

Cumhuriyet ile yaşıt olanlardan bir yaşam çizgisi

Dr. Mazhar HİÇŞAŞMAZ

Gazi Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi



Dr. Mazhar HİÇŞAŞMAZ

1923 doğumlu bizim kuşak, Gelibolu'yu milli şehitliğe dönüştüren ve Kurtuluş Savaşı'nın çetin günlerine damgasını vuran kahramanların menkıbeleri henüz ailelerimiz nezdinde tüm canlılığını sürdürürken dünyaya gelmiş.

Özgürlük ve bağımsızlık savaşımızın en güzel ürünü saydığımız Cumhuriyet'in 10. yılında, göğüsleri "Ne mutlu Türküm diyene" sözleriyle dolan bir neslin genç temsilcileri de bu kuşaktandır. O yılların çocuksu algı düzeyinde Atatürk'ümüzü ve Cumhuriyeti içimize nasıl sindirdiğimizi, Cumhuriyet bayramları birbirini izledikçe çok daha iyi anlar olmuşuzdur. Şu günlerde Cumhuriyet'in ilanından bu yana geçen 75 yılı geride bırakmış durumdayız. 1923 kuşağının yaşlanmış bir Cumhuriyet çocuğu

sıfatiyle geriye dönüp baktığımda; toplumumuza ve bizlere kişiliğimizi kazandıran tüm devrimler içersinde en çarpıcı olanın harf devrimiyle başlayan eğitim alanında yer aldığını düşünüyorum.

Cumhuriyet ile birlikte ümmet toplumundan sıyrılıp ulus devlet toplumuna dönüşümümüzün temelinde harf devriminin kuşkusuz çok özel bir ağırlığı vardır. Sanırım demokrat ve laik kişiliklerimizle dünya insanları ile boy ölçüşme hedefine yönelmemiz bu sayede başlamıştır.

Atamız, Cumhuriyeti gençliğe emanet ederken, bu emanetin maddi ve manevi teminatı hiç kuşkusuz Eğitim olmuştur. "Devrimler sadece başlar, bitişi diye birşey yoktur" diyen ve bu düşünceyi "devrimler, yalnız ve ancak öğretmenlerin kafasında başlar" cümlesi ile pekiştiren de Atamız'ın bizzat kendisidir. O yıllardaki ulusal eğitim felsefesinin günümüzde de geçerli olduğunun en açık göstergesi; sık sık tekrarladığımız "2000 yılının bilgi çağına nasıl geçeceğiz?" sorusu ile ayrı bir anlam kazanmaktadır.

Atatürk'ün bildiğimiz büyük çabalarını ve dehasını yansıtan ana fikrin temelinde, eğitimi, bilinçli ve uygar bir Türk toplumu yaratarak halkın egemenliğini sağlamak arzusu yer alır. Atamız'ın tarihe mal olmuş şu sözleri, bu arzusunu perçinleyen vecizeler gibidir.

"Milli eğitim alanında ne karşılığında olursa olsun tam başarıya ulaşmak gerekir, kurtuluş bu yolla olur."

Atatürk'ün bildiğimiz büyük çabalarını ve dehasını yansıtan ana fikrin temelinde, eğitilmiş, bilinçli ve uygar bir Türk toplumu yaratarak halkın egemenliğini sağlamak arzusu yer alır.

"Bir ulus savaş alanlarında ne kadar zafer kazansa da, o zaferin sürekli sonuçlar vermesi ancak eğitim ve kültür ordusu ile mümkündür."

Bu düşünceler, Eğitimde güdülen amacın; düşünüş ve davranışları birbirinin kopyası olmayan, bununla beraber toplum hizmetini yaşamlarının en büyük görevi sayan insanlar yetiştirmekten ibaret bulunduğu düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Çünkü, esas sorun çağın adamını yetiştirebilmektir.

