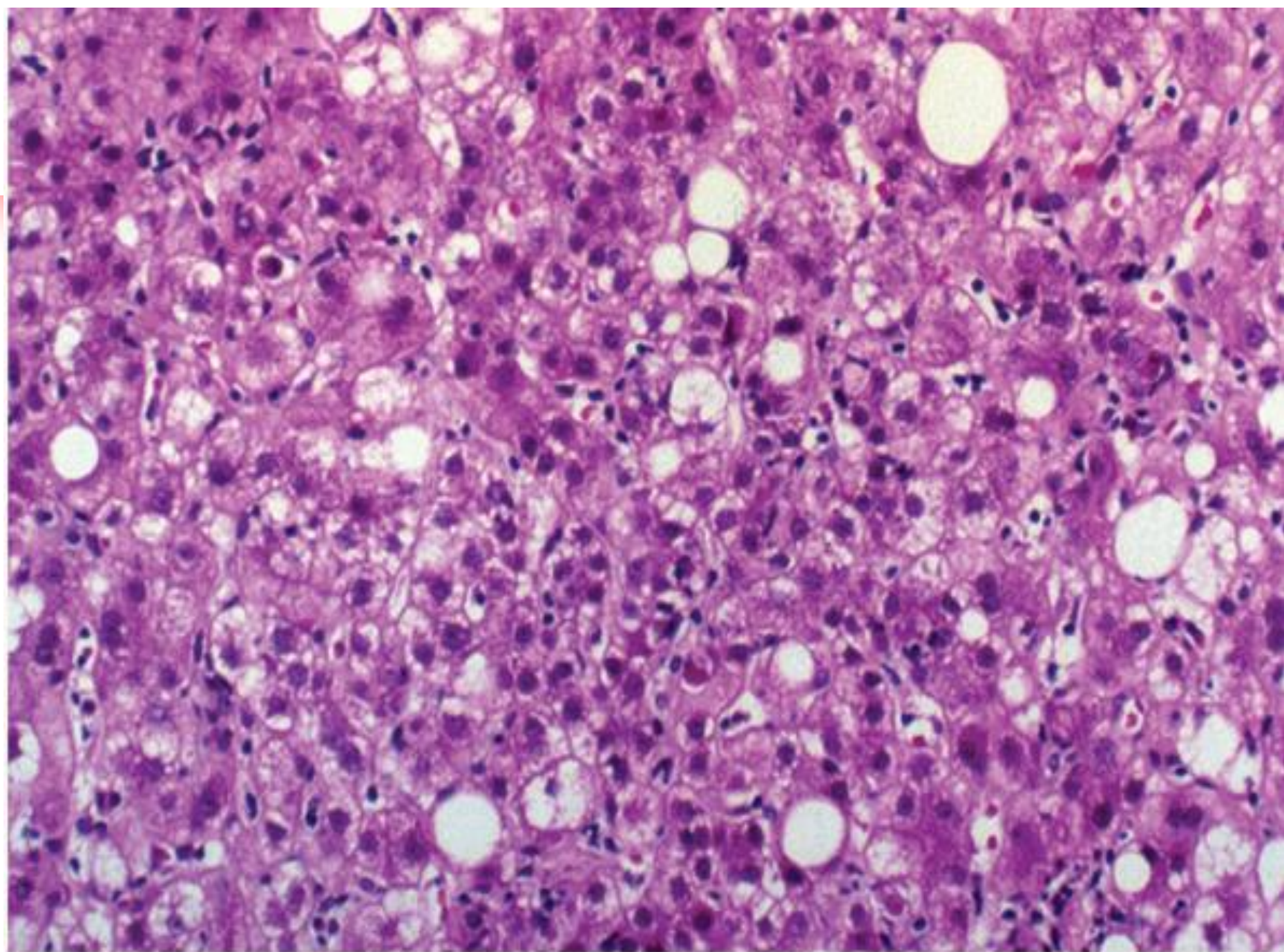
- Kronik hepatit C'de görülen değişiklikler;
 - a)
 - b)
 - c) genellikle hafif lobüler, çoğu lenfositten oluşan sinüzoidal iltihap, fokal hepatosit nekrozu ve asidofil cisim oluşumu ile.

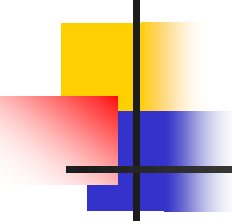




Hepatit C

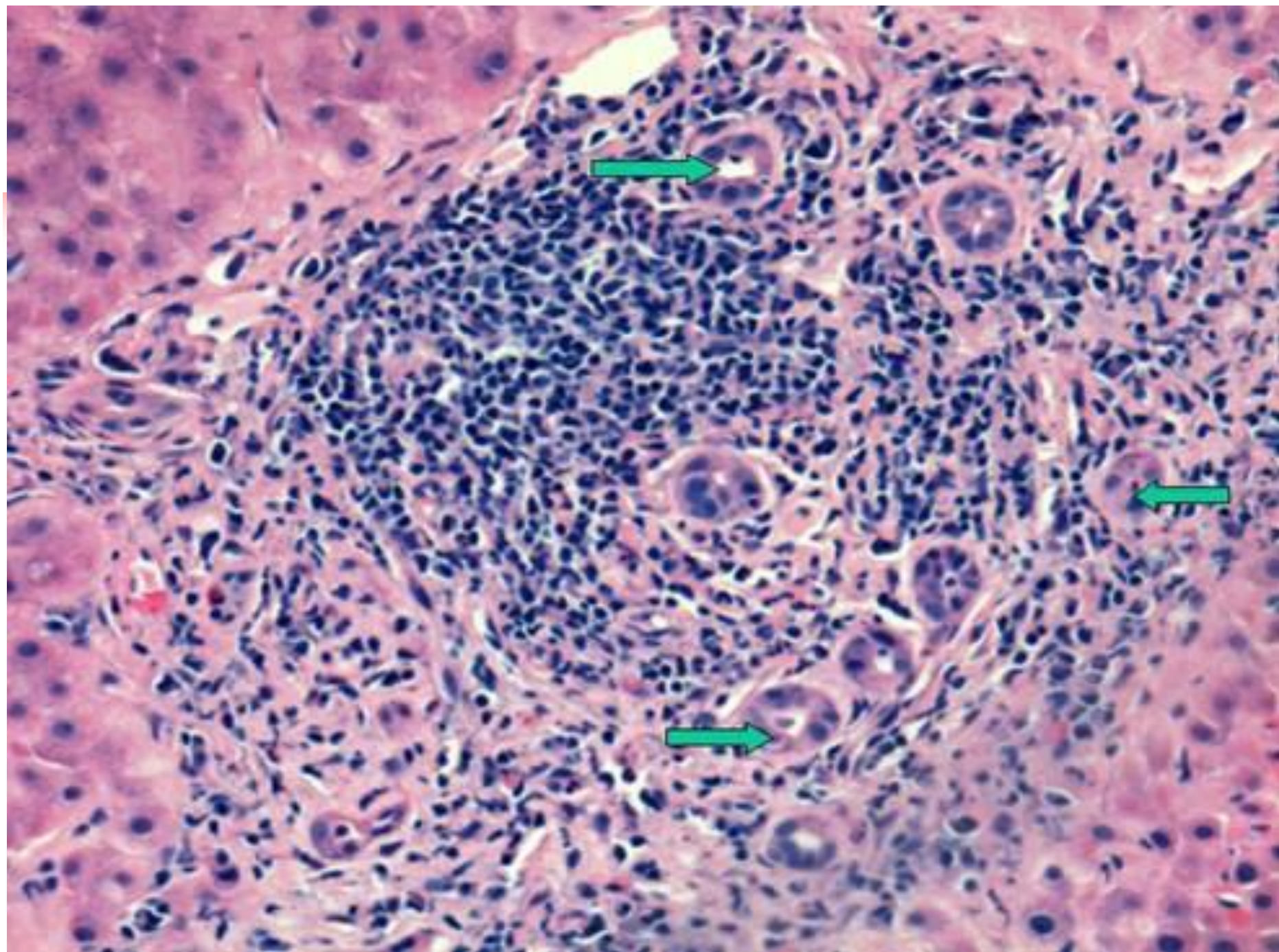
- Kronik hepatit C'de görülen değişiklikler;
 - a)
 - b)
 - c)
 - d) genotip 3'te daha sık olmak üzere, mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma ile belirlenen steatoz.

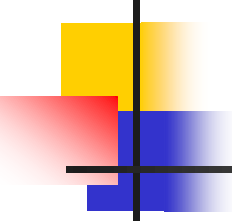




Hepatit C

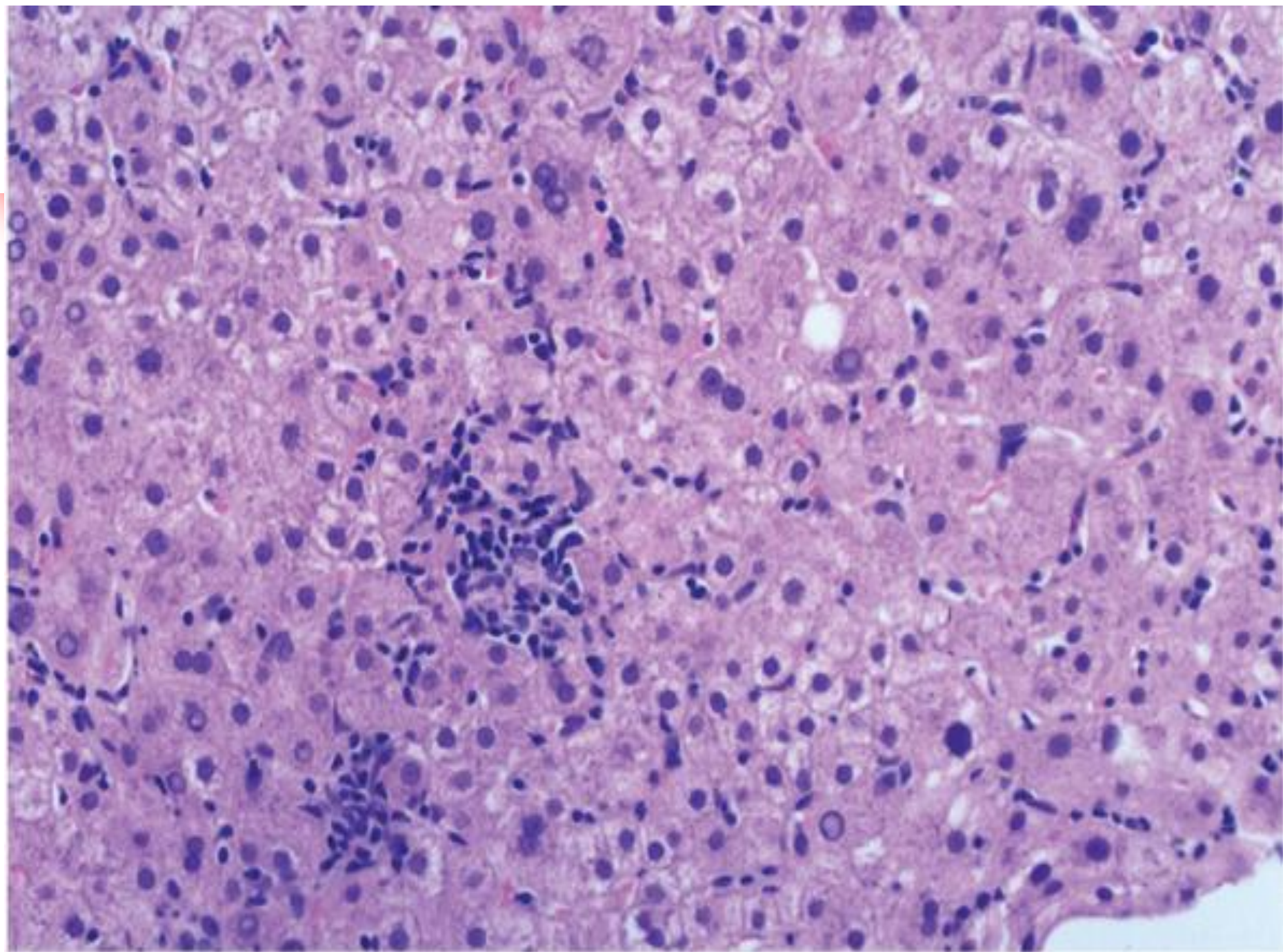
- Kronik hepatit C'de görülen değişiklikler;
 - a)
 - b)
 - c)
 - d)
 - e) değişen derecede safra kanal hasarı ve hatta fokal safra kanal kaybı ve buna bağlı staz.

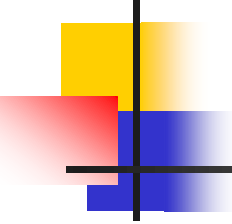




Hepatit C

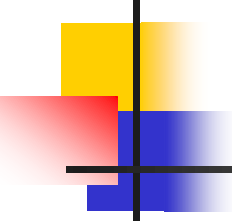
- Kronik hepatit C'de görülen değişiklikler;
 - a)
 - b)
 - c)
 - d)
 - e)
 - f) sinüzoidal hücre hiperplazisi.





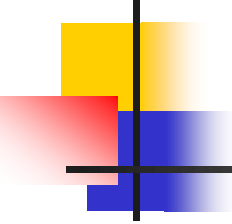
Hepatit C

- Kronik HCV'de daha az görülen bulgular;
 - a) hafif lobüler hepatit,
 - b) karaciğer hücre displazisi,
 - c) multinükleasyon,
 - d) hepatositte Mallory-benzeri materyel birikimi.



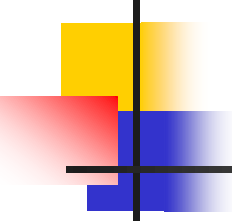
Hepatit E

- Hepatit E histolojik görünümü ile ilgili bilgilerimiz daha azdır. Ancak, hasar akut viral hepatitin kolestatik tiplerinde bulunana benzer.
- Ciddi HEV epidemisi olan vakalarda portal ve periportal iltihap, değişen derecede intrakanaliküler kolestaz görülür.
- Karaciğer; rozet oluşumu ve yaygın safra kanal proliferasyonu ile büyük kanal tıkanmasını taklit edebilir.



Kronik Hepatitte Dereceleme ve Evreleme Sistemleri

- Kronik hepatit değerlendirmede yaygın kabul edilen tek bir sistem yoktur. Karaciğer biyopsi raporu şunları kapsamalıdır:
 - a) kronik hepatit,
 - b) iltihabın derecesi,
 - c) kronisitenin derecesi ve
 - d) mümkünse sebebi.

