

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOİMMÜN HEPATİT TANILI HASTALARDA MONOTERAPİ
VE KOMBİNE TEDAVİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL
YANITLARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuğba ŞEKER KÖK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YALNIZ**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ulvi DEMİREL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Öncelikle fakültemizde bilimsel çalışma ortamının sağlanmasında gösterdikleri gayretten ötürü Sayın dekanımız Prof. Dr. Mehmet YALNIZ'a şükranlarımı sunarım.

Dört yıl süresince, uzmanlık öğrenimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet YALNIZ, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ulvi DEMİREL, anabilim dalına uzun yıllar başkanlık yapan ve emek veren hocam Prof. Dr. Emir DÖNDER olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen, beni bu günlerime getiren; doğruluktan, dürüstlükten ve gayretten ödün vermemeyi bana öğreten sevgili anneme ve babama; sevgili eşime ve canım oğluma teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada Otoimmün hepatit tanısı alan hastalarda verilen monoterapi ve kombine tedavilerin klinik ve biyokimyasal yanıtlarının, her iki tedavi protokolünün de birbirlerine olan üstünlüklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda Aralık 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurmuş Otoimmün hepatit tanısı olan 18 yaş üstündeki tüm hastaların verileri retrospektif olarak taranmış olup toplam 140 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hastalarda OİH sınıflandırması yaparken Ant -nükleer antikor (ANA) veya Anti-Smooth muscle antibody (ASMA) pozitif ise tip 1 OİH, anti- Liver kidney microsomal antibody (anti-LKM-1) veya Liver cytosol -1 (LC-1) pozitif ise tip 2 OİH, AMA pozitifliği ile beraber histolojik ve klinik olarak OİH özelliklerini taşıyan hastalarımızı çakışma sendromu olarak sınıflandırılmıştır. OİH hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik durumlarını, biyokimyasal ve patolojik verilerini değerlendirilmiştir. Hastaların almakta olduğu medikal monoterapi (prednol veya budesonid kullanımı) ve kombine tedaviler (budesonid ve azatiyopurin /prednol ve azatiyopurin kullanımı, ikinci sıklıkla da kortikosteroid, azatiyopürin ve ursodeoksikolik asit (UDCA) kombine tedavisi) esas alınmıştır. Biyokimyasal ve klinik yanıt oranları, tedavi değişikliği olmuş ise, nedenini ve şimdiki sağlık durumları ile ilgili verileri ortaya koymayı amaçlanmıştır. Hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmesi, en az 2 yıl biyokimyasal ve klinik takibi sonrasında yapılmıştır.

Çalışmamızda hastalarımızın %50,7 (n=71)'si monoterapi ,%49,3 (n=69)'ü kombine tedavi almış olup, monoterapi alanların %47,9 (n=34)'unda biyokimyasal ve klinik remisyon, kombine tedavi alanların ise %47,8 (n=33)'inde biyokimyasal ve klinik remisyon sağlanmıştır. İki hasta grubunda da klinik ve biyokimyasal yanıt oranları eş zamanlı benzer görülmüştür. Monoterapi alıp remisyona giren hastaların %62,5 (n=20)'i, kombine tedavi alanların %47,1 (n=16)'i ilaçsız izleme alınmıştır. Çalışmamıza katılan hastalarda seçilen kombine veya monoterapi tedavisi protokolleri ile biyokimyasal ve klinik iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Yine bizim çalışmamıza katılan hastaların bütün biyokimyasal parametrelerinde tedavi ile anlamlı bir düşme görüldü yalnızca albumin değerinde

anlamli bir artiş görölmüştür. Çalışmamızda ANA pozitifliğinde tedavi sonrası anlamli negatifleşme görölmüştür, aynı şekilde ASMA pozitifliğinde de tedavi sonrası anlamli negatifleşme görölmüştür. Yine çalışmamıza katılan Anti LKM-1'i pozitif olan bütün hastaların Anti LKM-1'leri negatifleşmiştir. Ayrıca çalışmamıza katılan 140 hastanın %96,4 (n=135) ine tanı anında karaciğer biyopsisi yapılmış olup verilen monoterapi veya kombine tedavi sonrası bu hastaların %7,8 (n=11)'ine kontrol karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Kontrol karaciğer biyopsi sonucunda hastaların %63,6 (n=7)'sında hepatosit hasarında gerileme ve histolojik aktivite indeksinde azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda OİH tanılı hastalarda verilen monoterapi ve kombine tedavinin etkinliği, tedavi yan etkileri, tedavi intoleransı açısından literatür ile benzer bulunmuş olup, erken teşhis konulması ve tedavinin erken başlaması ile hastalığın ilerlemesinin önlendiği görölmüştür.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit, monoterapi, kombine tedavi

ABSTRACT

**CLINICAL AND BIOCHEMICAL RESPONSES OF MONOTHERAPY AND
COMBINED THERAPY IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF
AUTOIMMUNE HEPATITIS**

In this study, it was aimed to compare the clinical and biochemical responses of monotherapy and combined therapies given in patients diagnosed with autoimmune hepatitis, and the superiority of both treatment protocols.

In our study, the data of all patients over the age of 18 with a diagnosis of Autoimmune Hepatitis who applied to the Gastroenterology Outpatient Clinic of Firat University Hospital between December 2010 and December 2020 were retrospectively reviewed and a total of 140 patients were included in our study.

When classifying OIH in patients, if ANA or ASMA is positive type 1 OIH, if anti-LKM-1 or LC-1 is positive type 2 OIH, AMA positivity and patients with histologically and clinically OIH characteristics are classified as overlap syndrome. Pre-treatment and post-treatment clinical conditions, biochemical and pathological data of OIH patients were evaluated. Medical monotherapy (prednol or budesonide use) and combined therapies (budesonide and azathiopurine/prednol and azathiopurine use, secondly, corticosteroid, azathiopurine and ursodeoxycholic acid (UDCA) combined therapy) were taken as basis. Biochemical and clinical response rates, if there has been a change in treatment, it is aimed to reveal the cause and data on current health conditions. Treatment response evaluation in patients was performed after at least 2 years of biochemical and clinical follow-up.

In our study, %50.7 (n=71) of our patients received monotherapy, % 49.3 (n=69) received combined therapy, and %47.9 (n=34) of those who received monotherapy received biochemical remission and combined therapy. Biochemical remission was achieved in 47.8% (n=33). 62.5% (n=20) of the patients who received monotherapy and had remission, and 47.1% (n=16) of those who received combined therapy were followed up without medication. At the same time, clinical remission was observed in %47.9 (n=34) of the patients who received monotherapy, and clinical remission was observed in 47.8% (n=33) of the patients who received combined therapy. Clinical and biochemical response rates were similar in both patient groups simultaneously. There was no statistically significant difference between the selected

combined or monotherapy treatment protocols and biochemical and clinical improvement in the patients participating in our study. Again, a significant decrease was observed in all biochemical parameters of the patients included in our study with treatment, only a significant increase was observed in the albumin value. In our study, significant negativity was observed in ANA positivity after treatment, and in ASMA positivity, significant negativity was observed after treatment. Again, Anti LKM-1's of all patients who participated in our study who were positive for Anti LKM-1 became negative.