1923 doğumlu kuşağın bir mensubu olarak vurgulamak isterim ki, Atatürk'ün eğitim ağırlıklı politikasında genç kuşakların geleceğini etkileyen çok önemli bir uygulama: o günlerin deyimiyle leyli meccan (parasız yatılı) okuma olanaklarının sağlanmış bulunmasıdır. Uzun mücadele ve savaş yıllarının ekonomik açıdan takatsiz bıraktığı alilelerin Cumhuriyet çocuklarına, çok kısıtlı Devlet kaynaklarıyla sağlanan böyle bir destek: toplumumuzu "muasır medeniyet seviyesine çıkarmakla yükümlü bir avuç gencin çeşitli eğitim aşamalarındaki yaşam hedeflerini belirlemiştir. İlk okuldan sonra orta okula parasız yatılı devam edebilme olanağını veren böyle bir uygulamada: benim de ismimi içeren o yılların "Cumhuriyet Gazetesi" küpürünü titizlikle ve de katlanarak büyüyen Atatürk sevgisi ile birlikte saklayan bir Cumhuriyet yaşlısıyım artık.

Eğitim aşamalarının her kademesinde ciddi sınav ve seçim kurallarına bağlı şekilde yürütülen parasız yatılı okuma olanaklarının: benim ve yaşlılarım için son aşaması yüksek tahsil kuruluşları olmuştur. 1923 kuşağının bir avuç genci, Atatürk döneminin Ankara'ya hediyesi olarak düşündüğüm Siyasal Bilgiler Okulu'na (Mülkiye Mektebi) böyle girmiştir. Bir insanlık dramının yaşandığı ikinci dünya savaşı sürüp giderken; öğrenme çağımızın bu aşamasının ilk yılında karşılaştığımız çarpıcı olay, Prof. Dr. Emin Erişirgil'in Mülkiye Mektebi'nin müdürü olmasıydı. Babacan görünümlü bu saygın yöneticinin bugün de hafızamızda yer tutan vasıflarının başında;

eğitimciliği ile düşünce dünyasının temel taşlarından biri olan Kant'ı dilimize kazandıran bir felsefeci olması gelmektedir. Kant'ın; "ne bilebilirim", "ne yapmalıyım" ve "ne umut edebilirim" sorularını yanıtlamaya çalışan eleştirel bir felsefe ekolünü temsil ettiğini ayrıca belirtmek isterim. Anısını saygı ile koruduğum hocamızın; aklın bilimsel ya da deneye dayanır bir biçimde kullanılmasına, ahlaki davranışlardaki itici gücün saygı ve sevgi sayesinde yeşerdiğine, yasal sorumluluğun ahlaki sorumluluğun asla önüne geçemeyeceğine, fazilet kavramının ise insanı ahlak kurallarına uymaya ve olumyu davranışları benimsemeye yönlendiren manevi bir güç olduğuna işaret eden sözleri bugün de hafızamın derinliklerindedir. Bu düşünce ve ifadeler; Atatürk'ün "Benim manevi mirasım ilim ve akıldır" deyip, Cumhuriyetin de bir fazilet rejimi olduğunu vurgulayan sözlerine ne kadar uygun düşmektedir.

İkinci dünya savaşının karanlık günlerinin yaşandığı 1941-1942 ders yılı: geleceğin bizleri nerelere sürükleyeceğini bilinmezliklerini adeta gözardı ederek, ders yılının açılış dersinin konusunu "seçkin insan" ın nitelikleri ve karakter yapısı üzerinde odaklaştırmıştı. Cumhuriyetimizi kuran Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün emanetini tevdi ettiği gençler için bundan daha ilginç bir konu olabilmeydi.

O yıllarda yurdumuzu çevreleyen kasvetli savaş günlerinden belleğimde canlılığını koruyan açılış dersinden, şimdi bazı aktarmalar yapmak istiyorum:

Dersin giriş kısmında, "savaşın sonu ne olursa olsun, insanlığın yarınını düne nazaran büsbütün başka koşullar altında yaşayacağına asla şüphe edilmemelidir" denildikten sonra "milletlerin bu yeni koşullara uyumunu sağlayacak yolları o milletlerin seçkin sınıfı bulacaktır" şeklinde bir vurgulama yapılmış; insanlığın yaratıcı unsurunu "orta adam" ın değil "seçkin" lerin belirlediği ifade edilmiştir. Dersin konusunu belirleyen "seçkin" deyiminin, Ziya Gökalp'in Fransızca