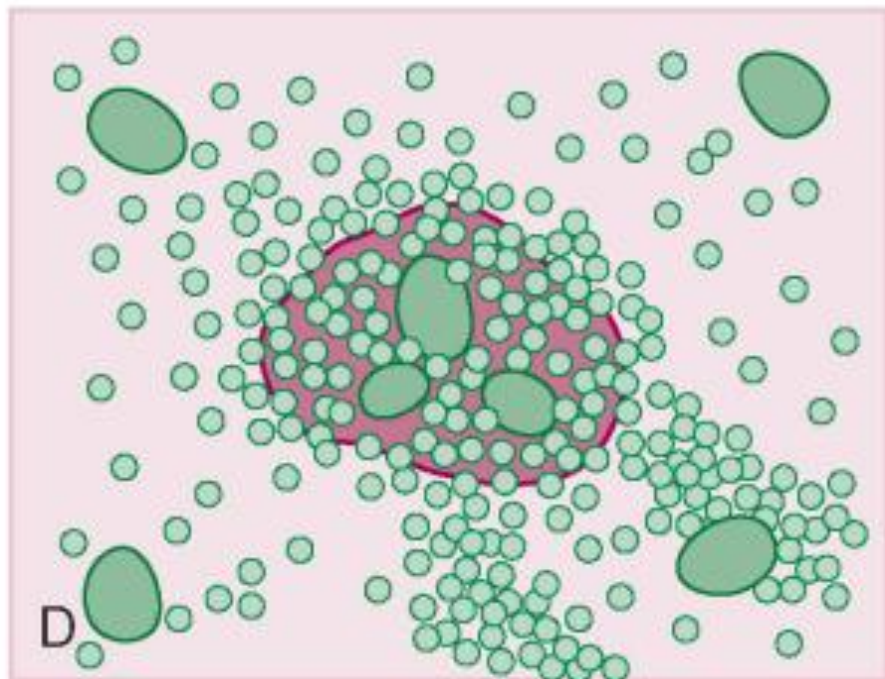
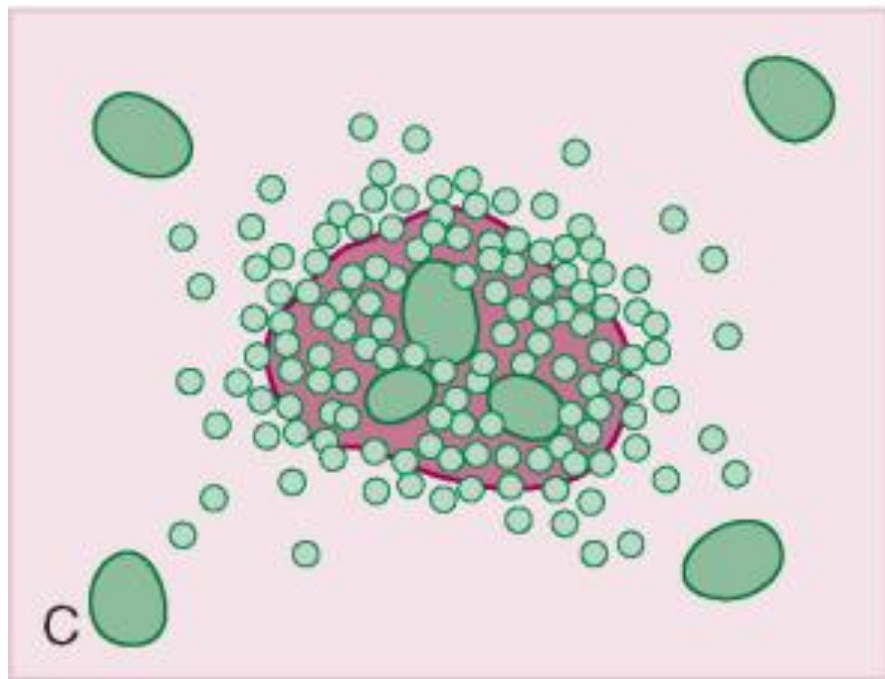
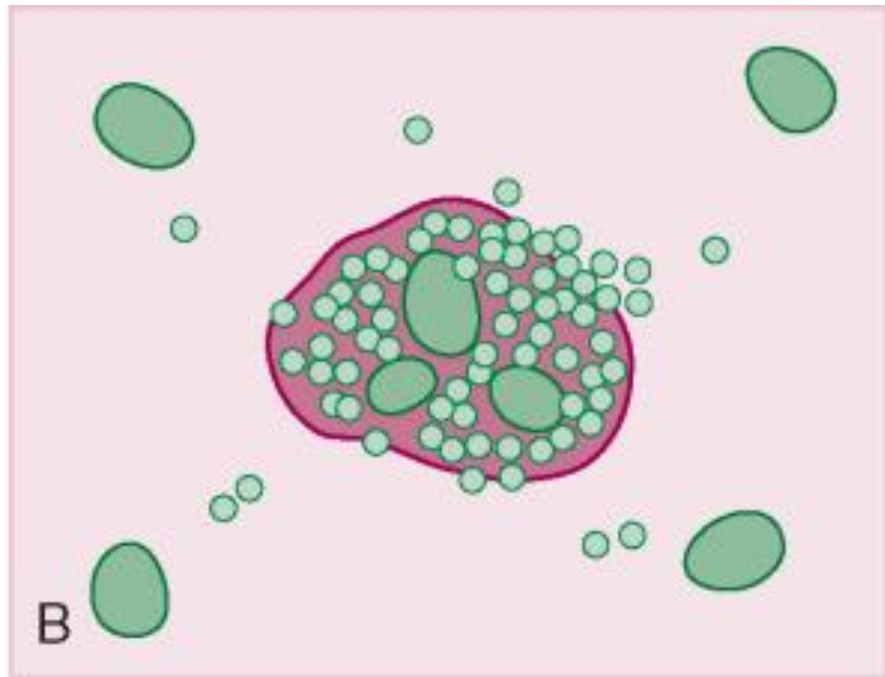
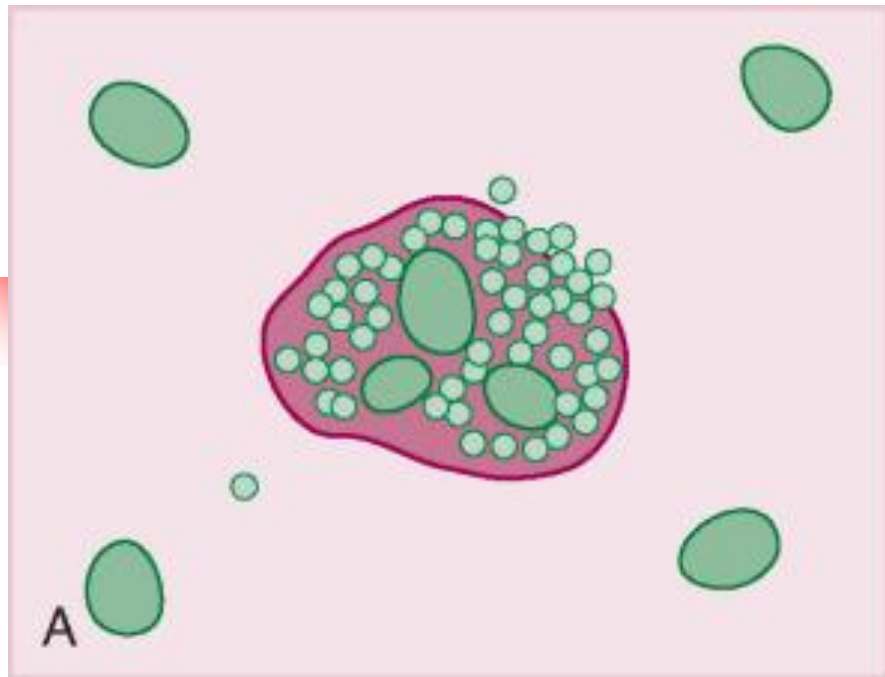


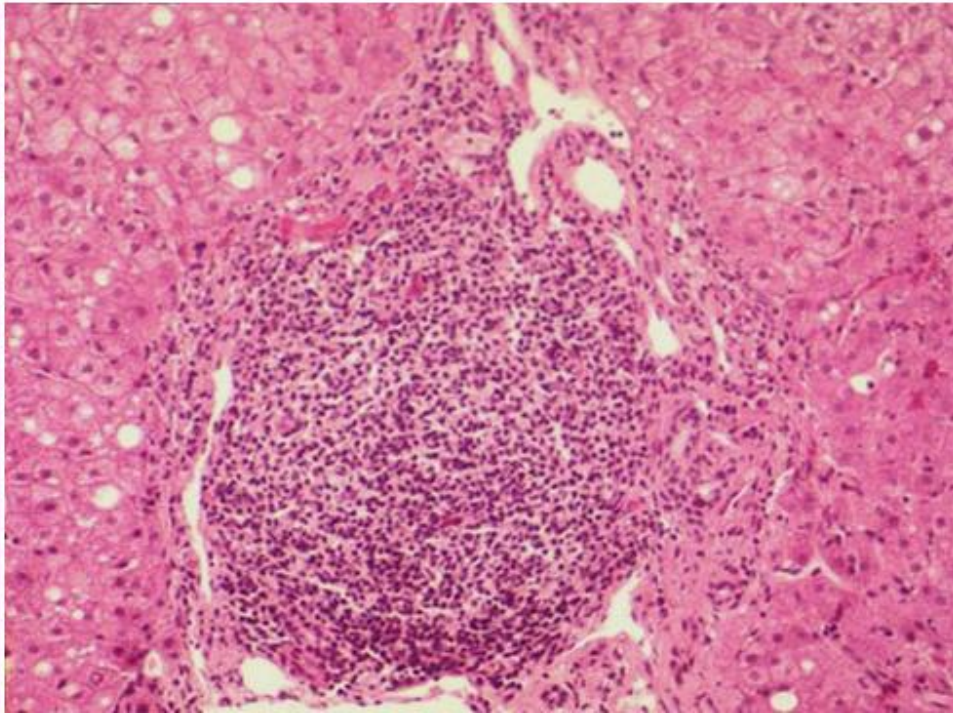
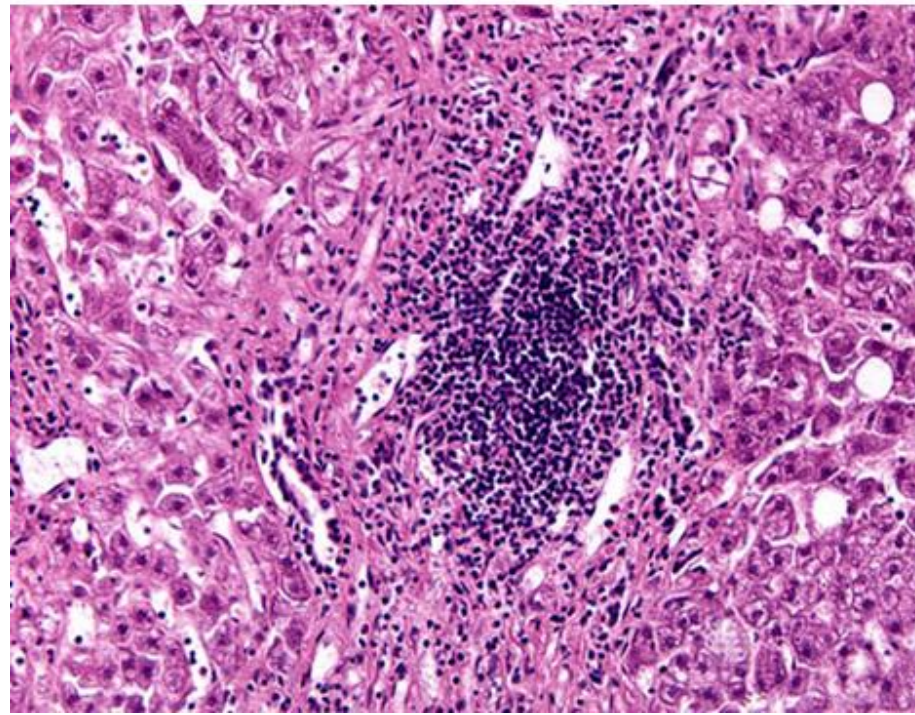
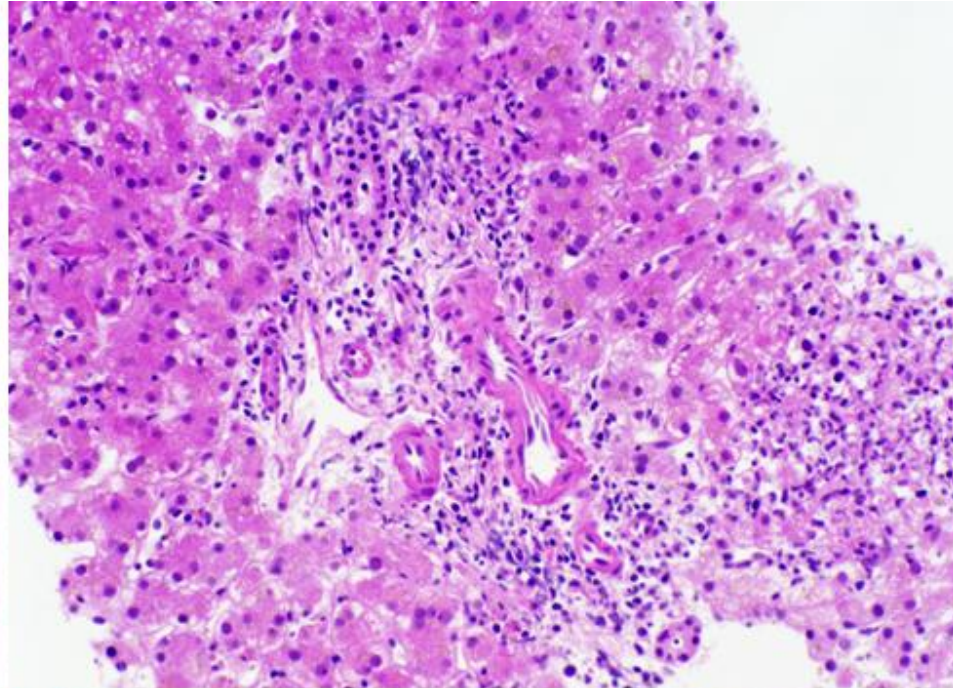
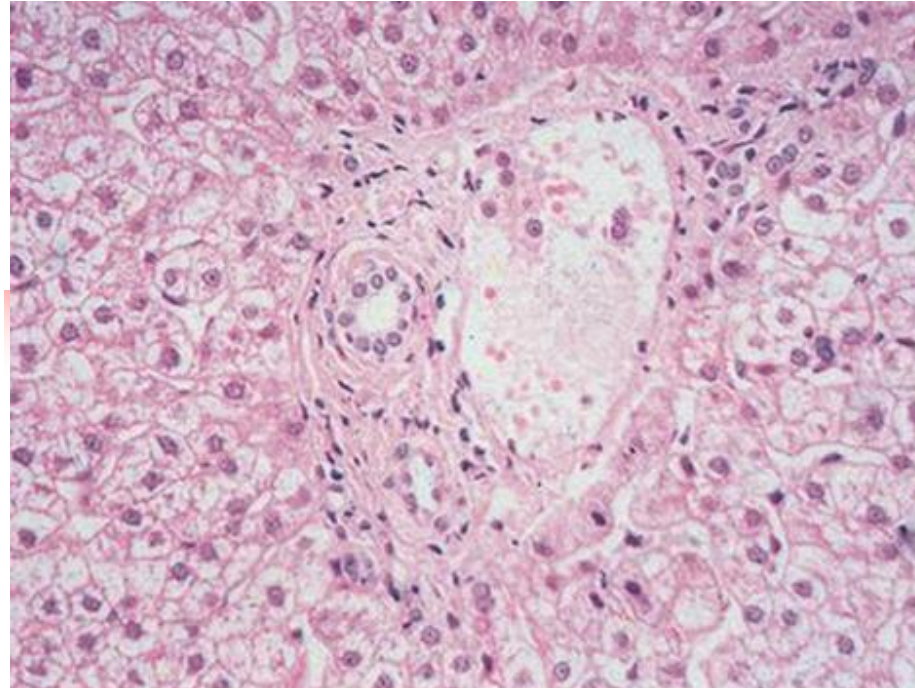
Kronik Hepatitte Dereceleme ve Evreleme Sistemleri