In addition, % 96,4 (n=135) of 140 patients participating in our study had liver biopsy at the time of diagnosis, and a control liver biopsy was performed in %7,8 (n=11) of these patients after monotherapy or combined therapy. As a result of the control liver biopsy, a decrease in hepatocyte damage and a decrease in histological activity index was detected in %63,6 (n=7) of the patients.

In conclusion, in our study, the efficacy of monotherapy and combined therapy given in patients with OIH was found to be similar to the literature in terms of treatment side effects and treatment intolerance, and it was observed that the progression of the disease was prevented by early diagnosis and early initiation of treatment.

Keywords: Autoimmüne hepatitis, monotherapy, combined therapy

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Otoimmün Hepatit	1
1.1.1. Otoimmün Hepatit Tanımı	1
1.1.2. Otoimmün Hepatit Epidemiyoloji	1
1.1.3. Otoimmün Hepatit Etiyopatogenez	2
1.1.4. Otoimmün Hepatit Genetik Faktörler	3
1.1.5. Otoimmün Hepatit Oto-Antijenler	3
1.1.6. Otoimmün Hepatit Serolojik Belirteçler	4
1.1.7. Otoimmün Hepatit Tipleri	5
1.1.8. Otoimmün Hepatit Semptomları	6
1.1.9. Otoimmün Hepatit Fizik Muayene Bulguları	7
1.1.10. Otoimmün Hepatit Klinik Bulguları	7
1.1.11. Otoimmün Hepatit Laboratuvar Bulguları	7
1.1.12. Otoimmün Hepatit Histopatolojik Bulgular	8
1.1.13. Otoimmün Hepatit Radyolojik Bulgular	9
1.1.14. Otoimmün Hepatit Tanı ve Puanlama Sistemi	9
1.1.15. Otoimmün Hepatitte Tedavi	12
1.1.14.1. Tedavi Protokolleri	13
1.1.14.2. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi	15
1.1.14.3. Tedavinin Kesilmesi	17
2. GEREÇ ve YÖNTEM	18
2.1. Serumda İncelenen Biyokimyasal Parametreler	19
2.2. Histopatolojik Bulgular	19

2.3. İstatistiksel Analiz	19
3. BULGULAR	21
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	39
6. ÖZGEÇMİŞ	48



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Otoimmün hepatit tanısı için kullanılan revize edilmiş kriterler	11
Tablo 2.	Otoimmün hepatit tanısı için revize edilmiş kriterlere göre değerlendirme	12
Tablo 3.	Otoimmün hepatitte tedavi rejimleri ve uygulama şeması	14
Tablo 4.	Standart immünsüpresif tedaviye alternatif tedaviler ve yan etkileri	16
Tablo 5.	Hastaların laboratuvar bulguları	21
Tablo 6.	Hastaların antikor pozitiflikleri	22
Tablo 7.	Hastaların otoimmün hepatit sınıflandırması	22
Tablo 8.	Hastanın klinik özellikleri ve ilaç kullanma durumları	24
Tablo 9.	Karaciğerin histopatolojik bulguları, biyokimyasal ve klinik yanıtın tedavi türüne göre karşılaştırılması	25
Tablo 10.	Hastaların bazal laboratuvar bulgularının tedavi alma durumlarına göre karşılaştırılması	25
Tablo 11.	Hastaların seroloji sonuçları ile tedavi alma durumlarının karşılaştırılması	26
Tablo 12.	Hastaların tedavi alma durumları ile antikor varlıklarının karşılaştırılması	26
Tablo 13.	Hastaların klinik özellikleri ve ilaç kullanma durumlarının tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması	27
Tablo 14.	Tüm hastaların bazal biyokimyasal değerlerinin tedavi ile değişimi	28
Tablo 15.	Hastaların bazal biyokimyasal değerlerinin tedavi ile değişiminin tedavi türüne göre karşılaştırılması	28
Tablo 16.	ANA pozitifliğinin tedaviye göre değişimi	29
Tablo 17.	ASMA pozitifliğinin tedaviye göre değişimi	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların antikör pozitifliği	22
Şekil 2. Hastaların tedavi alma durumları	23



KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotrasferaz
AMA	: Anti-mitokondrial antikor
ANA	: Anti-nükleer antikor
pANNA	: Periferik Anti-nükleer nötrofil antikor
AIRE1	: Autoimmüne regulator 1 geni
ANCA	: Anti- nötrofil sitoplazmik antikor
Anti-LC1	: Anti-liver cytosolic antigen-1
Anti-LKM-1	: Anti-liver kidney microsomal antibody-1
Anti-LP	: Anti-liver pancreas antigen
Anti-SLA	: Anti-soluble liver antigen
Anti-HBs	: Anti-Hepatit B yüzey antijeni antikor
Anti-HCV	: Anti-Hepatit C virüs antikor
APC	: Antijen sunan hücreler
APECED	: Autoimmüne polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy
ASGPR	: Anti-asiloglikoprotein reseptör antikor
ASMA	: Anti-Smooth muscle antibody
AST	: Aspartat aminotransferaz
AZA	: Azatiyopürin
b.i.d.	: Bis in die (günde iki defa)
BSG	: British Society of Gastroenterology
CS	: Kortikosteroid
CTLA4	: Cytotoxic T lymphocyte-associated Antigen
CYP	: Sitokrom P 450 enzimi
DC	: Dendritik hücreleri
EASL	: European Association for the Study of the Liver
EHOİH	: Ekstrahepatik otoimmün hastalık
GGT	: γ -glutamil transferaz
g/dL	: Gram/desilitre

HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
HBV	: Hepatit B virüs
HbsAg	: Hepatit B yüzey antikor
HCC	: Hepatoselüler karsinoma
HCV	: Hepatit C virüs
HLA	: Human leukocyte antigen
IAIHG	: International Autoimmüne Hepatitis Group
IFNγ	: Interferon-gamma
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: Interlökin
INR	: International normalized ratio
İTP	: İmmün trombositopeni
Kg	: Kilogram
LC	: Liver cytosol
LKM	: Liver kidney microsomal antibody
mg/dL	: Milligram/desilitre
MELD	: Model For End-Stage Liver Disease
Mg	: Milligram
MHC	: Major histocompatibility complex
MMF	: Mikofenolat mofetil
NAFLD	: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
ng/ml	: Nanogram/ mililitre
NKT	: Doğal katil T hücreleri
NÜS	: Normal üst sınırı
OİH	: Otoimmün hepatit
p-ANNA	: Periferal anti-nükleer nötrofil antikor
PBK	: Primer biliyer kolanjit
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
PBS	: Primer biliyer siroz
SLA/LP	: Soluble liver antigen / Liver pancreas antibody
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
SMA	: Düz kas antikorları

SPSS	: Statistical Packages for Social Sciences
TCR	: T hücre reseptörü
TGFβ	: Transforming growth factor beta
TLR	: Toll like resceptor
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TPMT	: Tiopürin metiltransferaz
Treg	: Efektör ve düzenleyici T-hücreleri
U/L	: Ünite/litre
UDCA	: Ursodeoksikolik asit



1. GİRİŞ

1.1. Otoimmün Hepatit

1.1.1. Otoimmün Hepatit Tanımı

Otoimmün hepatit (OİH); aminotransferaz yüksekliği, otoimmün özellikler, serumda bulunan otoantikörler, yüksek serum globulin konsantrasyonu, karaciğer histolojisinde nekroinflamatuvar değişiklikler ve immünosüpresif tedaviye dramatik yanıt ile karakterize, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalık ilk olarak 1950’li yıllarda “hipergamaglobulinemik kronik hepatit” olarak tanımlanmış olup, takip eden dönemde kronik aktif hepatit, kronik agresif hepatit, plazma hücreli hepatit ve otoimmün kronik aktif hepatit olarak adlandırılmıştır (1). Daha sonra hastalığın diğer otoimmün sendromlar ve lupus eritematozus fenomeni ile birlikteliğinin fark edilmesi üzerine “lupoid hepatit” olarak tanımlanmıştır. Ancak sistemik lupus eritematozusta (SLE) görülen organ tutulumlarının bu hastalarda görülmemesi üzerine ilerleyen dönemde bu terminolojiden vazgeçilmiştir. 1992 yılında “otoimmün hepatit” bu hastalık için en uygun isimlendirme olarak belirlenmiştir (2).