Tablo 2. Otoimmün hepatitin serolojik,genetik ve klinik özellikleri

özellik	Tip 1	Tip 2
Oto antikor	ANA,SMA,anti-aktin	Anti LKM 1
Oto antijen	?	Cytochrome P4502D6
Genetik	HLA A1 B8 DR3 / DR4	HLA B14 DR3 ve C4A
predispozisyon		
Klinik profil	Erişkin	Çocuk Düşük serum globulin Düşük IgA seviyesi Sık organ spesifik ab. Sık immünolojik hast

gösterdiği bildirilmiştir (11). Otoimmün karaciğer hastalıklarıyla yakın ilişkili olan Anti-ASGPR antikorları, OİH ve primer bilyer siroz için daha spesifik görünmekle birlikte viral hepatitlerde de bulunabilir. İmmün supresif tedaviyle titreleri belirgin derecede düşer. Viral hepatitte bu antikorlar mevcutsa titreleri interferon tedavisi ile de düşer.

Çeşitli karaciğer hastalıklarında başlıca otoantikorlar ve hastalık ilişkileri (15) Tablo 3'de gösterilmiştir.

OTOİMMÜN HEPATİT KLASİFİKASYONU

Serolojik otoimmün marker'lar kronik hepatit heterojenitesini klasifiye etmede yardımcı olmaktadır. Mevcut otoantikorlar esas alınarak başlıca iki tip OİH bilinmekte, üçüncü tip OİH tanımlanmıştır. Ancak kullanımı çok yaygınlaşmamıştır (Tablo 2).

Otoimmün hepatit tip 1

"Lupoid" hepatit olarak bilinir. ANA ve/veya SMA pozitifliği ile karakterizedir (1). Çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Erişkinlerde hastalık seyri daha iyidir.

Otoimmün hepatit tip 2

LKM-1 antikorlarının varlığı ve ANA negatifliğiyle karakterizedir (12).Tip 2 OİH'da major otoimmünite hedefi P4502D6'dır, dört kısa lineer epitoplara karşı otoantikor reaktivitesi gösterilmiştir. Bu hastaların %10'unda UGT Family I'in konformasyonel bir epitopuna karşı otoantikor oluşumu saptanmıştır (13).Viral marker'lar negatiftir. Ekseri çocukluk yaşlarında görülür. Hastalarda hipergammaglobulinemi belirgin değildir, düşük IgA seviyeleri bulunabilir. Karaciğer dışı sendromlarla birlikteliği sıktır. Bazı vakalar fulminan hepatit olarak başlayabilir.

Otoimmün hepatit tip 3

Cytosolic antijene karşı antikorların (anti-SLA, anti-LP) varlığı ile karakterizedir (14). Klinik ve genetik özellikleri OİH tip 1'den farklı değildir. İİF yöntemle tayin edilebilen ANA,SMA ve LKM antikorlarının negatif olduğu vakalarda OİH düşünülüyorsa,İİF ile gösterilemeyen cytosolic antikorlar veya anti ASGPR antikor araştırılmalıdır.

Primer bilyer siroz otoimmün bir hastalıktır. Burada otoimmünite safra kanal epiteline karşı hedeflenmiştir, başlıca otoantikor pruvate dehidrogenaza (PDH-E2) karşı gelişen antimitokondrial antikordur (AMA). OİH ve primer bilyer siroz aynı hastada birlikte görünerek "overlap" sendromu oluşturabilir. Bu klinik tablo çocuklarda daha sık görülmektedir. Serolojik olarak bu sendromda yüksek titrede ANA ile birlikte AMA bulunur. Karaciğer histolojisi, kronik nonspesifik kolanjitis karakteristiği ve piece meal nekrozla kronik hepatiti gösterir. Çeşitli ilaçlar immün aracılıklı karaciğer hastalıklarına yol açabilir. Bunlar arasında hidralazine, halothane ve antikonvulzif ajanlar sayılabilir. İlaça bağlı karaciğer hastalıklarının bir kısmında karakteristik otoantikorlar bulunur (Tablo 3).