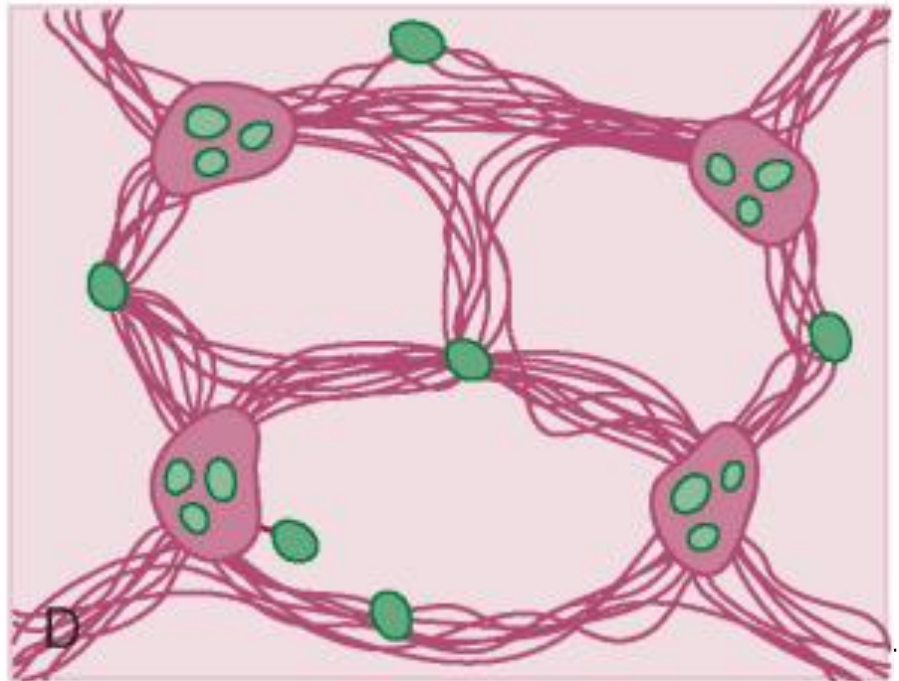
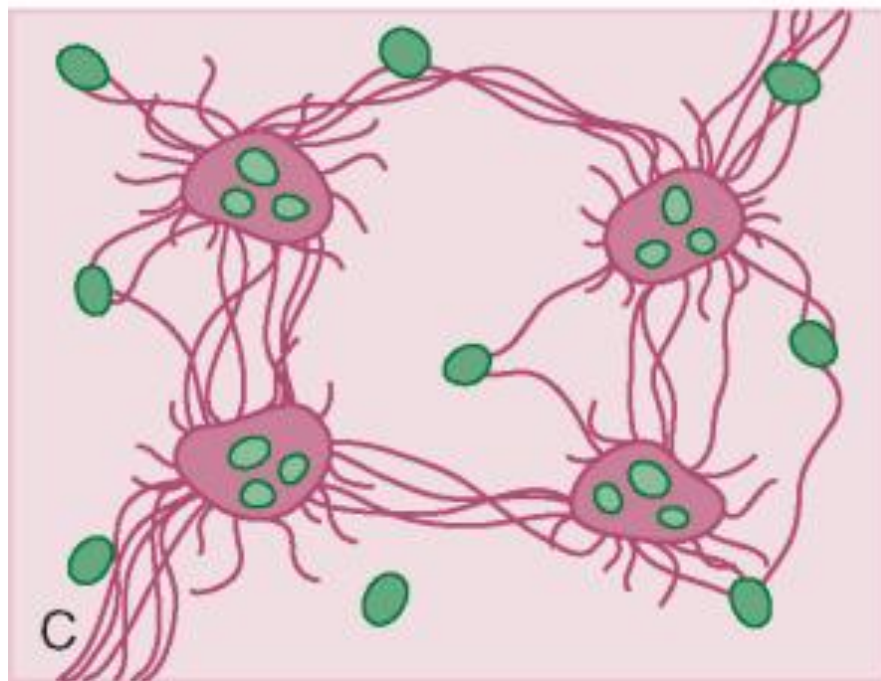
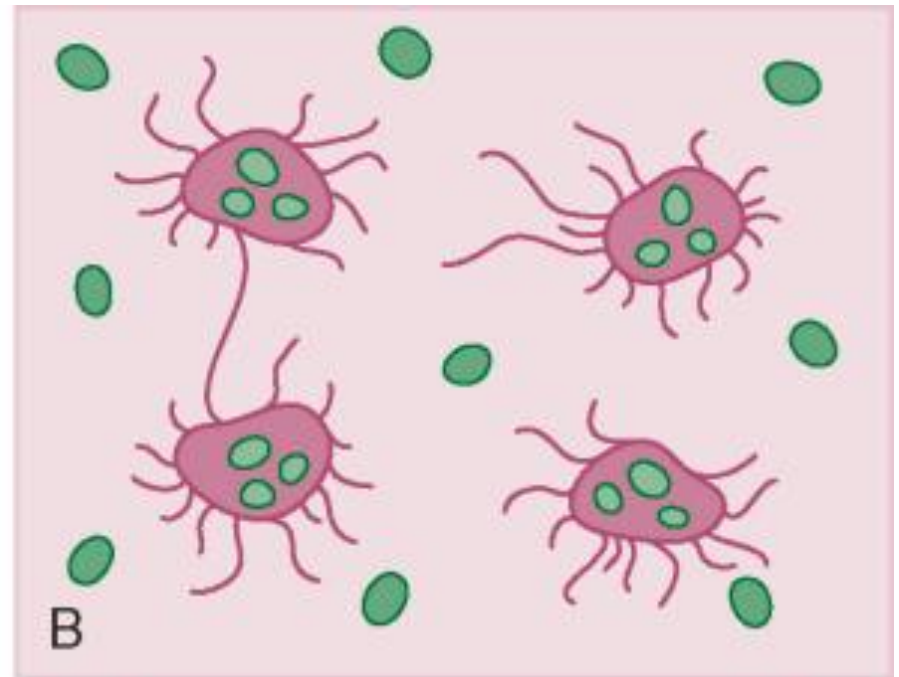
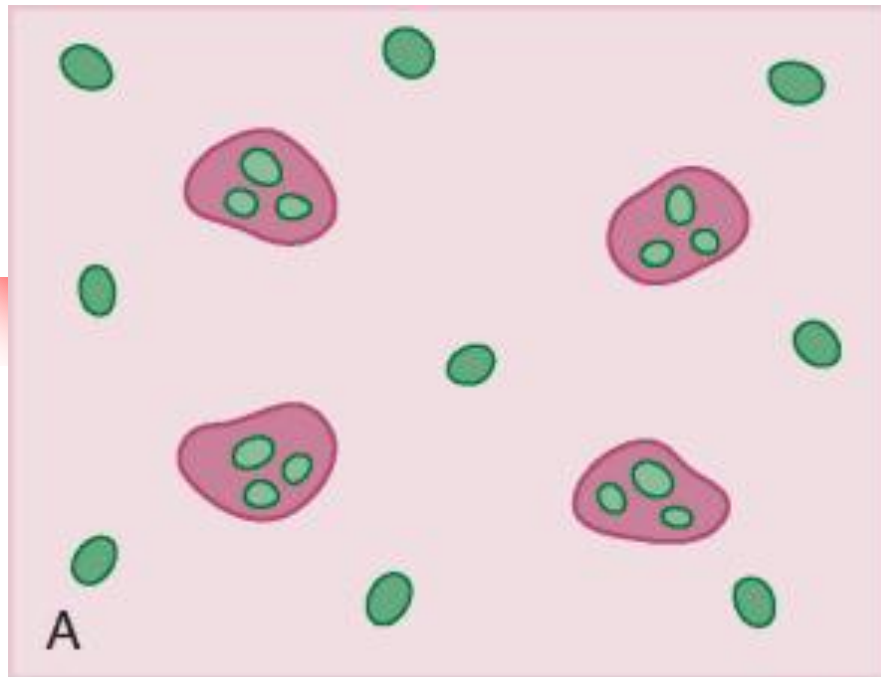
- **GRADE** iltihabın derecesini yansıtır. **STAGE** fibrozis derecesini yansıtır, nisbeten kalıcı yapısal hasar vardır, potansiyel olarak tedavi ile geri dönebilir.

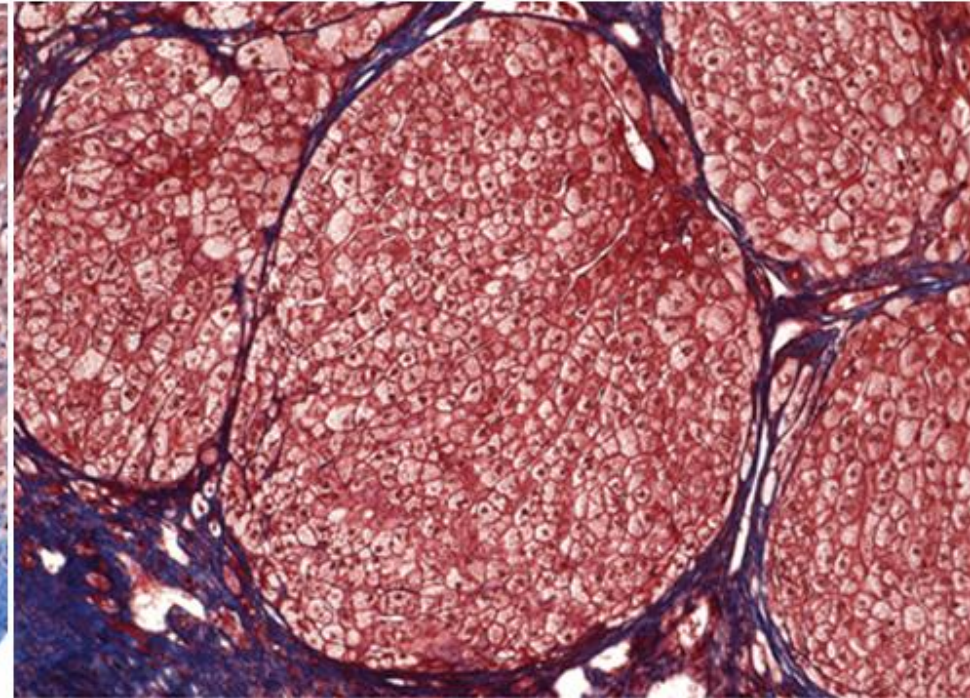
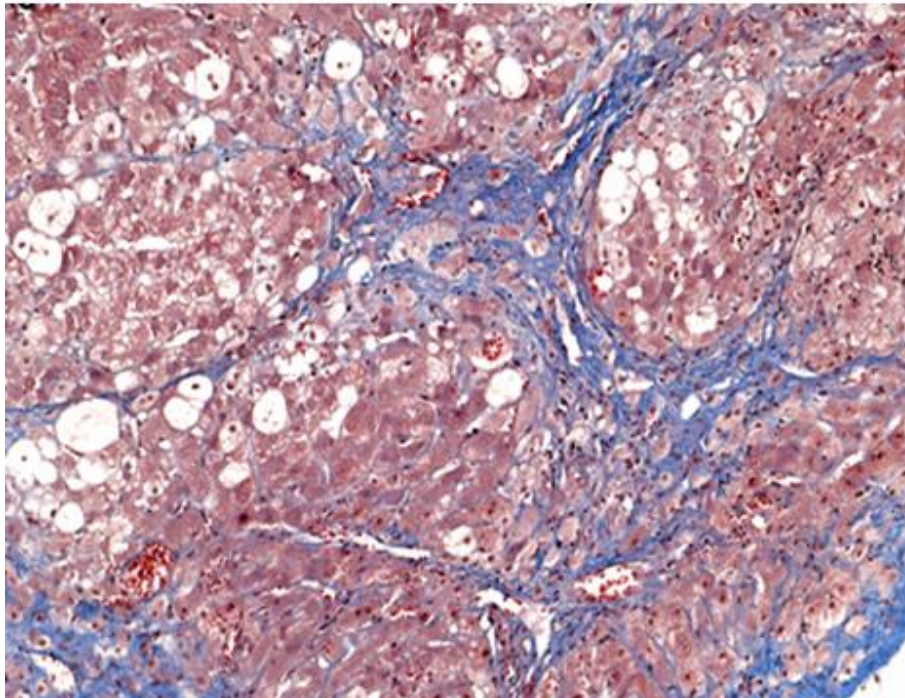
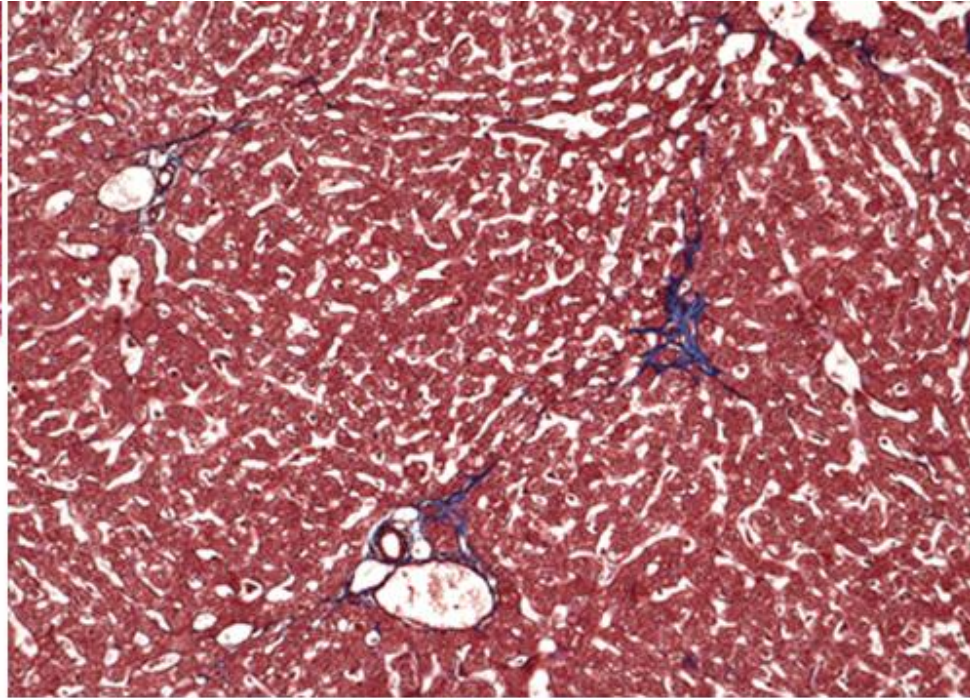
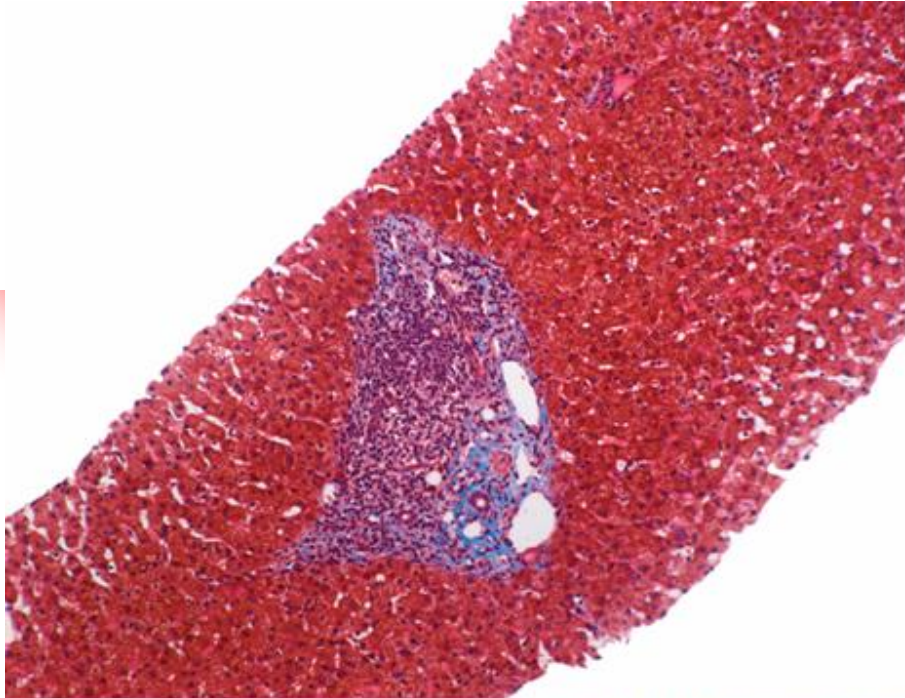
Kronik Hepatit Derecele ve Evrelemesinde Ishak Modifiye Hepatit Aktivite İndeksi