1.1.2. Otoimmün Hepatit Epidemiyoloji

Otoimmün hepatit, tüm dünyada ve bütün etnik gruplarda görülen nadir bir hastalıktır (3). Avrupa’da yapılan çalışmalarda hastalığın insidansı 100.000 de 1-2, prevalansı 100.000 de 10-25 olarak bildirilmiştir (4).

Batı Avrupa’da görülme sıklığı daha fazladır. Türkiye için kesin bir prevalans belirtilmemekle birlikte Türkiye’de kronik hepatitlerin %1,5-1,9’unun Otoimmün hepatit olduğu saptanmıştır (5).

Hastalık genç kadınlarda daha sık görülmektedir (K: E: 3,6: 1) ancak çocuklar dahil olmak üzere bütün yaş gruplarındaki erişkin bireyleri etkileyebilmektedir (6).

Hastalık genç yaştaki kadınlarda daha yaygın olmasına rağmen, özellikle İngiltere’de yapılan bazı çalışmalarda, yaşlılarda gençlerden daha sık görülebileceği bildirilmiştir (7).

1.1.3. Otoimmün Hepatit Etiyopatogenezi

Otoimmün hepatitin etiyolojisi bilinmemektedir, ancak genetik ve çevresel faktörlerin önemli bir rol oynaması muhtemeldir (8).

Bu tetikleyici faktörler viral ya da çeşitli ilaçlar olabilmekle beraber, çoğu zaman etiyoloji netleşmemiştir. Çoklu faktörlerin bir araya gelmesi ile karaciğer hücre yüzey antijenlerine karşı T-lenfosit aracılı bir immün saldırının meydana geldiği ve karaciğerde doku hasarının olduğu ve ilerleyici nekroinflamatuvar ve fibrotik süreçlerin başladığı bilinmektedir (9).

İnsan lökosit antijeninden (HLA) gelen genler OİH ile güçlü bir ilişki göstermiştir (8).

Antikor profiline göre, OİH iki alt tipte sınıflandırılır, Bunlar tip bir OİH (OİH-1), tip iki OİH'de (OİH-2)'dir. ANA'ların ve / veya anti-düz kas antikorlarının (SMA) varlığı ile karakterize edilir. Anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikor tip bir (LKM1), anti-LKM3 ve/veya anti-karaciğer sitozol tip 1 antikor (LC1) hastalığının belirteçleridir (8).

Konumu ve fonksiyonu nedeniyle karaciğer, hepatik immün sistemin tolerans göstermesi veya cevap vermesi gereken patojenik antijenlere, toksinlere, habis hücrelere ve gıda antijenlerine sürekli olarak maruz kalır (10).

Karaciğerde, bağışıklık sistemini baskılayan hücreler, sitokinler ve ligandlar tolerans sağlar. Karaciğerdeki kronik inflamasyon, lenfositlerin, makrofajların ve stromal hücrelerin tutulmasının bir sonucudur. Bu durum, Interferon-gamma (IFN γ), Transforming growth factor beta (TNF α) ve diğer pro-inflamatuvar sitokinleri salgılatır. Efektör ve düzenleyici T-hücrelerinin (Treg'ler) toplanması sürecine, lenfositlerin endotel hücre yüzey molekülleri ile etkileşimi aracılık eder (11).

Kemokinler, integrin aracılı stabil adezyonları ve direkt göçü tetiklerken lenfositlerin tutulma sürecinde kritik bir rol oynar (12).

Karaciğerin yerleşik olgunlaşmamış dendritik hücreleri (DC) tarafından antijenik alım, antijen sunan hücreler (APC) olarak etki ettikleri periferik lenf düğümlerine olgunlaşmalarını ve göçlerini teşvik eder (11).

Karaciğerde, Treg'ler efektör hücrelerin proliferasyonunu ve fonksiyonunu baskılamak için immünosüpresif sitokinler, interlekin-10 (IL-10) ve transforming

growth factor β (TGF β) salgılar. DC'ler, efektör hücrelerin farklılaşmasını destekleyen IL-12, IL-18 ve IL-23'ü salgılar (10).

Antijen sunan hücreler ve doğal katil T hücreleri (NKT) arasındaki etkileşim, bir Th2 tepkisinden düzenleyici sitokinlerin ekspresyonuna ve NKT hücreleri tarafından salgılanan IFN γ , TNF α ve IL-4 ile karakterize edilen bir pro-inflamatuvar sitokin profilinin ekspresyonuna aracılık eder (11).

Dendritik hücreleri dışında, hepatositler, Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, CD8⁺ T hücrelerine antijenleri gösterebilir (13).

Karaciğerdeki iltihaplanma sürecinin, kendinden antijenik peptitlerin, T yardımcı hücrelerinin T reseptör hücrelerinin TCR, APC, DC ve antijenleri sunabilen diğer hücreler tarafından sunulmasıyla başladığı düşünülmektedir (14).

1.1.4. Otoimmün Hepatit Genetik Faktörler

Yapılan genetik çalışmalarda Major Histocompatibility Complex (MHC) de yerleşmiş olan bazı İnsan Lökosit Antijenleri (HLA), immünglobulinler ve T hücre reseptörleri (TCR) ile ilgili genlerin OİH'te sorumlu olabileceği gösterilmiştir (15).

Human leukocyte antigen genleri ile ilgili yapılan çalışmalarda DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*07, DRB3*0101 gen mutasyonları OİH için yatkınlık oluşturmakta ve patogenezinde rol oynamaktadır (16).

Otoimmün hepatit hastalarının yaklaşık %40'ında ailede Otoimmünite öyküsü vardır. Bazı HLA dışı genlerdeki değişiklikler de OİH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan bazıları; sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) geninin varlığı (17). 14. kromozomdaki immünglobulin ağır zincirini kodlayan gen (18) ve TCR genindeki polimorfizm (19) olarak sayılabilir. Ancak daha sonra yapılan başka bir çalışmada immünglobulin geni ile hastalık arasında ilişki bulunmamıştır (20).

1.1.5. Otoimmün Hepatit Oto-Antijenler

Otoimmün hepatit başta T hücre, B hücre ve sitokinler olmak üzere birçok immün sistem bileşenlerinin etkin olduğu karaciğerin inflamatuvar bir hastalığıdır. OİH patogenezi ile ilişkili oto-antijenler çeşitli sitoplazmik enzimler ve hücresel elemanlardan oluşmaktadır (21).