OTOİMMÜN HEPATİT VE GENETİK İLİŞKİ

Karaciğer hastalıklarında genetik bilgiler halen sınırlıdır. ANA pozitif tip 1 OİH, HLA DR3 veya DR4 antijeni ile birliktelik gösterir. HLA A1-B8-DR3 haplotipine sahip hastalar, HLA DR4 pozitif olanlara göre daha genç,başlangıç yaşı daha küçük (<30), tedavi sonrası relaps daha sık, karaciğer transplantasyon gerekliliği daha fazladır.

Tablo 3. Karaciğer hastalıklarında başlıca oto antikorlar ve hastalık ilişkileri

Otoantikor	Antijen	Hastalık ilişkisi	Tayin yöntemi
ANA	Heterojen	Başlıca: OİH Minör:PBC,PSC,Viral Hep. İlaca Bağlı Hepatit	IF
SMA	F-actin Kronik Hepatit C	OİH	IF
LKM			
LKM-I	C.P4502D6	OİH Tip 2, Hepatit C	IF
LKM-2	C.P4502C9	Tienilic Asit-hepatit	WB,ELISA
LKM-3	UGT	Hepatit D ,OİH	WB,ELISA
LM	C.P450IA2	Dihydralazine-hepatit	WB.ELISA
Cytosolic Antikorlar			
SLA	Cytokeratin	OİH-Tip 3	ELISA
LP	?	OİH-Tip 3	ELISA
LCI	?	OİH-Tip 2	IF,WB
LC2	?	OİH-Tip 2	IF,WB
Hepatosit membran antikoru	ASGPR ve diğerleri	Otoimmün k.ciğer hast. OİH	ELISA
AMA	Agyltransferase PDH-E2	PBC PBC	IF ELISA,WB
ANCA	Actin ?	PSC,OİH	IF

C: (Cytochrome),
IF: (immünfloresan),
WB: (Western Blotting),
ELISA: (Enzyme immunoassay),
PBC: (primer bilyer siroz),
PSC: (primer sklerozan kolanjit),
ASGPR: (Asialoglycoprotein reseptörü),
AMA: (antimitokondrial antikor),
PDH-E2: (Piruvat dehidrogenaz -E2 subünitesi),
ANCA: (anti nötrofil sitoplazmik antikor)

Tipi tayin edilemeyen kronik hepatitli hastalarda HLA DR3 veya DR4 varlığı, bu tip hastalara uzun süren immünsüpresif tedavinin başlangıcında yardımcı diyagnostik kriter olabilir. Genetik marker'lara göre otoimmün hepatit klinik özellikleri (16) Tablo 4'de görülmektedir.

Otoimmün hepatit tanısı uluslararası OİH grubunun tanımladığı kriterler esas alınarak yapılır (1). Tanı kriterleri skorlama sistemi ile değerlendirilir (Tablo 5). Hepatitli bir hastada otoantikorlar negatif olsa bile uluslararası OİH grubunun kriterlerine göre yüksek diyagnostik skor saptanması OİH tanısını destekler.

OTOTOMMÜN HEPATİT VE VİRÜSLERLE İLİŞKİ

Çeşitli virüslerin OİH'i tetiklediği konusudur. Bunlar arasında başlıca hepatotropik viruslar, Epstein-Barr virus ve herpes simpleks virus bulunmaktadır. Hepatit C ve D virus, OİH deki gibi bazı otoimmünite belirtilerine neden olabilir. Hepatit C infeksiyonunda düşük titrede ANA, SMA ve LKM-I antikorları gelişebilir. Coğrafik dağılıma bağlı olarak HCV infeksiyonlarında LKM I antikorlarının %0-7 olduğu bildirilmiştir (17). HCV ile LKM I'in hedefi olan cytochrome P4502D6 arasında ortak kısa amino asit sekansının gösterilmesi, HCV'nin moleküler benzerlikle otoimmüniteyi

Tablo 4. Otoimmün hepatit ve genetik

Genotip	DR3	DR4
	DR B1*0301	DR B1*0405
Başlangıç yaş	<30	>40
Hastalık aktivitesi	+++	+
Tedaviye yanıt	++	++++
Tedavi sonrası relaps	+++	+

tetiklediği fikrini oluşturmuştur (18). Birinci jenerasyon HCV antikor yöntemleriyle, hipergammaglobulinemi varlığında yalnızca

pozitif reaksiyon olup olmadığı ve OIH'de HCV'nin muhtemel patogenetik rolü tartışılmıştır (19).