Nekroinf- lamatuvar Skor	Portal İltihap	Interface Hepatit	Konfluent Nekroz	Fokal (Spotty) Litik Nekroz, Apoptoz, Fokal İltihap	Mod ifiye Evre leme	Tanımlama
0	Yok	Yok	Yok	Yok	0	Fibrozis yok
1	Hafif (portal alanların bazısı veya hepsi)	Hafif (fokal, birkaç portal alan)	Fokal konfluent nekroz	X10'da bir odak veya daha az	1	Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, birlikte kısa septa var veya yok
2	Orta (portal alanların bazısı veya hepsi)	Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğu)	Bazı alanlarda zon 3 nekroz	X10'da 2-4 odak	2	Portal alanların çoğunda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septalar
3	Orta/şiddetli (bütün portal alanlar)	Orta (portal alan veya septanın %50'den azında devamlı)	Alanların çoğunda zon 3 nekroz	X10'da 5-10 odak	3	Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, birlikte nadir P-P köprüleşme
4	Şiddetli (bütün portal alanlar)	Ciddi (portal alan veya septanın %50'den çoğunda devamlı)	Zon 3 nekroz + seyrek P-C köprüleşme	X10'da 10 odaktan fazla	4	Portal alanlarda fibröz genişleme ile şiddetli köprüleşme (P-P and P-C)
5			Zon 3 nekroz + multipl P-C köprüleşme		5	Şiddetli köprüleşme (P-P or P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)
6			Panasiner veya multiasiner nekroz		6	Siroz, muhtemel veya kesin

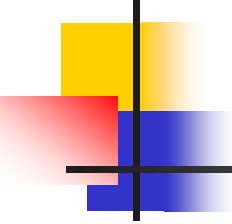








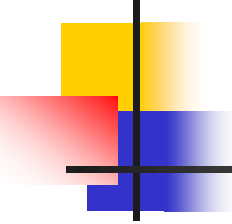
Noninvaziv Evreleme ve Dereceleme



- Karaciğer biyopsisine gerek görmeyen değerlendirme için biyokimyasal paneller ve görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Bu çalışmaların karaciğer biyopsisinin yerini alması için daha ileri çalışmalar gerekecektir.

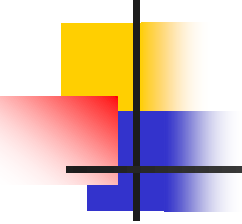


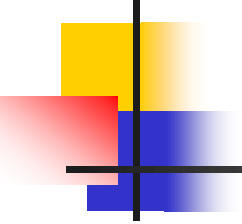
Yahyalı-Kapuzbaşı Şelaleleri

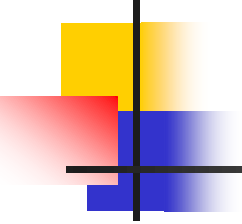


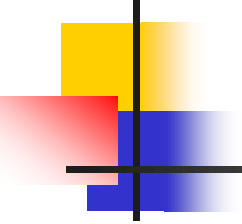
Multipl Hepatotropik Viruslar ve HIV Koinfeksiyonu

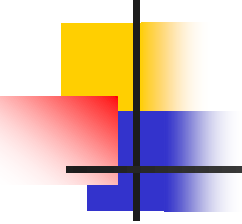
- Parenteral olarak yayılan HBV, HDV ve HCV kendi arasında veya HIV ile dual veya tripl infeksiyon yapabilir. Böyle koinfeksiyonlarda klinik seyir değişebilmektedir, daha ciddi kronik karaciğer hastalığı veya fülminant hepatit ile birlikte olabilir.

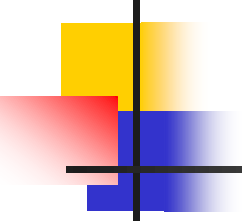
- 
- **Histopatolojik olarak, multipl infeksiyonu düşündürecek spesifik bulgu mevcut değildir ve tanı genellikle klinik ve serolojik bulgulara bağlıdır.**
 - Ancak, immünohistokimyasal araştırmalar HBV kor antijeni ile birlikte HCV infeksiyonunu ortaya koyabilir.
 - Serolojik olarak HBsAg pozitif olan hastada boyanabilen HBV antijeninin olmayışı, sadece HDV ile değil, aynı zamanda HCV ile koinfeksiyonun olabileceğini patoloğun aklına getirmelidir.

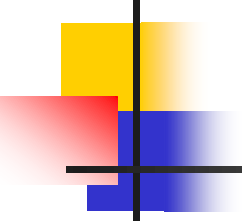
- 
-
- HIV infekte kişilerde yeni antiviral tedavilerle yaşam uzamıştır ve bu nedenle bu hastalarda koinfeksiyon sıklığı artmaktadır.
 - HIV infekte kişilerin %30'unda HCV koinfeksiyonu da vardır, HBV koinfeksiyonu görülme oranı ancak %10'dur.

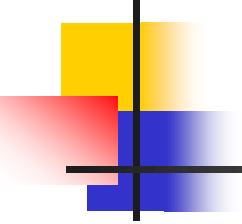
- 
- HIV enfeksiyonu ile birlikte olan değişen sellöler immün cevap, direkt HCV virusu veya immün mekanizma ile, daha fazla HCV replikasyonu, daha ciddi karaciğer hücre hasarı yapar ve sonuçta daha ilerleyici karaciğer hastalığı nedenidir.
 - Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunda, akut hepatit B ikterik formu daha az göröldüğü halde, virus sebatı ve kronik enfeksiyon daha sıktır. Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunda hepatit B reaktivasyonu yazılmıştır.

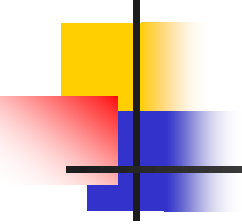
- 
-
- HDV ile birlikteliğinde, karaciğer daha kötüdür ve histolojik aktivite kötüleşir. HBV'nin kendi veya HDV ile birlikte replikasyonu artar ve doku örneklerinde hepatit B ve D antijeni daha diffüz boyanır.
 - HIV hastasında HCV kötü prognostik indikatördür ve koinfeksiyon olan hastada, başarılı immün düzelmeye rağmen, morbidite ve mortalite artmıştır.

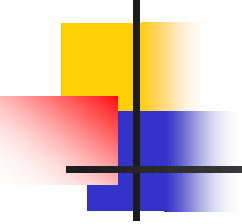
- 
- HIV hepatositler için direkt sitopatik etkiye sahiptir. HIV replikasyonu, karaciğer iltihabında direkt rol oynar ve ko-infekte hastalarda fibrozisi şiddetlendiren mekanizmalardan biri olabilir.
 - HIV karaciğerde hepatosit, stellat hücre, Kupffer hücresi ve hepatik endotel hücrelerini infekte eder.
 - HIV stellat hücreyi direkt olarak aktive eder ve profibrotik protein α -SMA ve TGF- β yapımını artırır.

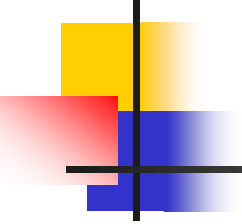
- 
-
- HIV enfeksiyonlu hastada karaciğer hasarı nedenleri multifaktöryeldir.
 - Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozise yol açan potansiyel faktörler; kronik viral hepatit (B, C) koinfeksiyonu, aşırı alkol tüketimi, steatoz ve antiretrovirallere bağlı hepatotoksitedir.

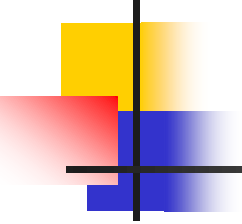
- 
- **HIV infeksiyonu ile birlikte karaciğerde spesifik bir bulgu mevcut değildir.** Ancak HIV infekte hastaların karaciğerinde bir grup değişiklik spektrumu vardır. Bunlar;
 - a) nonspesifik lobüler iltihap,
 - b) Kupffer hücre hiperplazisi,
 - c) bazen küçük dağınık non-nekrotizan granülom/mikrogranülom,
 - d) Kupffer hücresi ve sinüzoidal endotel hücrelerini ilgilendiren sekonder hemosiderozis ve
 - e) değişen derecede steatoz sık bulgulardır.

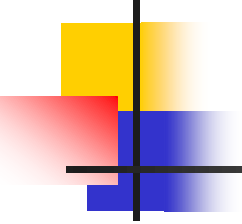
- 
- Biyopside, bu bulgular yanında;
 - a) portal iltihabi hücre (eozinofil, nötrofil, plazma hücresi),
 - b) hücre içinde mega mitokondri, Mallory cismi,
 - c) multinükleer dev hepatosit,
 - d) hepatositik displazi,
 - e) buzlu cam hepatosit, kumlu nukleus,
 - e) glikojenli nukleus,
 - f) sinüzoidal lenfositoz,
 - g) fokal intralobüler nekroz, balonlaşma, asidofilik hepatosit, asidofil cisim,
 - h) safra kanal lezyonu, safra kanal proliferasyonu,
 - i) perisellüler veya perisinüzoidal fibrozis, perivenüler fibrozis, araştırılmalıdır.

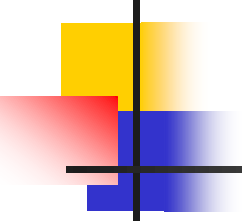
- 
- HIV infeksiyonu olan hastalarda, “fibrosing kolestatik hepatit” adını alan özel bir hepatit şekli görülür. Hızlı ilerler, kötü prognozludur ve özel histopatoloji gösterir: Portal alanlarda fibröz genişleme, sıklıkla duktuler kolestazla yaygın duktuler reaksiyon, hepatositlerde şiddetli bilirubin stazı vardır. Bu bulgular diğer viruslar, bilhassa HCV, HBV, HDV ile koinfeksiyon veya süperinfeksiyon olduğu zaman daha da modifiye olacaktır.
 - HIV/HBV ve/veya HCV koinfekte hastalarda granülositik portal iltihapla birlikte hafif granülositik kolanjit vardır.

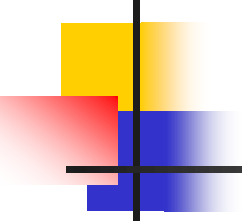
- 
- CMV, EBV gibi oportunistik infeksiyonlar ve bazı vakalarda adenovirus da olaya katılabilir ve değişik bulgularla kendini belirler.
 - Benzer şekilde değişik neoplastik ve psödoneoplastik durumlar, lenfoproliferatif bozukluklar, Kaposi sarkomu, peliosis ve basiller anjiomatozis, AIDS hastalarında sıkca görülen bulgulardandır.
 - Bazen ilaca bağlı değişiklikler baskın olabilir ve kolestaz/hepatit tek veya kombine şekilde bulunabilir. Değişik antiviral ajanlar steatoz ve hepatitik değişiklikler yapabilir.

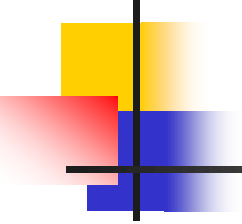
- 
- HIV ve HBV veya HCV monoinfekte hastalarda çok değişik bulgular olduğundan HIV/HBV ve/veya HCV koinfekte hastalarda histopatolojik bulguların geniş bir spektrum göstermesi sürpriz olmamalıdır.
 - Bu hastaların çoğunda HBV ve/veya HCV infeksiyonu bulguları hakimdir ve bulgular monoinfekte HBV veya HCV ilişkili hepatit bulguları şeklindedir.

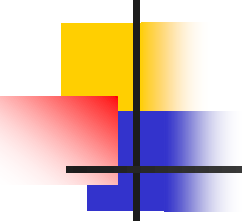
- 
-
- Bazı hastalarda bulgular ilaç toksisitesi, metabolik sendrom veya alkole bağlı steatoz gibi değişik diğer faktör bulguları ile kombine olabilir.
 - HIV vakalarında oportunistik infeksiyon patojeni olarak M. Avium intrasellülar, M. tüberkülozis, CMV ile Pnömosistis ve Kriptokokküs görülür.

- 
- HIV/HBV ve/veya HCV koinfekte hastalarda portal ve periportal iltihabi infiltrat kalitatif ve kantitatif olarak HIV negatif hastalardan farklıdır.
 - Bir çalışmada HIV/HCV koinfekte hastalarda portal lenfoid iltihabi infiltrat HIV-negatif karşıtlarına göre daha azdır ve kronik C hepatitinin karakteristiği ve sık histopatolojik bulgusu olan lenfoid kümelenme veya follikül görülmemiştir.
 - Bu lenfoid infiltrat azalması AIDS hastalarının geç döneminde immün cevabın ileri derecede bozulmasına ve CD4+ hücrelerin ciddi sayı azalmasına bağlıdır.

- 
- HIV/HBV ve/veya HCV koinfekte hastalarda, HBV veya HCV monoinfeksiyonundan daha fazla retiküler sentrilobüler fibrozis bulunmuştur ve bu fibrozis kronik B veya C hepatitinde beklenen bulgu değildir. Bu görünüm, HIV infeksiyonunun bağımsız fibrogenik etkisine bağlı olabilir.

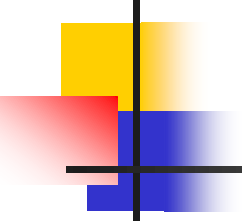
- 
- Perisellüler/perisinüzoidal fibrozis HIV/HBV ve/veya HCV koinfekte hastalarda bilhassa önemli bir bulgu olarak görülmektedir.
 - HIV infeksiyonuna duyarlı Kupffer hücresi ve sinüzoidal hücrenin etkilenmesini yansıtır ve bir defa infekte olduğu zaman, fibrojenizde dominant rol oynayan stellat hücre aktive olur.
 - Bu aktivasyonda iki mekanizma birbirini tamamlayıcı şekilde etkilidir: biri stellat hücre aktivasyonunu ilgilendirir, diğeri immün cevap modülasyonu ve proinflatuvar sitokin ve profibrogenik sitokinlerin upregülasyonunu sağlar.

- 
-
- HIV infeksiyonu otoimmün fenomeni de tetikler ve otoimmün hepatitle birlikte olabilir ve bazı HIV/HCV koinfekte hastalarda birlikte otoimmün hepatit de olabilir.

- 
-
- Karaciğer biyopsisi fibrozisi değerlendirmek için gold standarttır.
 - Karaciğer biyopsisi hastalığın ilerlemesi, fibrozis evresi ve ilaca bağlı toksisite ve oportunistik infeksiyon gibi diğer bulgular hakkında da fikir verir.