Otoimmün hepatit ile ilişkili olduğu bilinen sitokrom enzimlerinden CYP2D6; hepatit C virüsü (HCV), sitomegalovirüs (CMV), herpes simplex virüs (HSV) tip-1 ile

benzerlik göstermektedir; immün sistemin bu viral proteinleri antijen olarak tanıyıp reaksiyon vermesi sonucunda aktive olmuş T lenfositler interferon gamma salgılamakta ve hastalık ortaya çıkabilmektedir (22).

Viral tetikleyicilerde vur-kaç fenomeni geçerlidir. Yani viral enfeksiyonun aşıkâr otoimmün hepatitten birkaç yıl önce olmuş olabileceği düşünülmektedir (23).

Yine karaciğerde sentezlenen diğêr bir sitokrom enzimi olan CYP1A2'nin ilaca bağılı gelişen hepatit sonrasında antijenik bir hal alarak oto-reaktif lenfosit oluşumuna neden olması, hastalığın oluşum mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (24).

Karaciğere has membran proteini olan asiyaloglikoprotein reseptörüne karşı gelişen antikorlar, aktif hastalığı bulunan hastalarda saptanmıştır (25).

Ayrıca bu antikorum OİH patogenezinde önemli bir rolü olduğı ve hepatositlere karşı gelişen antikor bağımlı hücrel sitotoksisteyi başlatabildiğı gösterilmiştir (26).

1.1.6. Otoimmün Hepatit Serolojik Belirteçler

Otoimmün hepatit hastalarında birçok otoantikor tanımlanmıştır. Bu antikorların büyük kısmının hastalık etiopatogenezi, histolojik şiddeti veya tedavi yanıtı ile ilişkili olmadıkları düşünülmektedir (27).

Bunların günümüzde kabul edilen esas fonksiyonları hastalığın sınıflamasında kullanılmalarıdır. Bazı hastalarda ise bilinen hiçbir otoantikor bulunmamaktadır, bunlar “otoantikor negatif OİH” olarak tanımlanırlar, bu hastaların prognozu ve tedavi yanıtı otoantikor pozitif hastalar ile benzerlik göstermektedir (28).

Antinükleer antikor (ANA): Sistemik ve organ spesifik otoimmün hastalıklarda serolojik marker olarak saptanabilir. Daha sık olarak tip-1 OİH olmak üzere OİH'de en sık rastlanan antikordur.

Anti-smooth muscle antikor (ASMA): ANA'dan sonra ikinci sıklıkta görülen otoantikordur (29).

Anti-Smooth muscle antibody titresinin 1: 320'den daha büyük olması, tip-1 OİH için daha özgül olan ancak rutin kullanımda olmayan anti-aktin antikor pozitifliğinin bir göstergesi olup, anti-aktin antikoru OİH'de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (30).

Anti-liver-kidney microsomal-1 antikor (LKM-1): Tip-2 OİH’de sıklıkla görülmekte olup, bu tip için daha spesifik olduğu düşünülmektedir.

Anti-soluble liver antigen/Liver pancreas antikoru (Anti-SLA/LP): Bu antikor hastaların %10-30’unda pozitif olarak saptanmakla birlikte, OİH için daha spesifik bir antikor olarak kabul edilmektedir (31). Bu antikoru hastalığın patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir.

Anti-liver sitozol Tip 1 (LC1): Bu antiloru moleküler hedefi formiminotransferaz siklodeaminaz enzimidir. OİH’nin erken yaşta başlangıcı, diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olması, siroza hızlı ilerleyiş ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda inflamasyonun belirticidir (32).

Perinükleer nötrofilik sitoplazmik antikor (pANCA): Tip 1 OİH’de sıklıkla pozitifdir. Ancak primer sklerozan kolanjit (PSK) ve ülseratif kolitteki prevalansı çok daha fazladır. Otoimmün hepatitte bulunan bu antikor daha farklıdır, periferik nükleer membran komponentlerine reaksiyon gösterir, bu nedenle de periferik anti-nükleer nötrofil antikor (p-ANNA) olarak da isimlendirilir. Bu antikor tip II otoimmün hepatitte görülmez (33).

İmmünglobulin G (IgG): OİH için karakteristik diğer bir testtir. Tipik olarak IgG artışı söz konusudur. IgA ve IgM değerleri OİH’de normaldir. IgA artışı daha çok steatohepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarını işaret edebilir. IgM artışı ise primer biliyer siroz (PBS) ve PSK için karakteristiktir. Bu karakteristik IgG artışı, tanıya katkıda bulunduğ gibi, hastalık aktivitesi için de çok uygun bir göstergedir. Transaminaz değerleriyle birlikte IgG düzeyinin de normale dönmesi otoimmün hepatitte biyokimyasal remisyonun bir komponentidir (34).

1.1.7. Otoimmün Hepatit Tipleri

Otoimmün hepatit otoantikor dağılımına göre Tip 1 ve 2 olarak iki alt grupta incelenmektedir.

Tip 1 Otoimmün Hepatit: OİH’lerin %80-85 ini oluşturur. Serumda ANA ve ASMA bulunması ile karakterizedir ve hastaların %70’i kadındır (2). Sessiz veya subklinik seyredebilir. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir, ancak sıklıkla 40 yaş öncesinde hastalar tanı alırlar. Ancak tanı gecikmeleri nedeniyle 50-60 yaş civarında

tanı alan hasta sayısı hiçte az değildir. İlk başvuru sırasında tip 1 otoimmün hepatitli hastaların % 25’inde siroz vardır. Üç yılda siroza ilerleme riski %43’dür (23).

p-Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA): Tip1 OİH’de yaygındır (%50-93), Tip 2 OİH’de bulunmaz. Klinik olarak en önemli özelliği seronegatif tip1 OİH kabul edilen hastaların değerlendirilmesinde kullanılır.

Tip 2 otoimmün hepatit: Çocuklarda en sık görülen alt tiptir. Hastalar sıklıkla akut fulminan hepatit Tablosu ile başvurur. Bulgular, tip 1 ile benzerlik göstermekte, ancak anti-LKM-1 veya LC-1 antikorı yüksekliği daha sık görülmektedir. IgG düzeyleri ise tip 1 olgularındaki kadar yükselmemektedir. Alopesi, amenore, tırnak distrofisi, trombositopeni, ülseratif kolit, hipoparatiroidi gibi atipik bulgular görülebilir. Bu alt tipin vitiligo, otoimmün tiroidit, tip 1 diyabetes mellitus ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tip 1 OİH’den daha ciddi seyreder. Histopatolojisinde genellikle ilerlemiş artmış inflamasyon ve siroz mevcuttur. Tedavi başarısızlığı sık görülmektedir. İlaç kesilmesi sonrası nüks yaygındır. Bu sebeple tedavi edilme süresi uzundur. Tip 2 OİH HCV pozitif veya negatif olması durumuna göre 2 gruba ayrılır. Tip 2a HCV negatiftir. Tip 2b ise HCV pozitifdir. Bu 2 tipin ayrılmasında Anti LC antikorunun belirleyici olabileceğini öne süren yazarlar mevcuttur (25).