Daha spesifik ikinci jenerasyon yöntemlerle veya PCR (polime-raz zincir reaksiyonu) ile HCV nükleik asit tayini, LKM-I (+) hastaların bir kısmında HCV enfeksiyonunun var olduğunu teyid etmiştir (20). Bilindiği gibi LKM-I hedefi Cytochrome P4502D6'dır. HCV ilişkili karaciğer hastalıklarında da LKM-I antikor hedefinin aynı protein olup olmadığı sorusu doğmuştur. Bu nedenle HCV pozitif veya HCV negatif hastalarda LKM-I antikorlarının aynı hedef için reaktivitesi araştırıldığında,

Tablo 5. Otoimmün hepatit tanısında gerekli minimum özelliklerin skorlanması

özellik	Skor	özellik	Skor
Cinsiyet		AMA	-2
K	+2	Pozitif	-2
E	0	Negatif	+2
Biyokimya		Viral Marker	
Serum Alk.Fos./		. IgM-Anti HAV,HBsAg	-3
Aminotransferaz		. veya IgM-Anti Hbc+	
>3	-2	. ANti HCV+ (ELISA)	-2
<3	+2	. Anti HCV+ (PCR)	-3
		. Diğer viruslarla	
		aktif enfeksiyon +	-3
		. Tüm testler negatif	+3
Serum globulin/		Diğer etiyolojiler	
Glob.veya IgG		. Hepatotoksik ilaç,	
>2	+3	kan ürünü alımı:	
1.5-2	+2	Evet	-2
1-1.5	+1	Hayır	+1
<1	0		
Otoantikor (IF)		Alkol tüketimi	
Erişkin		(g/gün)	
ANA,SMA,LKM-I			
>1:80	+3	E <35 ; K<25	+2
1:80	+2	E 35-50; K 25-40	0
1:40	+1	E 50-80; K 40-60	-1
<1:40	+1	E >80 ; K 60	-2
Çocuk:			
ANA veya LKM-I		Genetik faktörler	
>1:20	+3	HLA B8 DR3 veya DR4	+1
1:20	+2	Hastada/I.derece	
<1:20	0	yakınında diğer OI	
SMA		hastalık	+1
>1:20	+3		
1:20	+2		
<1:20	0		

Skorların toplam yorumu

Tedavi öncesi bir hastada skorların toplamı 15'den fazla ise kesin OIH,

Tedavi sonrası skor toplamı 15'den fazla ise kesin OIH,

Tedavi öncesi skor toplamı 10-15 ise muhtemel OIH,

Tedavi sonrası skor toplamı 12-17 ise muhtemel OIH

Hepatit C'de LKM reaktivitesi, LKM pozitif OİH'dekinden farklı bulundu (21). C hepatitinde, LKM-I antikörlerinin cytochrome P4502D6 'nın, farklı konformas-yonel epitoplarnı tanıdığı ve reaksiyon verdiği gösterildi (22). İnterferon tedavisi altında otoimmün hastalık gelişme sıklığı %3, otoantikör gelişme sıklığı %23 bulunmuştur (23). HCV infeksiyonlarında interferon alfa tedavisine bağlı otoantikör gelişebilir (24). **HCV ilişkili otoantikör oluşumunda, HCV infeksiyonunun aktivitesi, kronisitesi, konakçının yaşı ve HLA genotipi gibi özelliklerin muhtemelen rolü vardır.**

HCV(-) OİH hastaların, çoğu genç kadın, inflamatuvar aktivitesi yüksek ve immüsupresif tedaviye yanıtı iyidir. Buna karşı HCV(+) OİH hastaların başlangıç yaşı 40'ın üstünde, inflamatuvar aktivitesi düşük, immüsupresif tedaviye yanıtı iyi değildir. Bu hastaların çoğunda hastalık aktivitesi düşük olduğundan tedavi gerekmez.