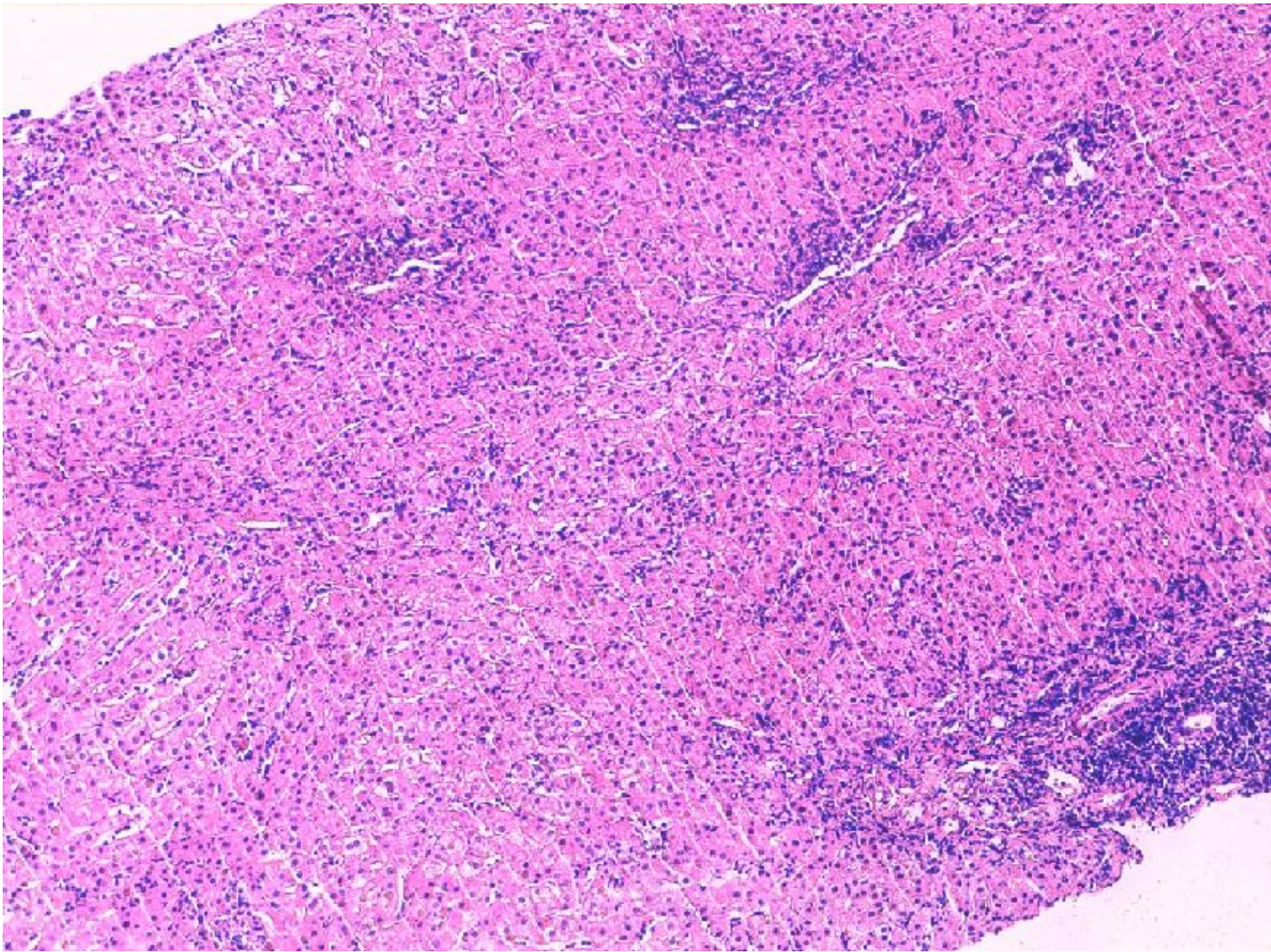


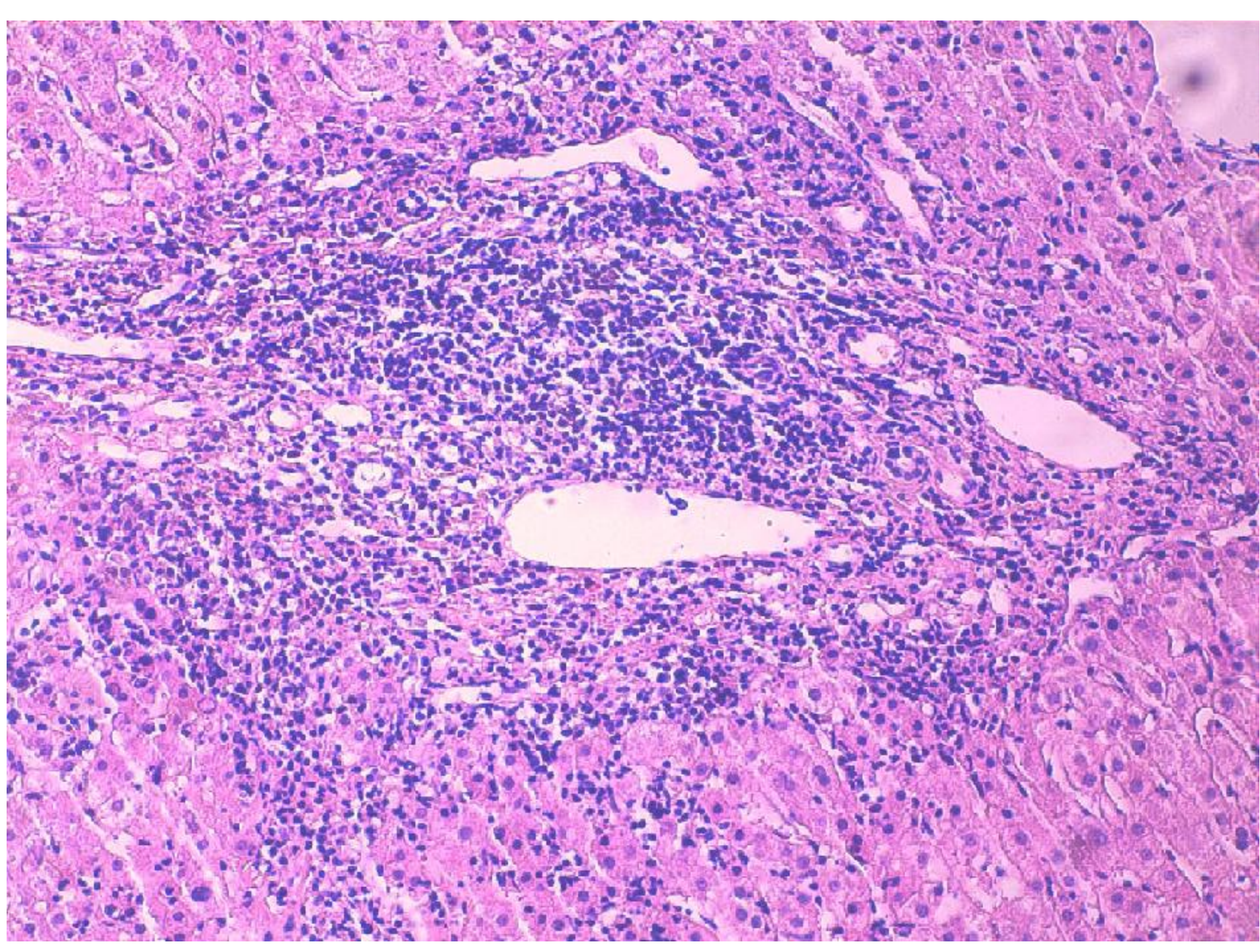
Yahyalı-Kapuzbaşı Şelaleleri



■ ÖRNEK VAKA 1

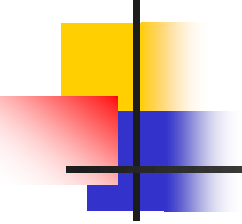
- 29 yaşında erkek hasta
- Sekiz yıldır HBV (+)
- Yaklaşık bir yıl önce HDV (+) denmiş
- AST/ALT : 118 / 130
- HBV DNA 20 İÜ altında
- HDV RNA (+)
- HBsAg (+), Anti HBe (+), Anti HDV IgM (+)
- HBV + HDV koinfeksiyon düşünülerek biyopsi yapıldı





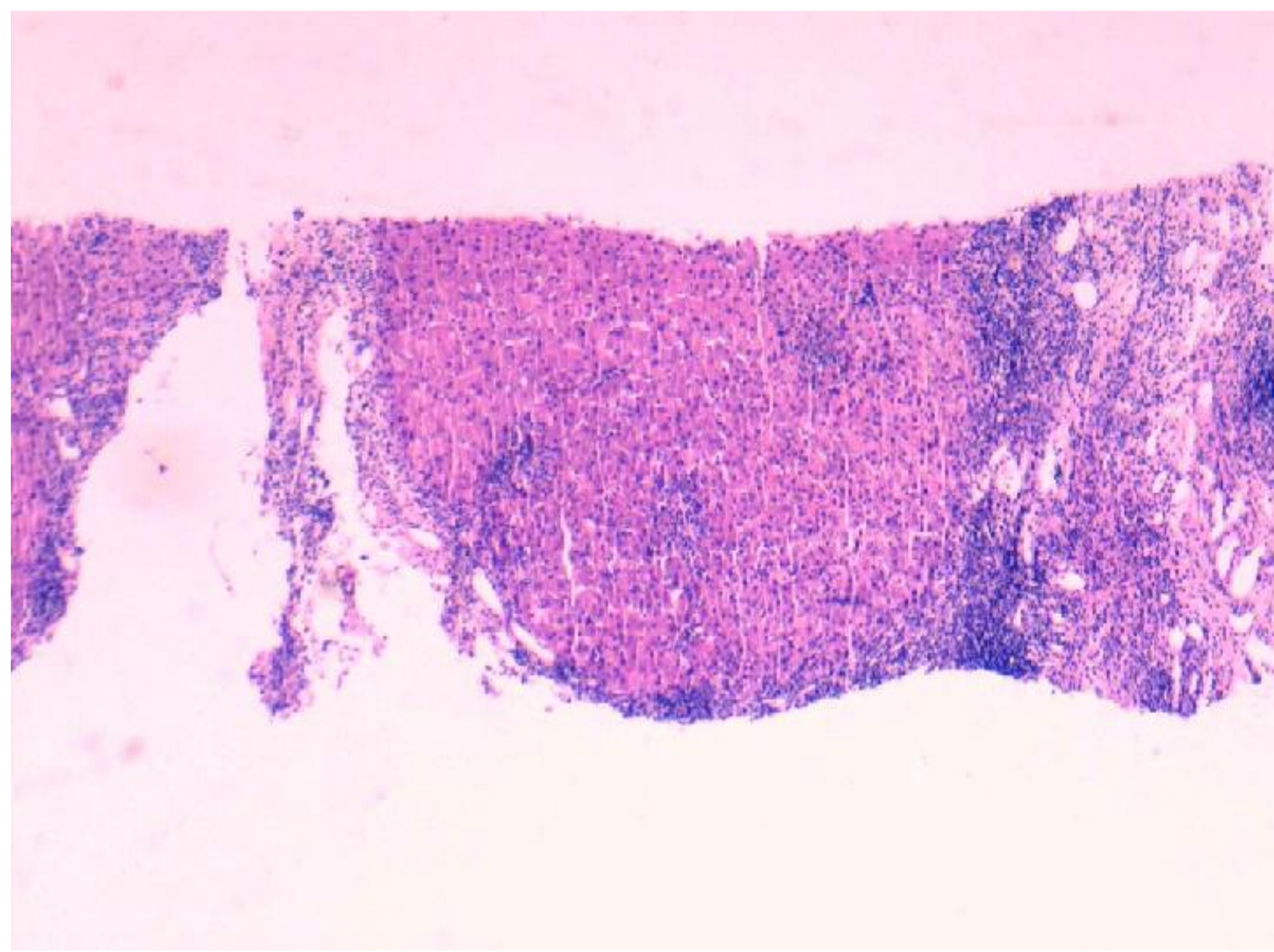
- TANI:

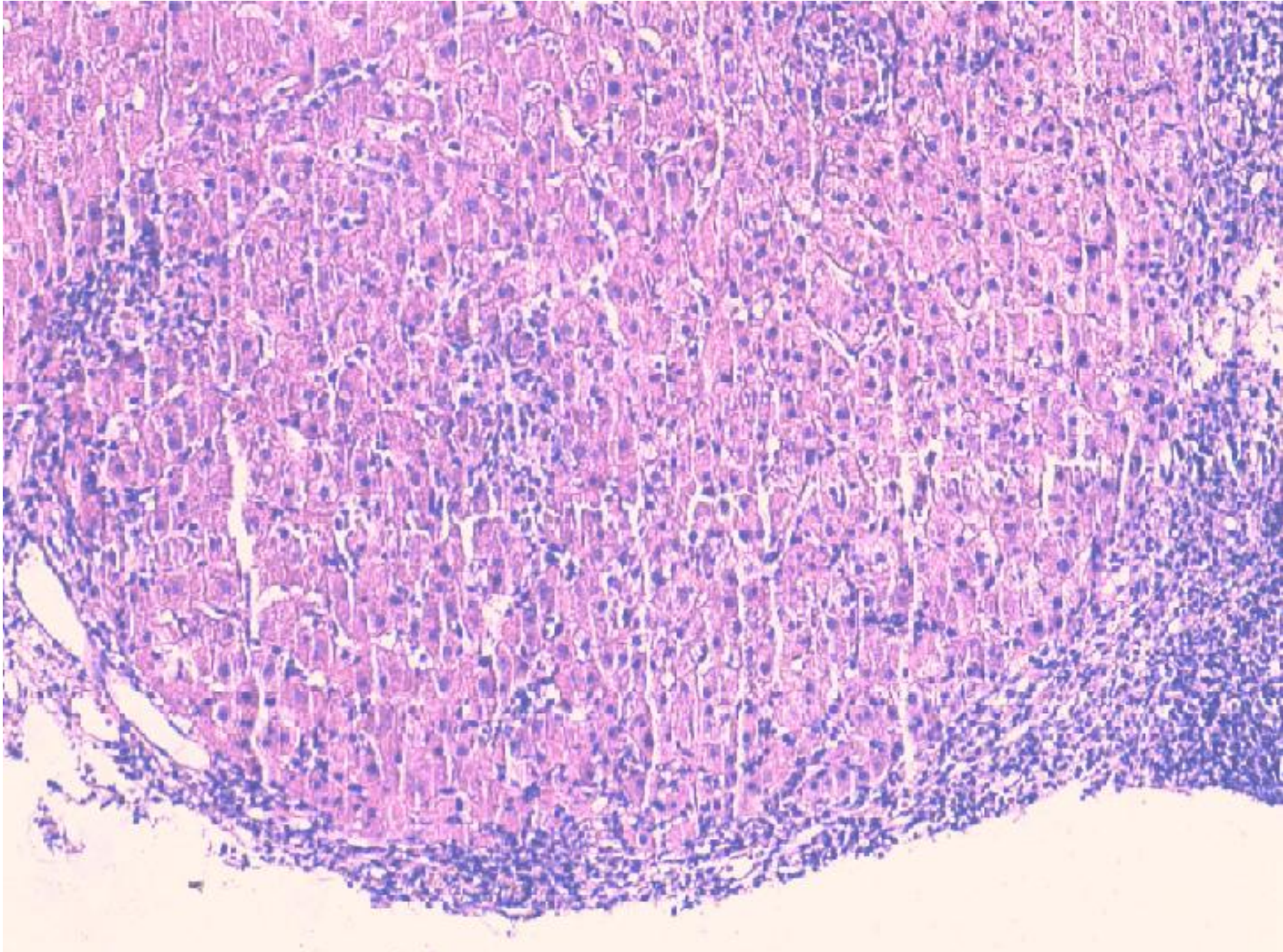
- 1. KRONİK HEPATİT, VİRAL (HBV + HDV) İLE UYUMLU
- İSHAK HAI: Derece: 14 (4+3+3+3)/18, Evre: 3/6