Tip 3 otoimmün hepatit: Soluble karaciğer antijenine karşı gelişen antikor (Anti-SLA) ve/veya karaciğer pankreas antijenlerine karşı gelişen antikor (Anti LP) pozitifliği ile birliktedir. Pozitif otoantikoru farklı olmasına rağmen, klinik ve diğer laboratuvar özellikleri itibarıyla tip 1 otoimmün hepatite benzerler. Hastaların klinik, fenotipik ve prognostik özellikleri dikkate alındığında bu grubun ayrı bir Otoimmün hepatit tipi değil, tip 1 otoimmün hepatitin anti SLA/LP pozitif olan nadir bir “variant”ı olduğuna inanılanlar çoğunluktadır (35).

1.1.8. Otoimmün Hepatit Semptomları

Hastaların en sık başvuru nedeni yorgunluktur. İkinci sırada sarılık gelmektedir. Üst abdominal rahatsızlık, kaşıntı, iştahsızlık, polimiyalji, ishal, baş ağrısı, cushingoid özellikler, ateş görülebilmektedir.

1.1.9. Otoimmün Hepatit Fizik Muayene Bulguları

Otoimmün hepatit hastalarının fizik muayenesinde hepatomegali, sarılık, spider nervüs, asit, ensefalopati, eş zamanlı immün hastalıklara sekonder fizik muayene bulguları görülebilir.

1.1.10. Otoimmün Hepatit Klinik Bulguları

Hastalık genellikle gençlerde ve kadınlarda görülür ve 10-30 yaş arası en sık tanı alan yaş grubudur. OİH 50-60 yaşlarında ikinci insidans pikini yapar ve hastaların önemli bir kısmına bu yaş grubunda rastlanır. OİH genel olarak 6 değişik formda karşımıza çıkabilmektedir (36).

- 1: Asemptomatik (%15-20),
- 2: Akut hepatik atak (%15-20),
- 3: Fulminant yetmezlik (%1),
- 4: Subfulminant yetmezlik (%1),
- 5: Kronik hepatit (%60),
- 6: Karaciğer sirozu (%2) (37).

Akut dönemde hastalarda minimal karaciğer ve dalak büyümesi karşılaşılabilen fizik muayene bulgularıdır. Bunun yanında ilerlemiş olgularda kronik karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonun tüm bulguları bu hastalarda da saptanabilir (37).

1.1.11. Otoimmün Hepatit Laboratuvar Bulguları

Serum aminotransferazlarında değişik derecelerde yükselme gözlenebilir. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz seviyeleri normal veya çok hafif yükselmiştir (36).

Trombositopeni ve lökopeni gözlenebilir. Bunların yanı sıra OİH için ANA, ASMA, anti LKM-1 ve anti SLA gibi otoantikorların araştırılması gerekmektedir (38).

Bazı vakalarda kolestatik belirteçlerde de artış olabilir; ancak bu durumda; karaciğer dışı tıkanma, viral hepatitlerin kolestatik formları, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit mutlaka dışlanmalıdır (39).

Gama globulin seviyeleri genellikle 5-10 kat artmıştır ve poliklonaldır, nadiren monoklonal de olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı saatte 100 mm'yi bulacak şekilde artabilir.

Diğer taraftan özellikle çocuk hastalarda ve tip-2 otoimmün hepatitte olmak üzere hastalığın her iki formunda da kısmi IgA eksikliği olabileceği gösterilmiştir (37).

1.1.12. Otoimmün Hepatit Histopatolojik Bulgular

Biyopside OİH için patognomonik bir histopatolojik bulgu yoktur (36). Yine de otoimmün hepatitin temel histolojik bulguları; lenfositler, plazma hücreleri, ve zaman zaman eozinofillerden oluşan özellikle portal alan çevresinde lokalize olan infiltrasyonlardır (40).

Periportal alandaki hepatositlerin inflamasyonu ile karakterize olan *Piecemeal nekroz* veya diğer adıyla arayüz (interface) hepatiti OİH için tipik bir özellik olup, hastaların yaklaşık %90'ında görülmektedir (41).

İnfiltrat içinde plazma hücrelerinin varlığı otoimmün hepatiti desteklemektedir; bu durum viral nedenler için daha az tipiktir. Bu hücrelerin varlığı tanıyı desteklemekle birlikte; olmaması tanıyı ekarte ettirmemektedir (42).

Nadiren granülomalar gözlenebilmektedir. Aynı zamanda lenfositoz görülebilmesi hepatit etiyolojisinin otoimmün bir yanıtın sonucu olabileceğini desteklemektedir. Lenfositoz yapan hücreler ise CD8+ T lenfositlerdir (43). Histolojik görünüm kronik hepatit şeklindedir. Hepatoselüler hasar ve hepatositlerde rozet formasyonu sık görülmekte olup, oluşan iltihabi reaksiyon lenfosit ve plazmositlerden zengindir (44).

Otoimmün hepatitin; kronik nekroinflamasyon ile seyreden fibrozis ve siroz ile sonuçlanan tüm durumlardan ayırt edilmesi gerekmektedir (39).

Periportal hepatositlerde; nekroz, sitoplazmik şişkinlik veya multinükleasyon görülebilmektedir (45).

Apoptozis; asidofilik veya apoptotik cisimler şeklinde görülebilir. Daha ciddi vakalarda nekroz yayılabilir ve/veya santral hepatik venler arasında devam eden köprüleşmeler gösterebilir. Rejenere olmakta olan hepatositlerin oluşturduğu rozetler görülebilir. Fibrozis otoimmün hepatitin tüm aşamalarında gözlemlenebilir ve bulgular: hafif fibrozisten siroza kadar değişebilmektedir; fibrozis genellikle periportal

alandan başlamaktadır. Yağlanma otoimmün hepatite özgü bir bulgu değildir ancak gözlemlenebilir (46).

Vakaların %10 kadarında yıkılım olmaksızın safra kanalı inflamasyonu görülebilmektedir. Bu sonuç genç vakalarda daha yaygın görülmektedir; ancak immünoşüpresif tedavi yanıtını etkilememektedir (47, 48).

Otoimmün hepatit ve diğer otoimmün karaciğer hastalıklarının (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, çakışma sendromları) ayırıcı tanısı diğer durumlarda olduğu gibi klinik, histolojik ve immünolojik özellikler baz alınarak yapılmalıdır. Ancak diğer otoimmün karaciğer hastalıkları klinik, histolojik, genetik ve laboratuvar olarak otoimmün hepatit ile benzerlik gösterebilir ve otoimmün hepatit; kolestatik sendromların özellikleri ile kendini gösterebilir (49).

Bu spesifik olmayan ortak özellikler tanı konulmasında karışıklığa neden olmaktadır. Ayrıca primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjitin biyopsi sonuçları da bazı durumlarda otoimmün hepatitten ayırt edilemeyebilmektedir; yangı ve/veya hasarın safra kanallarına ilerlemesi ve safra kanalları çevresinde fibrozis olması otoimmün hepatitte sık görülen bulgular değildir (39).