Kronik hepatit D'li hastaların %10-20'inde LKM-3 otoantikör gelişebilir. Bunlar UDP-glucoronosyltransferase'a karşıdır (25). Diğer otoantikörler arasında az oranda LKM-1, Lamin C ve timik epitel antikörleri sayılabilir.

OTOANTİKÖRLER VE HEPATİK HASAR

Otoimmün hepatitte karaciğer hasar mekanizması ve otoantikörlerin bu hasardaki rolü çok iyi bilinmemektedir. OİH'te tanımlanmış otoantikörler ve oto antijenler vardır, hepatosellüler otoantijenlerin çoğu, intrasellüler enzimlerdir ve otoantikörlerle invitro olarak inhibe edilirler. Bu otoantikörler aktif bölgelerde, ilişkili olduğu moleküllerle reaksi-

yon verir. Hepatosellüler otoantijenlerin çoğu organ spesifik değildir, hastalık ise genellikle karaciğerle sınırlıdır. Muhtemelen bu antijen veya parçaları karaciğer hücrelerinde yaygın olarak eksprese olmaktadır. Bir başka faktör ise normal olarak bulunmayan HLA klas II moleküllerinin hepatosit yüzeyinde ekspresyonu (26), bu moleküllerin otoantijenik peptid olarak tanınmasına neden olmasıdır. Otoimmün karaciğer hasarında self antijeni tanıyan CD4+ T lenfositlerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Otoimmün yanıt, antijen sunucu hücrelerin self antijeni T hücrelerine sunması ile başlar, Karaciğerde Kupffer hücreleri antijen sunumunda görev alır. Hepatositlerin HLA klas II moleküllerini eksprese ederek antijen sunumuna katılabileceği düşünülmüştür. **Karaciğer histolojisinde, piece-meal nekroz bölgesinde CD4+ T lenfositlerin varlığı (27), T lenfositlerin karaciğer harabi yetinde primer medyatör olduğuna işaret etmektedir.** Dolaşımda yüksek oranda, yüzeylerinde aktivasyon işareti olan IL-2 reseptör eksprese eden T helper lenfositler saptanmıştır (28). Perifer kanından veya karaciğer dokusundan elde edilen karaciğer spesifik T hücre klonlarının B lenfositleri uyularak, hepatosit membran spesifik antikörleri (anti ASGPR antikör) ürettiği bildirilmiştir (29). Karaciğer ilişkili otoantikörlerin hedefleri olan otoantijenler T hücreleri tarafından tanınır. Oto reaksiyon başladığında hepatositler çeşitli mekanizmalarla hasara uğrar. Bu mekanizmalar; Direkt T lenfosit sitotoksitesi, sitokinlerin sitolitik etkileri ve otoantikörlerin da katıldığı, kompleman aracılıklı veya K hücre aracılıklı sitotoksiste yani antikör bağımlı sellüler sitotoksiste (ADCC)'dir.

KAYNAKLAR

1. Johnson PJ, McFarlane IG Meeting report: Internationale autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
2. Kelsall AR, Stewart A, Witts LJ Subacute and chronic hepatitis *Lancet* 1947; 2: 195-8.
3. Kunkel HG, Ahrons EH, Eisenmerger WJ et al Extreme hyper gammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown aetiology *J Clin Invest* 1951; 30: 654.
4. Bouchier JAD, Rhodes K, Sherlock S Serological abnormalities in patients with liver disease. *Br Med J* 1964; 1: 592-4.
5. Johnson GD, Holborow EJ, Glynn LE Antibody to smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet* 1965; 2: 878-9
6. Rizetto M, Swana G, Doniach D Microsomal antibodies in active

chronic hepatitis and other disorders. *Clin Exp Immunol.* 1973; 15: 331-44.

7. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A et al. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen *Lancet* 1987; 1: 292-4.
8. Martini E, Abuaf N, Cavalli F et al Antibody to liver cytosol (anti LCI) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2 *Hepatology* 1988; 8: 1662-6.
9. McFarlane IG, McFarlane BM, Major GN, et al Identification of the hepatic asialoglycoprotein receptor (hepatic lectin) as a component of liver specific membrane lipoprotein (LSP) *Clin Exp Immunol* 1984; 55: 347-54.
10. Meyer zum Büschenfelde KH, Miescher PA Liver specific antigen, purification and characterization *Clin Exp Immunol* 1972;

-
- 10: 89-103.
11. Mc Farlane BM, Mc Sorley CG, Vergani D et al Serum antibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor (hepatic lectin) in acute and chronic liver disorders *J Hepatol* 1986; 3:196-205.
 12. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O et al Chronic active hepatitis associated with anti liver/kidney microsome antibody type I ; a second type "autoimmune " hepatitis *Hepatology* 1987; 7: 1333-9.
 13. Obermayer-Straub P, Manns MP Cytochrome P450 and UDP-glucuronosyl-transferases as hepatocellular antigens *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1996; 10(3):501-52.
 14. Stechemesser E, Klein R, Berg PA Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 18:1-9.
 15. Czaja AJ Manns MP The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A point of view. *A J Gastroentero* 1990;1206-11.
 16. Strettell MDJ, Czaja AJ, Thomson LJ et al Susceptibility to autoimmune hepatitis (AIH) is determined by a lysine residue at position 71 of the DRB polypeptide chain Abstract of the American Gastroenterological Association *Gastroenterology* 1996; 110: A1335.
 17. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA frequency and significance of antibodies to liver microsome type I in adults with chronic active hepatitis *Gastroenterology* 1990; 103:1290-5.
 18. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KE, Johnson EF LKM-I autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P 450 monooxygenase *J Clin Invest* 1991; 88:1370-8.
 19. Mc Farlane IG, Smith HM, Johnson PJ, et al Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis : pathogenetic factor or false positive result? *Lancet* 1990; 335:754-7.
 20. Lenzi M, Johnson PJ, Mc Farlane IG, et al: Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease: evidence for geographical heterogeneity *Lancet* 1991; 338:277-80.
 21. Muratori L, Lenzi M, Ma Y ,et al Heterogeneity of liver/kidney microsomal antibody type I in autoimmune hepatitis and hepatitis C virus related liver disease *Gut* 1995; 37: 406-12.
 22. Yamamoto AM, Johanet C, Duclos-Vallee J-C, Bustaret F, Alvarez E, Homberg J-C et al. A new approach to cytochrome CYP2D6 antibody detection in autoimmune hepatitis type 2 and chronic hepatitis C virus infection : a sensitive and quantitative radioligand assay *Hepatology* 1996; 24 (suppl): 235A.
 23. Fritszch J, Crug J, Heberling HJ Interferon therapy and autoimmunity *Med Klin* 1997; 92(5): 265-72.
 24. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type I positive patients with chronic hepatitis *CJ Hepatol* 1994; 21 :199-203.
 25. Philipp T, Durazzo M et al. LKM-3 autoantibodies in chronic hepatitis D recognize the UDP-glucuronosyl-transferases *Lancet* 1994: 344;578-1.
 26. Lobo Yeo A, Senaldi G, Portmann B ,et al. Class I and Class II major histocompatibility complex antigen expression on hepatocytes. A study in children with liver disease *Hepatology* 1990; 12: 224-32.
 27. Colucci G, Colombo M, Del Ninno E, Paronetta F In situ characterisation by monoclonal antibodies mononuclear cell infiltrate in chronic active hepatitis *Gastroenterology* 1983; 85: 1138-45.
 28. Lobo Yeo A, Alviggi L, Mieli-Vergani G et al Preferential activation of helper/inducer T lymphocytes in children with autoimmune chronic active hepatitis *Clin Exp Immunol* 1987; 67: 95-104.
 29. Went L, Peakman M, Lobo Yeo A et al. T cell directed hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1990; 336: 1527-30.