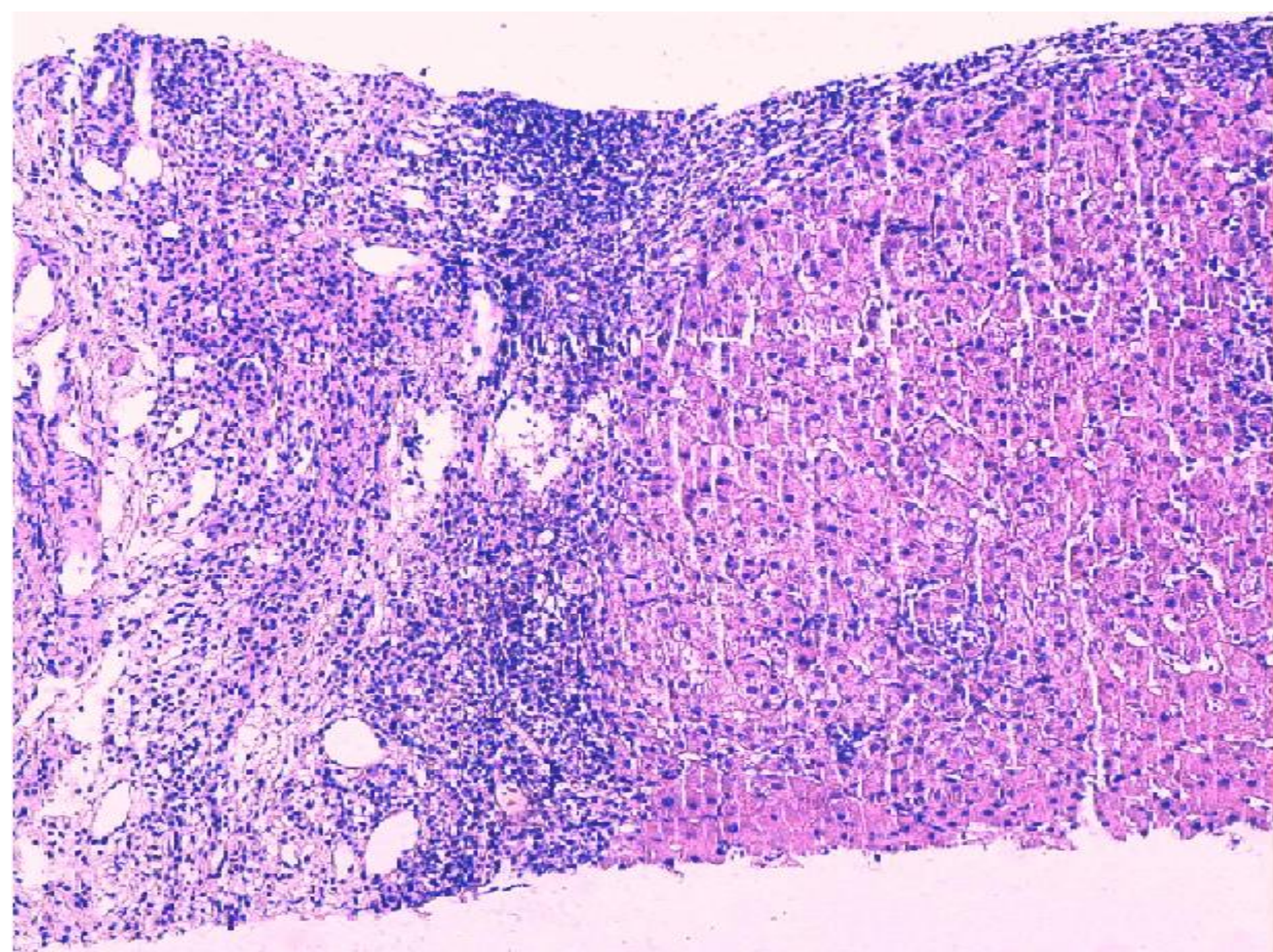


■ ÖRNEK VAKA 2

- 35 yaşında kadın hasta
- HBV, HDV ve HCV pozitif
- AST/ALT : 26/40
- Triple koinfeksiyon düşünülerek biyopsi yapıldı

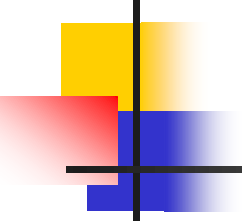






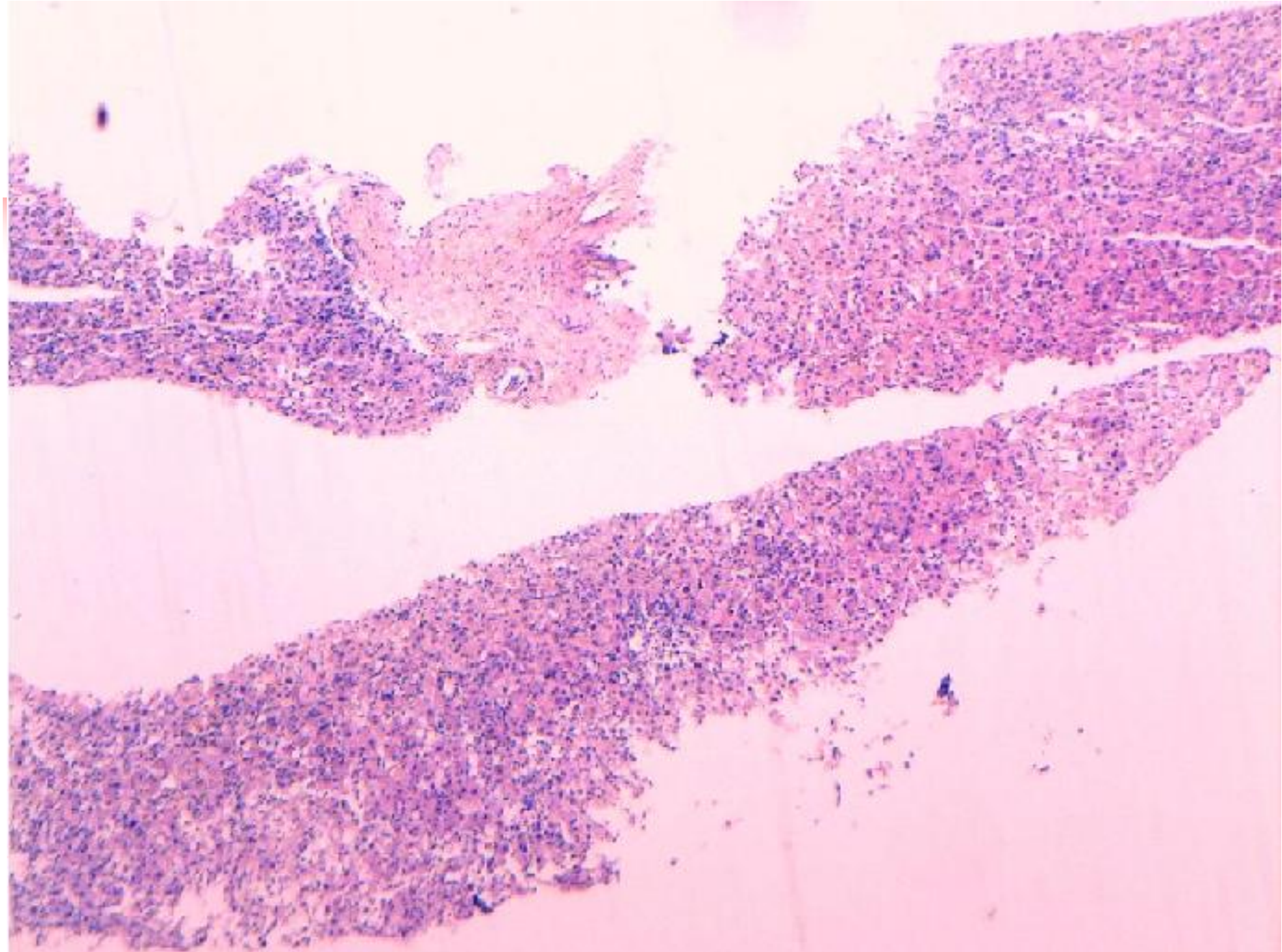
- TANI:

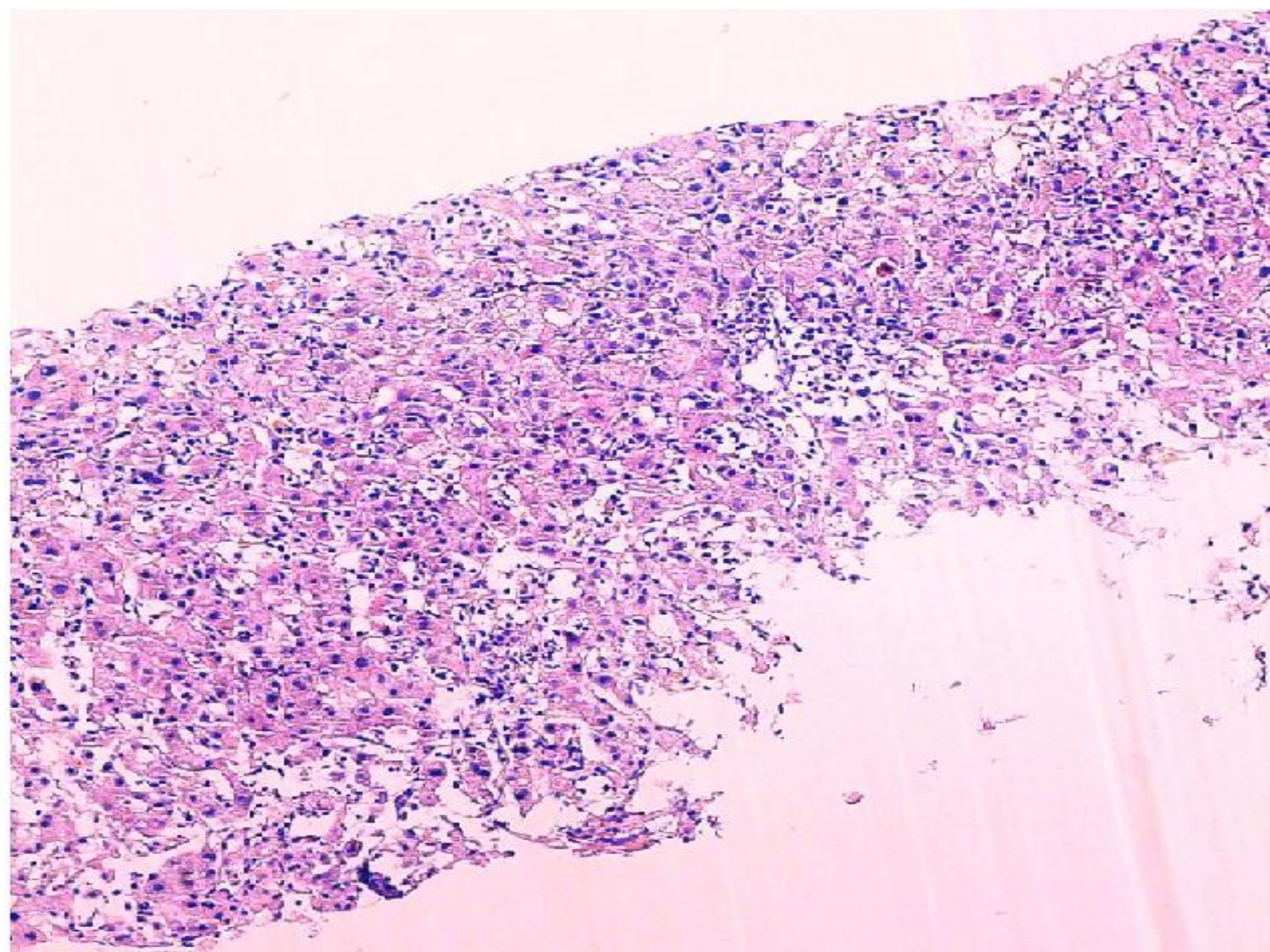
- 1. KRONİK HEPATİT, VİRAL (HBV + HDV + HCV) İLE UYUMLU
- İSHAK HAİ: Derece: 10 (3+1+3+3)/18,
Evre: 3/6