1.1.13. Otoimmün Hepatit Radyolojik Bulgular

Hastalığın tanısında kullanılabilecek spesifik bir radyolojik yöntem yoktur, ancak kronik karaciğer hastalığı, siroz veya hepatoselüler karsinom gelişmesi durumunda görüntüleme tanısal anlamda faydalı olabilmektedir.

1.1.14. Otoimmün Hepatit Tanı ve Puanlama Sistemi

Otoimmün hepatitin heterojen yapıda bir hastalık olması ve hastalığın tanısını koyduracak spesifik bir laboratuvar veya patolojik bulgu olmaması tanısal anlamda zorluklara yol açmıştır. Bu nedenle hastalık tanısını kolaylaştırmak için Uluslararası Otoimmün hepatit Çalışma Grubu tarafından ilk olarak 1993 yılında bir puanlama sistemi geliştirilmiş olup, daha sonra 1999 yılında gözden geçirilmiş (revize) kriterler geliştirilmiştir. Hastalığın klinik, biyokimyasal ve histolojik bulguları ile kortikosteroid tedavisine yanıtı kullanılarak bu kriterler belirlenmiştir (41).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (American Association Study for Liver Disease) tarafından 2010 yılında yayınlanmış olan kılavuza göre; tanı anında göz önünde bulundurulması gereken durumlar şöyle sıralanmıştır (50):

1. Klinik bulgular, semptomlar, laboratuvar anomalileri açısından otoimmün hepatit ile uyumlu olan hastalar tanı açısından değerlendirilmelidir. Uyumlu laboratuvar ve histolojik anomaliler; karaciğerin biyokimyasal testlerinin anormal olması, total IgG veya gamma-globulin seviyelerinde artış, serolojik belirteçlerin (ANA, ASMA, anti-LKM-1 veya anti-LC-1) bulunması, interface hepatit histolojisi bulunması olarak sıralanmaktadır. Ayrıca kronik hepatit yapan diğer durumların dışlanmış olması gerekmektedir.
2. Atipik bulguları olan belirsiz vakalara karaciğer biyopsisi yapılmalı; standardize edilmiş skorelama sistemi değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılmalıdır.
3. Konvansiyonel otoantikorlar için negatif sonuç gösteren vakalar diğer otoantikorların varlığı açısından değerlendirilmelidir. En azından anti-SLA/LP, pANCA otoantikorları değerlendirilmiş olmalıdır.
4. Üç ay içerisinde kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan yetişkinlerde primer sklerozan kolanjit tanısını dışlamak amacı ile kolanjiyografik çalışmaların yapılması göz önünde bulundurulmalıdır.
5. Çocuklarda kolanjiyografik çalışmaların yapılması; otoimmün sklerozan kolanjit tanısını dışlamak amacı ile göz önünde bulundurulmalıdır.
6. Otoimmün hepatit ve inflamatuvar barsak hastalığı birliktelik gösteren tüm hastalarda primer sklerozan kolanjit tanısını dışlamak için kolanjiyografik çalışmalar göz önünde bulundurulmalıdır.

Ek olarak Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (European Association for the Study of The Liver) 2015 kılavuzu karaciğer biyopsisini otoimmün hepatit tanı değerlendirmesinin bir parçası olarak önermektedir (51). Daha önceden de belirtildiği gibi Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG) tarafından geliştirilen ve sonrasında revize edilen bir skorelama sistemi geliştirilmiştir; bu skorelama sistemi toplum çalışmaları ve klinik çalışmalar için standardizasyon sağlaması için geliştirilmiş olup; bireysel düzeyde faydası sınırlıdır (41). Ayrıca skorelama sisteminin basitleştirilmiş formu klinik pratikte kullanılmaktadır ve temel olarak otoantikor titreleri, IgG seviyesi, karaciğer histolojisi ve viral hepatitlerin dışlanmasını baz alan bir sistemdir (52). OİH için belirlenmiş olan gözden geçirilmiş kriterler ve kriterlere göre değerlendirme Tablo 1 ve Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 1. Otoimmün hepatit tanısı için kullanılan revize edilmiş kriterler

	PUAN
Kadın Cinsiyet	+2
ALP/AST (ALT) Oranı	
>3	-2
<1,5	+2
Serum IgG Düzeyi (Normal üst sınırının katı)	
> 2,0	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
< 1,0	0
ANA, ASMA ya da LKM Pozitifliği	
>1: 80	+3
1: 80	+2
1: 40	+1
< 1: 40	0
AMA Pozitifliği	-4
Viral Hepatit Belirteçleri	
Var	-3
Yok	+3
İlaç Öyküsü	
Var	-4
Yok	+1
Alkol Kullanımı	
< 25 g/gün	+2
> 60g/gün	-2
Karaciğer Histolojisi	
İnterface hepatit	+3
Lenfoplazmosit infiltrasyonu	+1
Rozet formasyonu	+1
Yukarıdakilerin hiçbiri	-5
Biliyer değişiklikler	-3
Diğer atipik histolojik bulgular	-3
Ek Parametreler	
Diğer otoantikörler	+2
HLA DR3 ya da DR4	+1
Diğer otoimmün hastalıklar	+2
Tedavi Yanıtı	
Remisyon	+2
Remisyon sonrası relaps	+3

ALP: Alkalen Fosfataz, AMA: Anti Mitokondriyal Antikor, ANA: Anti Nüklear Antikor, Anti LKM-1: Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikor-1, ASMA: Anti Smooth Muscle Antikor, AST: Aspartat Aminotransferaz, IgG: İmmünglobulin G, HLA: Human Leukocyte Antigen

Tablo 2. Otoimmün hepatit tanısı için revize edilmiş kriterlere göre değerlendirme

	Kesin OİH	Olası OİH
Tedavi Öncesi	>15	10-15
Tedavi Sonrası	>17	12-17

OİH: Otoimmün hepatit

Son olarak 52 otoimmün hepatit hastasının katıldığı; skorelama sisteminin değerlendirildiği bir çalışmada 10 hastanın seronegatif olduğu bildirilmiştir; bu çalışmada otoantikörlerin negatif olması; tedaviye yanıt olasılığının düşük olacağını göstermediği gibi, ANA veya ASMA otoantikörlerinin pozitif olması hastalığın klinik histolojik ciddiyeti veya immünosüpresif tedaviye yanıtı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (27).

1.1.15. Otoimmün Hepatitte Tedavi

Tedavide öncelikli amaç vücutta karaciğere karşı oluşan inflamatuvar reaksiyonu engellemek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır.

Otoimmün hepatitin doğal seyri bulunmayan hastaların; (hafif semptomları olan veya semptomatik olmayan, hafif laboratuvar bulguları ve hafif histolojik bulguları olanlar) tedavi endikasyonu olup olmadığına dair randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak tedavinin kişiselleştirilmesi gerekmektedir (53).

Aynı zamanda tanı sırasında köprüleşme nekrozu veya multilobular nekrozu bulunan hastaların tedavi edilmemeleri durumunda bu hastaların %82 oranında siroza ilerledikleri ve 5 yıllık mortalitenin %45 olduğu kaydedilmiştir (54).

Kesin Tedavi Endikasyonları:

- Serum AST>10 kat NÜS
- Serum AST>5 kat NÜS ve gamma globulin seviyesi >2 kat NÜS
- Histolojik çalışmada köprüleşme nekrozu veya multiasiner nekroz olması.

Rölatif Tedavi Endikasyonları:

- Semptomlar (halsizlik, artralji, sarılık)
- Serum AST ve/veya gamma globulin seviyesinin kesin kriterlerden düşük ancak yüksek olması
- İnterface hepatitis olması

- Osteopeni, duygusal instabilite, hipertansiyon, diyabet veya sitopeni olması

Tedavi Endikasyonu Olmayan Durumlar:

- Normal veya normale yakın serum AST ve gamma globulin seviyeleri ile birlikte hastanın asemptomatik olması
- İnaktif siroz veya hafif portal yangı olması (portal hepatitis)
- Ciddi sitopeni (BK sayısı $<2,5 \times 10^9$ veya platelet sayısı $<50 \times 10^9/L$) veya TPMT aktivitesinin bilinen mutlak eksikliği
- Vertebral kompresyon, psikoz, oynak diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, azatiyopurin veya prednizona karşı bilinen intolerans olması (49).

1.1.14.1. Tedavi Protokolleri

Otoimmün hepatit tedavisinde genel amaç; hastayı remisyona sokmak, (ALT, AST, IgG seviyelerinin normale dönmesi) ve remisyona soktuktan sonra da hastalığın remisyonda olduğu dönemin sürdürülmesidir (8).

Temel amaç daha yüksek dozlarda kortikosteroid tedavi ile remisyon sağladıktan sonra; kortikosteroid tedavisi mümkün olan en düşük doza indirilerek idame tedaviye geçmek olmalıdır (8).

Eğer hastada komplet remisyona ulaşırsa ve en az 2-3 yıl kortikosteroid tedavisi verildikten sonra karaciğer histolojisinde herhangi bir aktivite bulgusuna rastlanmazsa tedavinin kesilmesi değerlendirilebilir (49).

İmmünosüpresif tedavi tamamen kesildikten sonra hastaların sadece %20'si uzun süreli remisyonu (dökümanite edilmiş normal transaminaz seviyeleri takip eden biyopsilerde inflamatuvar aktivitenin olmaması durumu) sürdürebilmektedir (37, 55).

Medikal remisyon indüksiyonu için; tek başına yüksek doz kortikosteroid veya azatiyopurin ve kortikosteroid kombinasyonu birlikte kullanılabilir (Tablo 3) (56).

Tedavide ilk yaklaşım genellikle tek başına yüksek doz prednizon/prednizolon (60 mg/gün) veya daha düşük doz prednizon/prednizolon (30 mg/gün) ve azatiyopurin (ABD'de 50 mg/gün Avrupa da 1-2 mg/kg/gün olarak verilmektedir) kombinasyonu kullanılmaktadır (57). Daha sonra kortikosteroid remisyonu devam ettirecek en düşük düzeye indirilmelidir. Kortikosteroid dozu 20 mg'a düşürüldükten sonra haftada 5 mg azaltılmalı; 10 mg dozuna düşürüldüğü zaman ise haftada 2,5 mg azaltılarak 5 mg

idame dozundan tedaviye; hastalık düzelene kadar, tedavi başarısızlığı gelişene kadar veya ilaç intoleransı gelişene kadar devam edilmelidir (58).

Azatiyopurin ve prednizon/prednizolon kombinasyon tedavisinde tek başına yüksek doz prednizon/prednizolon tedavisine göre; kortikosteroid ilişkili yan etkiler daha az açığa çıkmaktadır; bu nedenle tercih edilen tedavi kombinasyonudur (%10'a karşılık %44) (57). Ancak bazı durumlarda kortikosteroid tedavi tek başına uygulanabilmektedir.

Obezite, şiddetli akne varlığı, hipertansiyon, kontrol edilemeyen diyabet, glokom ve şiddetli osteopeni olan hastalar, kombinasyon tedavisi için ideal adaylardır. Gebe veya gebelik düşünen genç kadın hastalarda sadece prednizon tedavisi tercih edilmelidir (1).

Tablo 3. Otoimmün hepatitte tedavi rejimleri ve uygulama şeması

	Monoterapi	Kombine Tedavi
Başlangıç	60 mg/gün prednizon	30 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopurin
1. hafta	60 mg/gün prednizon	30 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopurin
2. hafta	40 mg/gün prednizon	20 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopurin
3. hafta	30 mg/gün prednizon	15 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopurin
4. hafta	30 mg/gün prednizon	15 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopurin
İdame doz	20 mg/gün prednizon ve altı	10 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopurin

Lokal etkili kortikosteroid olan budesonid; kortikosteroid ilişkili yan etkileri azaltmak amacı ile prednizon/prednizolon tedavisine alternatif olarak kullanılabilir (58). Budesonidin non-siroitik hastalarda kullanımı Avrupa Birliği Ülkeleri de dahil olmak üzere bir çok ülkede onaylanmıştır (8). Budesonid ve azatiyopurin kombinasyonunun konu alındığı geniş randomize kontrollü bir çalışmanın verileri bulunmaktadır (59). Bu çalışmada; budesonidin azatiyopurin ile birlikte remisyon indüksiyonu sağlayabildiği gözlemlendiği gibi daha az steroid ilişkili yan etkiye rastlandığı raporlanmıştır.

Ancak budesonid prednizon/prednizolon ile aynı reseptör üzerinden etki göstermektedir, bu nedenle steroid bazlı tedavilerle başarısız olduğunda budesonid kullanılamamalıdır.

Topikal kortikosteroidlerin etkileri portal hipertansiyon ve portokaval şanti olan hastalarda azaldığı için; budesonid sadece sirozu olmayan hastalarda onaylanmıştır.

Remisyona girmiş bir hastada budesonid dozu günlük en az 3 mg'a indirilmelidir (8).

1.1.14.2. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Remisyon: 2 yıllık tedavi sonrasında hastaların %55-65'inde remisyon elde edilmektedir. Remisyon tedavi altında karaciğer enzimleri ve serum IgG düzeyinin normale dönmesi şeklinde tanımlanmaktadır (60).

Relaps: Semptomların nüks etmesi, serum aminotransferaz düzeyinin normalden 3 kat daha fazla yükselmesi veya histolojik incelemede en azından periportal hepatitin tekrar ortaya çıkması relaps olarak adlandırılır (2)

Tedavi Yetersizliği: Tedavi esnasında klinik, biyokimyasal veya histolojik olarak kötüleşme hastaların yaklaşık %10-15'inde ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda OİH tanısı yeniden gözden geçirilmelidir, eğer tanı şüphesi yoksa diğer immünsüpresif ajanlarla tedavi planlanmalıdır (1).

Standart immünosüpresif tedaviler ile tam remisyona ulaşamaması durumunda, ikincil tedavi olarak kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) veya mikofenolat mofetil (MMF) kullanılmaktadır (61). Standart immünosüpresif tedaviye alternatif tedaviler ve majör yan etkileri Tablo 4' de sunulmuştur (52).

Mikofenolat mofetil remisyon indüksiyonu ve tedavi idamesinde azatiyopurin bazlı tedaviler tolere edilemediğinde kullanılabilmektedir. Bir hastada başlangıçtaki azatiyopurin tedavisi başarısızlıkla sonlandıysa MMF tedavisinin faydaları; etkisizlik nedeni ile kısıtlı kalmaktadır (52).