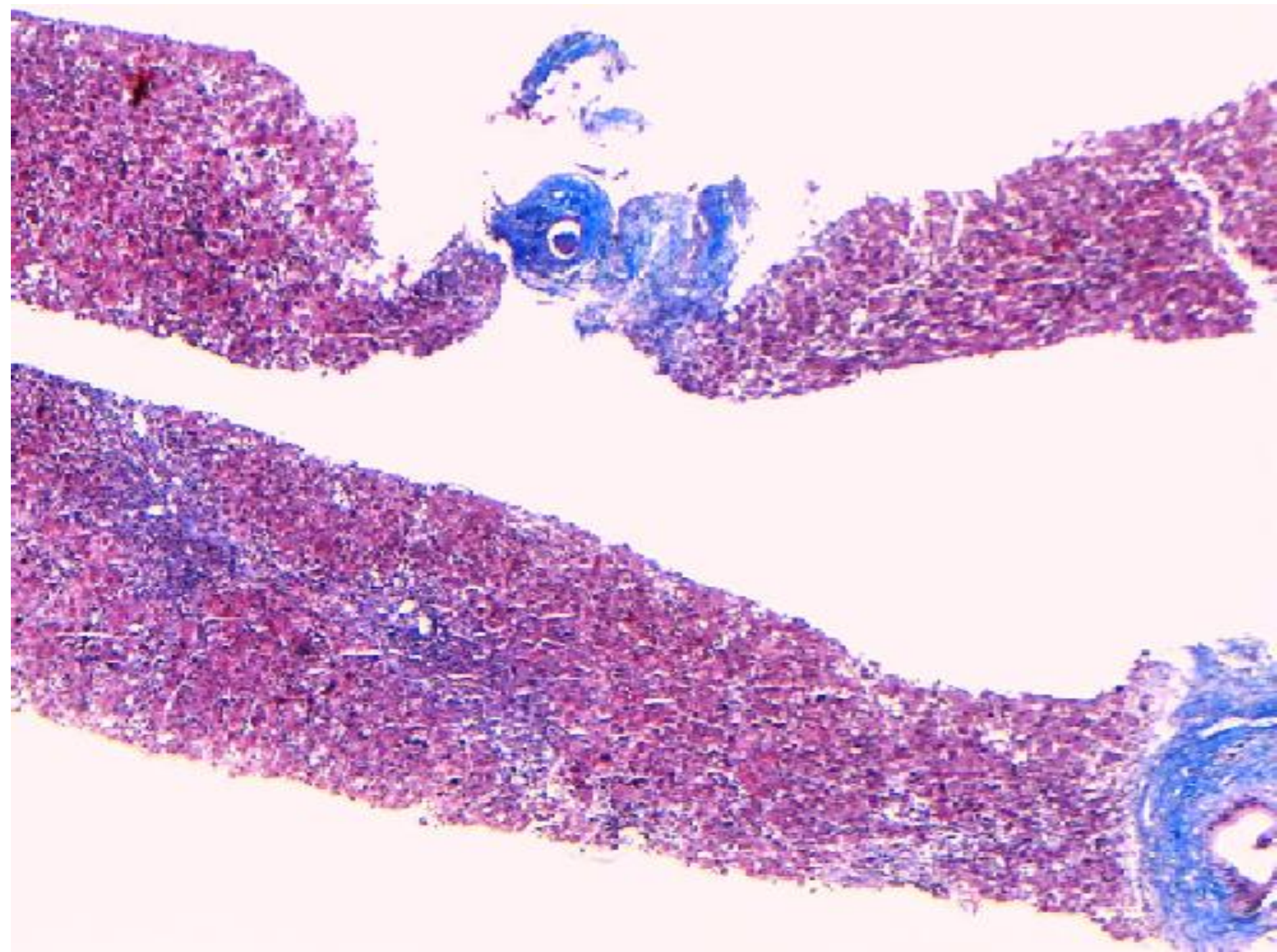


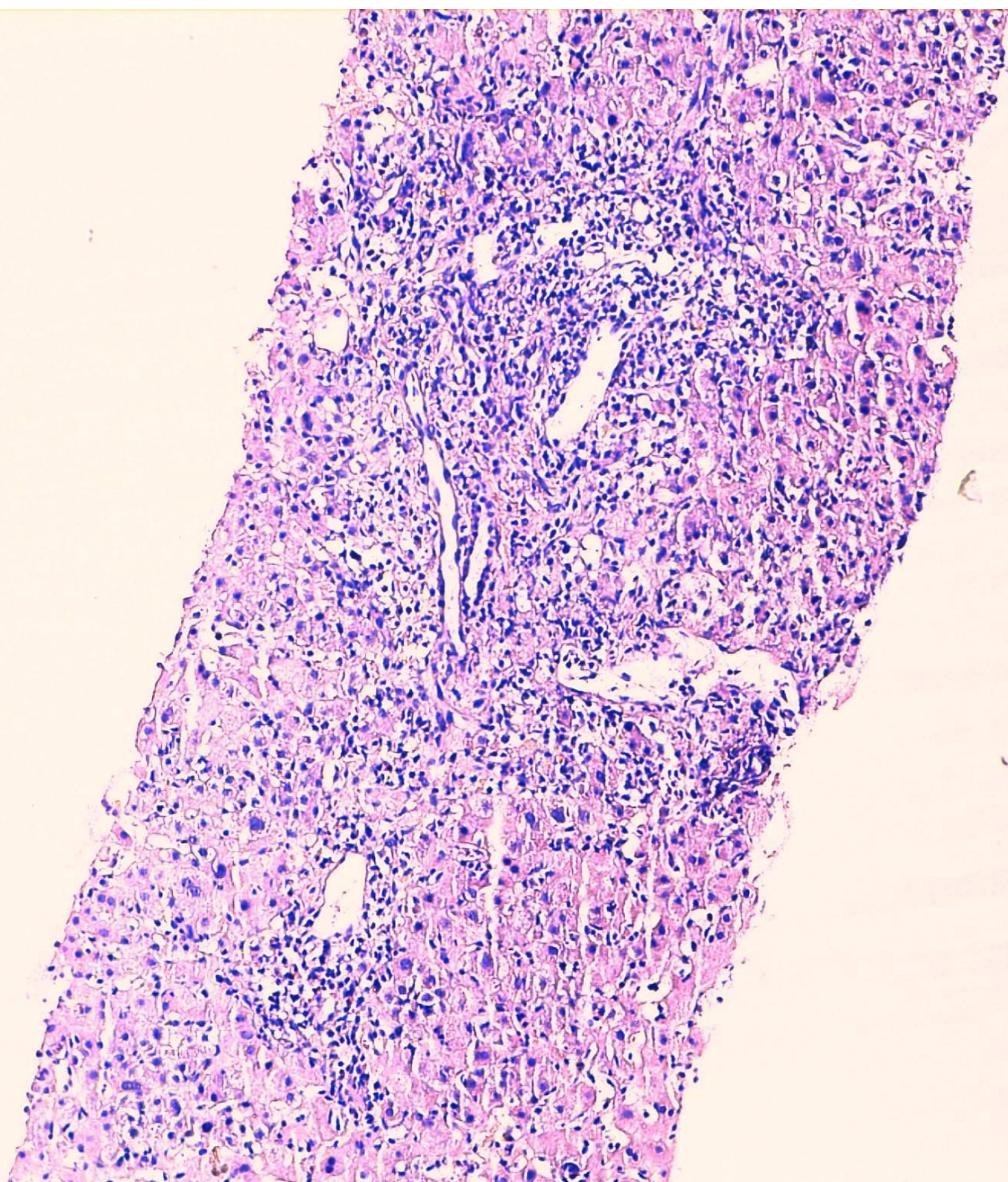
■ ÖRNEK VAKA 3

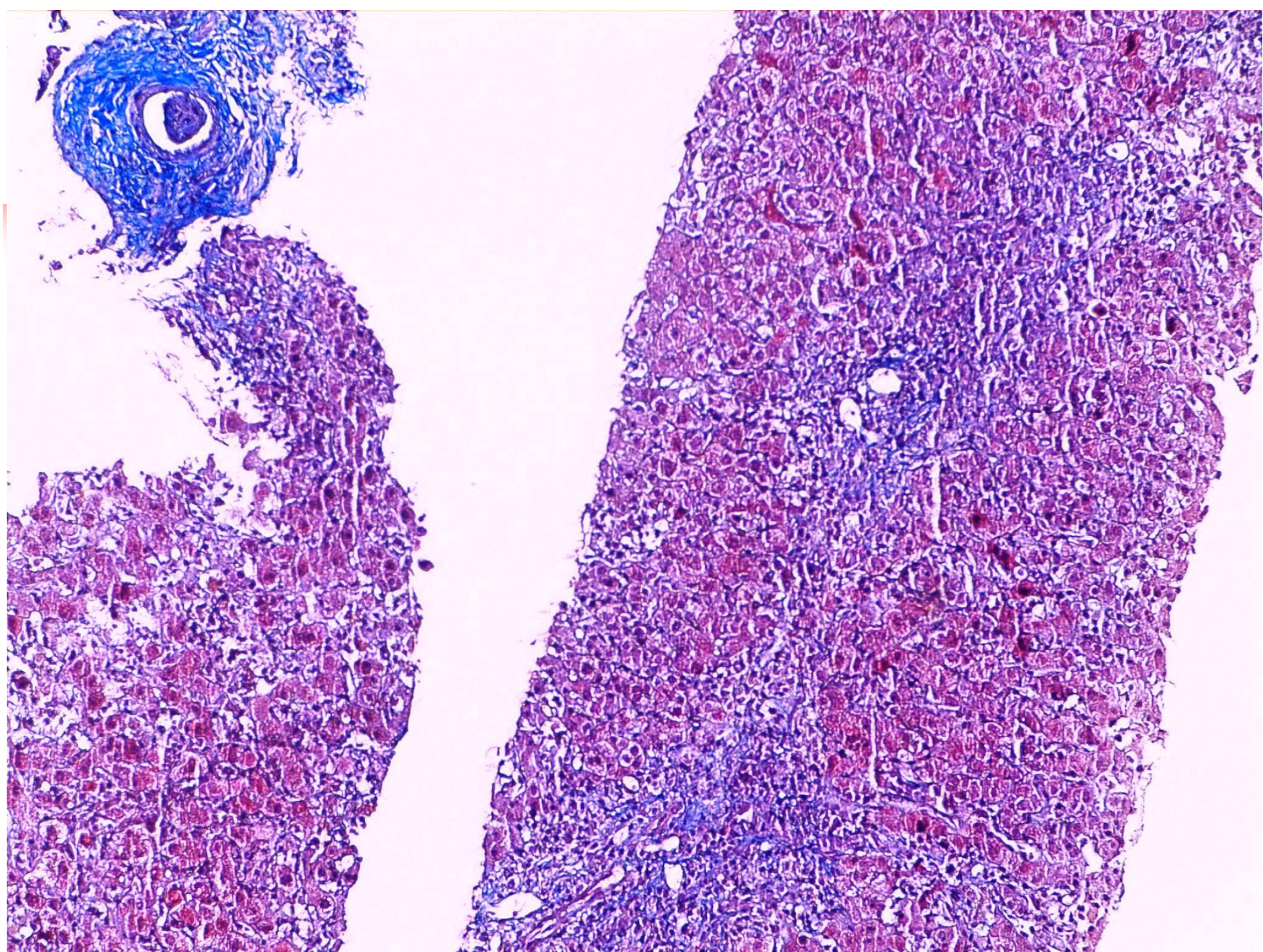
- 34 yaşında kadın hasta
- HBV (+) olduğu biliniyor, HBsAg (+)
- AST/ALT : 613 / 321
- Akut hepatit B düşünülerek biyopsi yapıldı

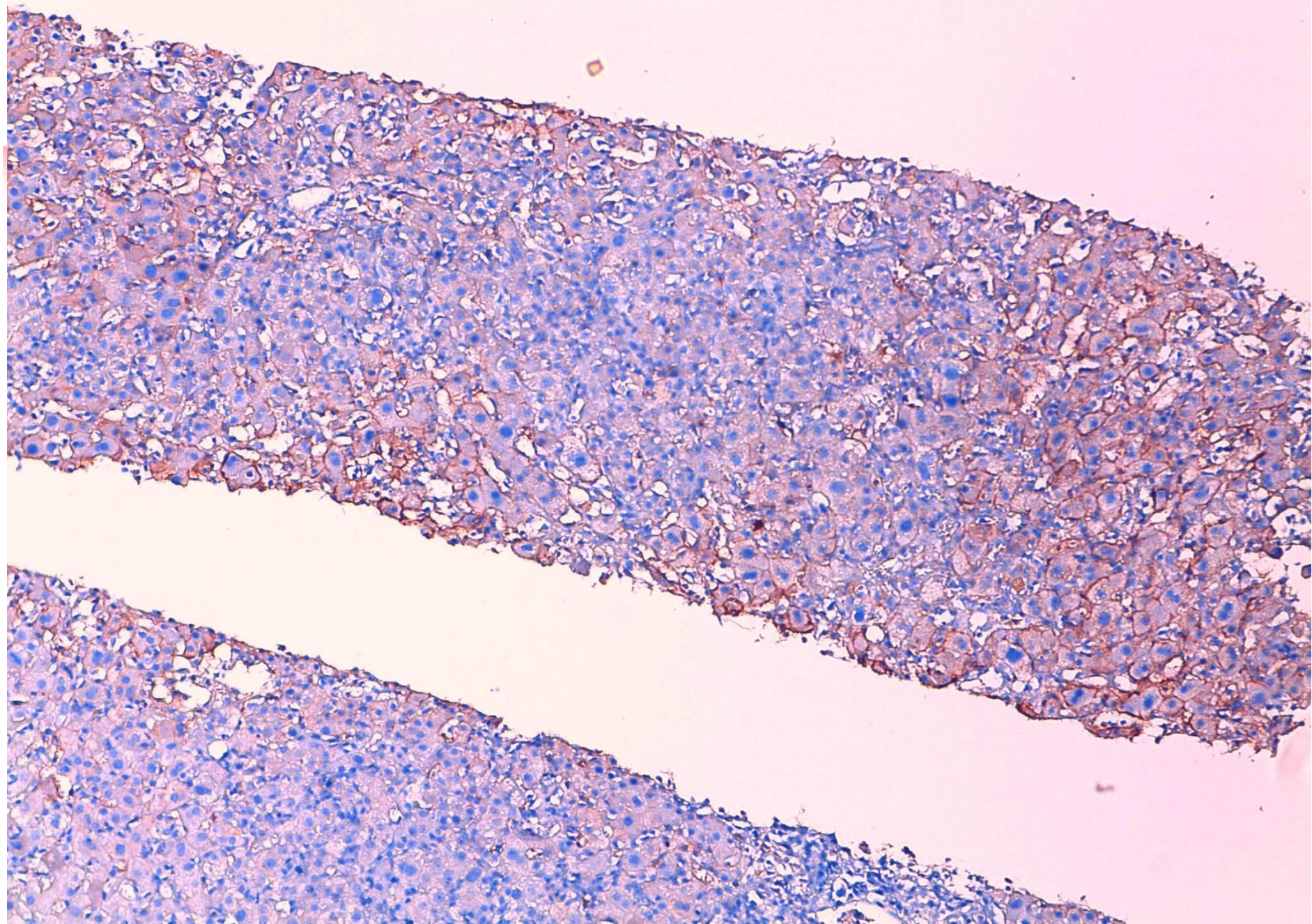






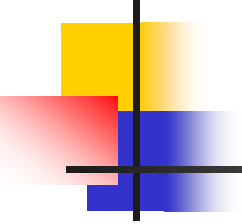






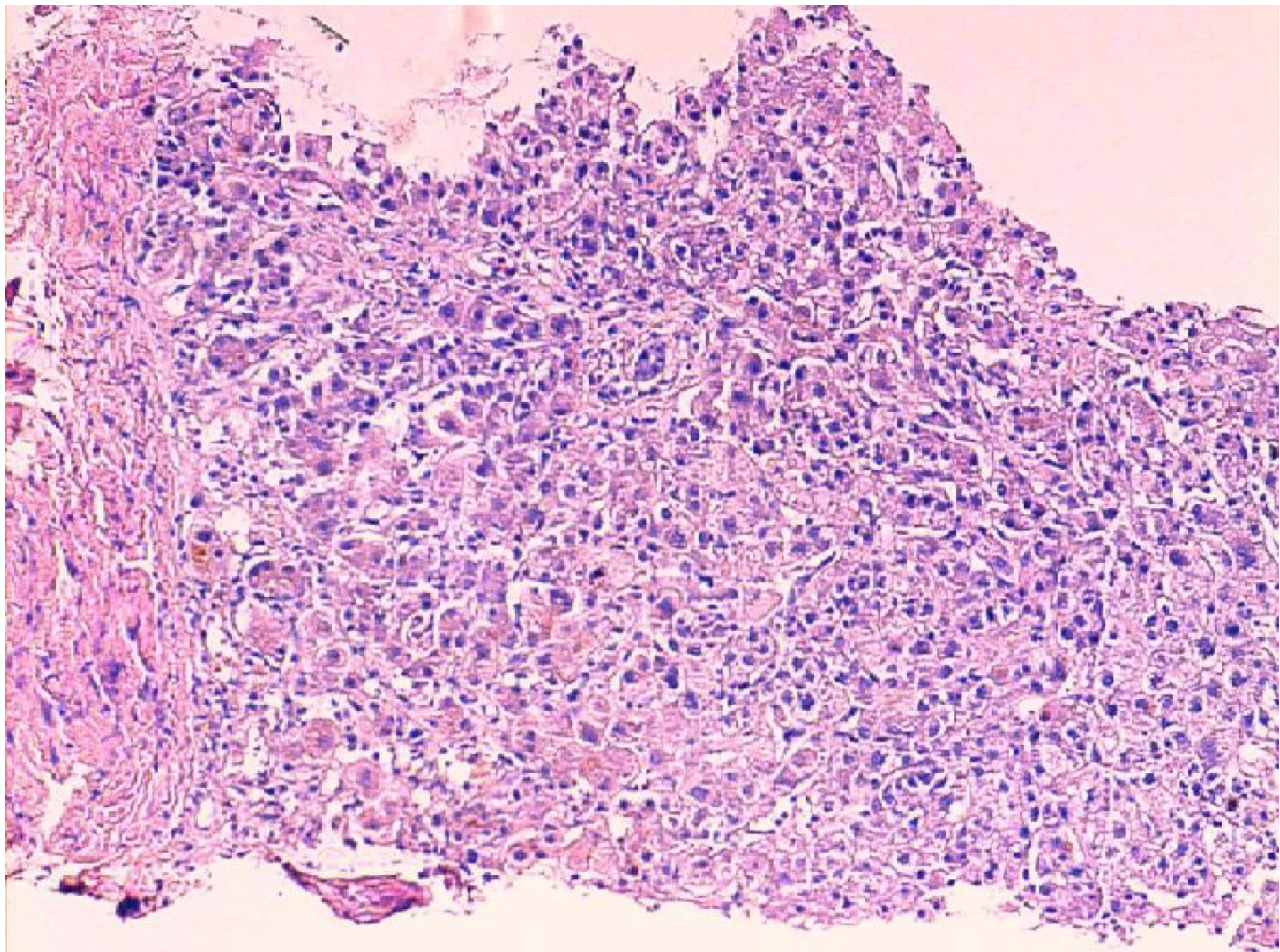
- TANI:

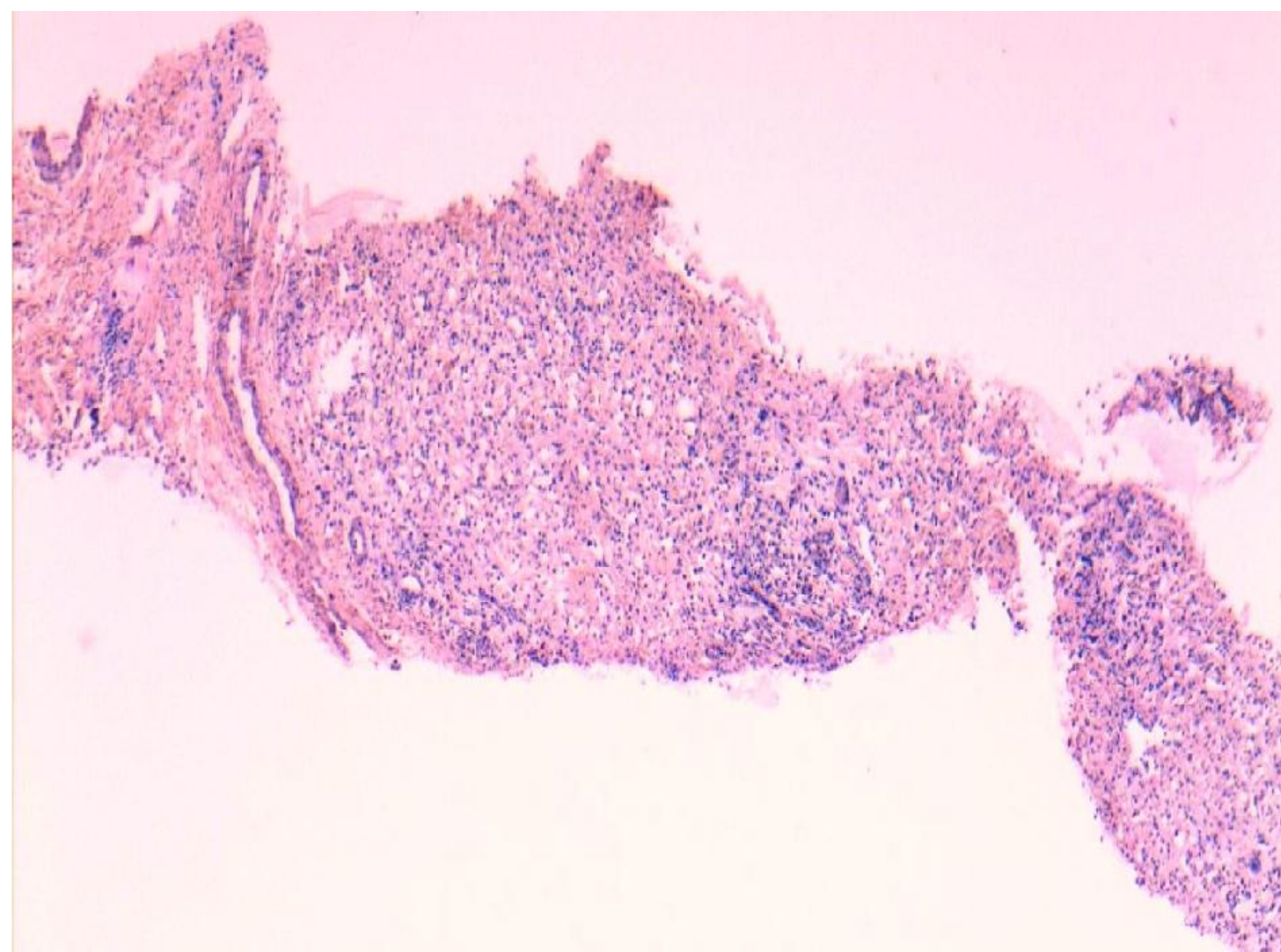
- KRONİK HEPATİT, AKUT ATAK, VİRAL HBV İLE UYUMLU
- İSHAK HAİ: Derece: 11 (4+1+4+2)/18, Evre: 2/6

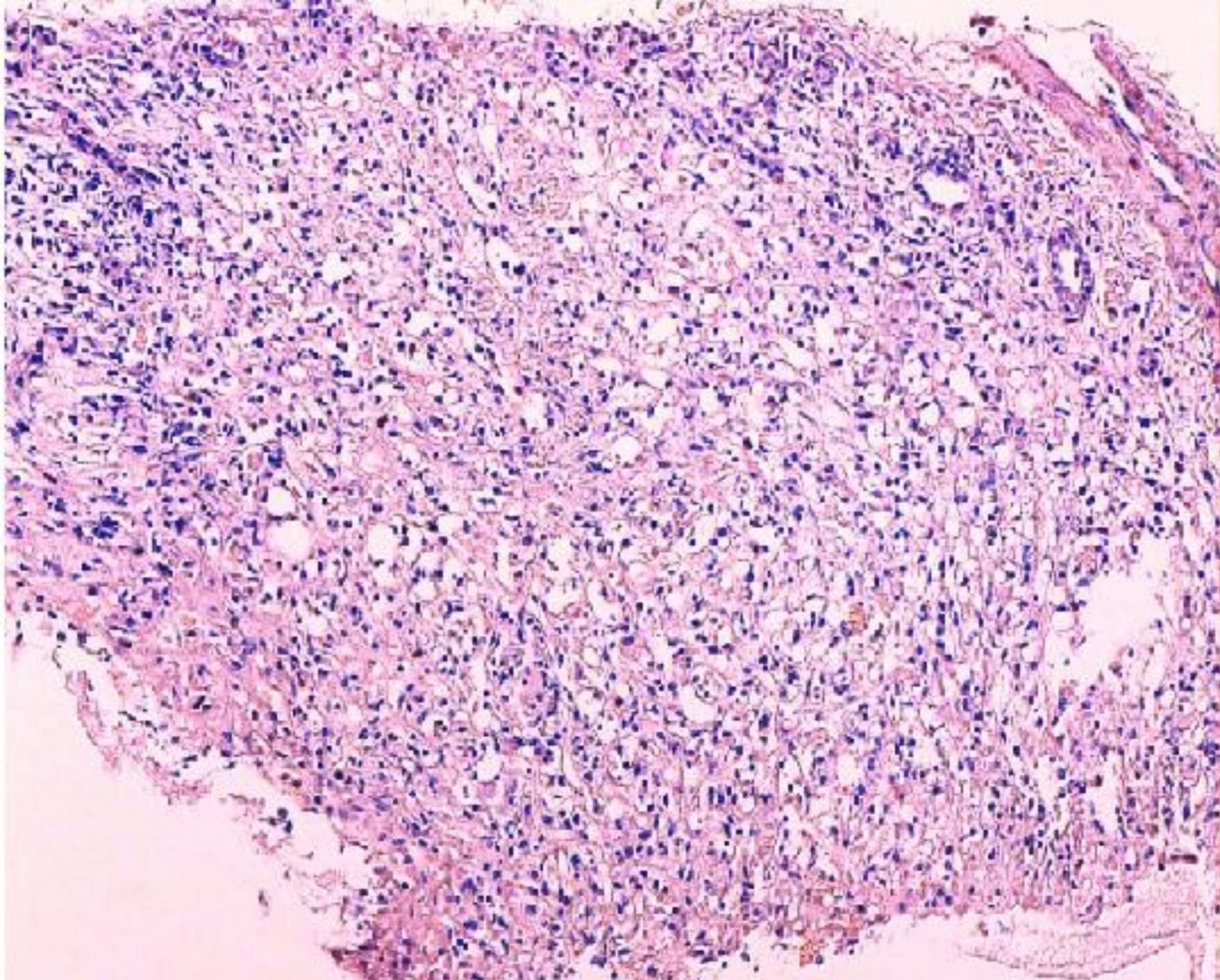


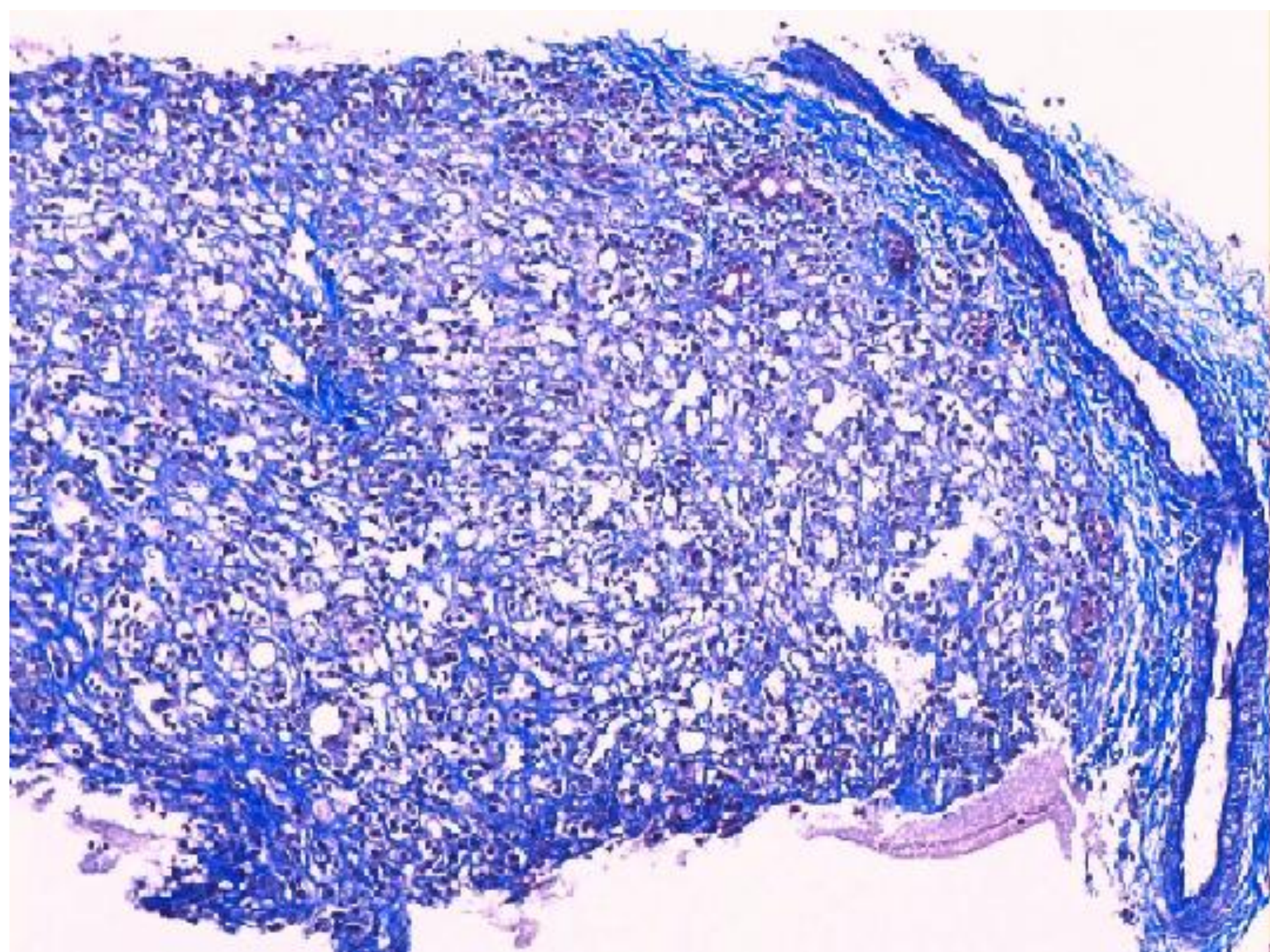
■ ÖRNEK VAKA 4

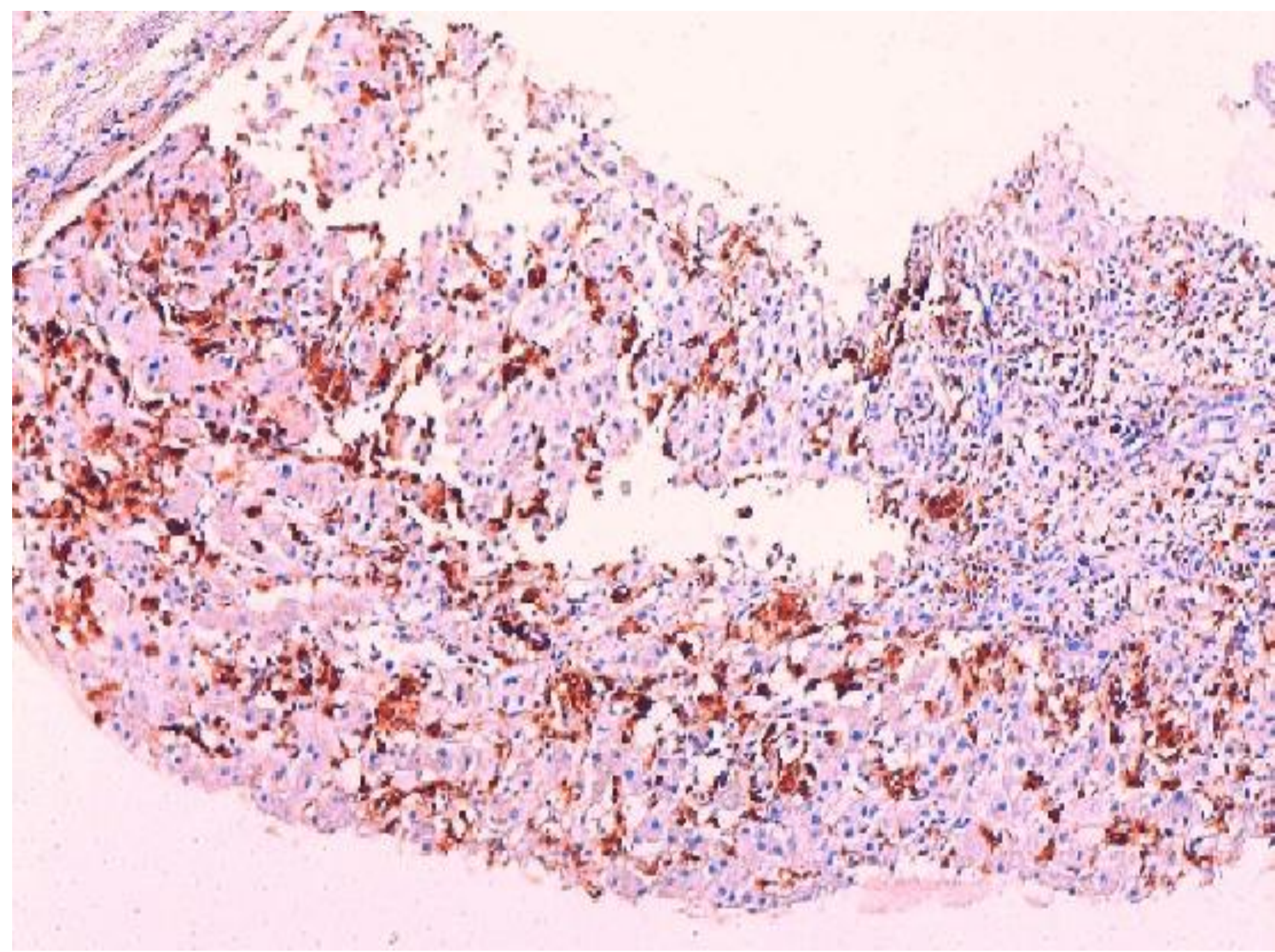
- 42 yaşında kadın hasta
- Bir hafta önce aktardan aldığı ve adını bilmediği bitkisel ilacı kullandıktan sonra karın ağrısı, sarılık, halsizlik ve KCFT fonksiyon bozukluğu şikayetleri olan hastadan, etiolojiye yönelik karaciğer iğne biyopsisi yapıldı.

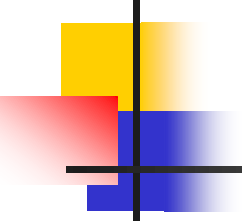










- 
-
- TANI:
 - TOKSİK HEPATİT, SUBMASSİF NEKROZ