Son zamanlarda sinyal iletim yollarına müdahale eden biyolojik ajanlar araştırılmaktadır (41, 52). Bunlara örnek olarak anti –TNF antikorları (infliksimab) ve B hücre reseptörü olan CD 20 antikorlarıdır (rituksimab) (62).

Tablo 4. Standart immünsüpresif tedaviye alternatif tedaviler ve yan etkileri

Tedavi	Doz miktarı	Major yan etki
Siklosporin A	3 mg/kg 1x1	Hipertansiyon Böbrek yetmezliği
Takrolimus	3-5 mg 2x1	Hipertansiyon Böbrek yetmezliği Diyabet Polinoropati
MMF	750-1000 mg 2x1	Gastrointestinal semptomlar İshal Lökopeni
Anti-TNF-mAb (infliksimab)	5 mg /kg haftada bir	Enfeksiyon
Anti-CD20 mAb (rituximab)	2x1000 mg/gün 1. ve 15. günler	Enfeksiyon

Karaciğer nakli tüm karaciğer hastalıklarında kurtarıcı rol üstlenmektedir. Ancak OİH tedavisinde çok az bir rolü bulunmaktadır (63). Hem Avrupa hem Amerika’da OİH’e bağlı karaciğer nakli tüm nedenlere bağlı karaciğer nakillerinin yaklaşık %4 kadarını oluşturmaktadır.

Fulminan seyreden otoimmün hepatit vakalarına özellikle çocuk ve genç hastalarda acil nakil gerekebilmektedir. Fulminan otoimmün hepatit için başlangıç tedavisi yüksek doz damar içi prednizolon (100 mg/gün üzerinde) olmalıdır, tedaviye cevap veren hastalar için destek tedaviye devam ettirilmelidir, fakat vaka serilerinin birçoğu tedaviye yanıt vermeyen hastalarda acil nakil kararı alınmasının son derece önemli olduğunu göstermektedir; hastalara 2 haftadan uzun süreli karaciğer yetmezliği ile birlikte verilen yüksek doz kortikosteroid kabul edilemez ölümcül enfeksiyonlara sebep olmaktadır (64).

İleri evre siroz ile tanı alan OİH hastalarının büyük bir çoğunluğunda immünosüpresif tedavi ile karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme görülmektedir. Karaciğer nakline gerek kalmamaktadır; ancak tedaviye yanıt vermeyen dekompanse sirotik hastalarda nakil gerekebilir (MELD skoru >15), bununla birlikte HCC geliştirmiş olan vakalarda da transplantasyon alternatif tedavi olarak düşünülebilir (49).

Erişkinlerde siroza ilerleyişin bir nedeni de tedavi uyumsuzluğu ve/veya yetersiz tedavi olabilir, bu durum da nakile davetiye çıkarmaktadır (65).

1.1.14.3. Tedavinin Kesilmesi

Otoimmün hepatit hastalarının başlangıç tedavisinden sonra en az iki yıl aralıksız remisyonda kalan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra eğer histolojik iyileşme gösterilirse tedavi kesilebilir. Ancak bu hastaların sadece %15-20'sinde mümkün olmaktadır. Bu hastalarda relaps olacaksa da en sık ilaç kesiminden sonraki ilk bir yılda ortaya çıkmaktadır (66). Bu açıdan dikkatli olunmalıdır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Aralık 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurmuş otoimmün hepatit tanısı olan 18 yaş üstündeki tüm hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastane kayıtlarının kullanımı için gerekli izinler başhekimlikten temin edildi.

Hastalarda OİH sınıflandırması yaparken, ANA veya ASMA pozitif ise tip 1 OİH, anti-LKM-1 veya LC-1 pozitif ise tip 2 OİH, AMA pozitifliği ile beraber histolojik ve klinik olarak OİH özelliklerini taşıyan hastalarımızı çakışma sendromu, bunun yanında ANA, ASMA, anti-LKM-1 negatif olup, klinik ve histolojik olarak OİH özellikleri taşıyan hastaları seronegatif OİH, OİH'li hastalarda izlemleri sırasında ya da tanı anında, otoimmün başka karaciğer hastalıklarının da (primer sklerozan kolanjit, hepatit B, hepatit C gibi) eşlik ettiği hastaları varyant OİH olarak sınıflandırdık.

Otoimmün hepatit hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik durumları, biyokimyasal ve patolojik verileri değerlendirildi. Hastaların almakta olduğu medikal monoterapi (prednol veya budesonid kullanımı) ve kombine tedaviler (budesonid ve azatiyopurin /prednol ve azatiyopurin kullanımı, ikinci sıklıkla da kortikosteroid, azatiyopurin ve ursodeoksikolik asit (UDCA) kombine tedavisi) esas alınmıştır. Biyokimyasal ve klinik yanıt oranları, tedavi değişikliği olmuş ise, nedenini ve şimdiki sağlık durumları ile ilgili verileri ortaya koymayı amaçladık. Hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmesi en az 2 yıl biyokimyasal ve klinik takibi sonrasında yapılmıştır.

Hastalarda remisyon sonucuna, tedavi altında karaciğer enzimleri ve serum IgG düzeyinin normale dönmesi, tamamen asemptomatik hale gelmesiyle karar verilmiş olup, kısmi remisyon sonucuna ise karaciğer enzimlerinde serum IgG düzeyinde gerileme olup tam normale dönmemesi, semptomlarının azalması fakat tam olarak gerilememesiyle karar verilmiştir. Yine hastalarda verilen monoterapi ya da kombine tedaviye rağmen karaciğer enzimlerinde gerilememe hatta yükselme ile seyretmesi, histolojik aktivite indeksi derecesi artması, siroz gelişmesi durumlarında verilen tedaviye yanıt olmaması şeklinde karar verilmiştir (67).

2.1. Serumda İncelenen Biyokimyasal Parametreler

Bu çalışmada, 2010-2020 yılları arası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Poliklinik ve Klinik'te tanı almış toplam 140 (yüz kırk) otoimmün hepatit hastasının biyokimyasal laboratuvar sonuçları için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na ulaşıldı. Hastaların biyokimyasal sonuç kayıtları olarak, hastaların yaşı, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, PTZ-INR (protamin zamanı), tam kan sayımı, HbsAg (hepatit B yüzey antijeni), Anti Hbs (Hepatit B antikoru), Anti Hbc IgG (hepatit B core antijenine karşı yapılmış IgG tipi antikor), Anti HCV (hepatit C antikoru), Anti HDV (hepatit D antikoru), Anti HEV (hepatit E antikoru), Anti HAV IgM (hepatit A antijenine karşı yapılmış IgM tipi antikor), anti nükleer antikor (ANA), düz kas antikor (ASMA), böbrek /karaciğer mikrozomal antikor (anti-LKM), anti mitokondriyel antikor (AMA), serum IgG, total globulin, gama globulin düzeyleri kaydedildi.

2.2. Histopatolojik Bulgular

Çalışmamızın bu kısmı Fırat Üniversitesi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda karaciğer biyopsi sonuçları ve klinik değerlendirmeleri ile incelendi. Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları değerlendirilirken histolojik özellik olarak; interface hepatit, plazma hücre infiltrasyonu, biliyer değişiklikler, nekroinflamatuvar aktivite, rozet formasyonu, septal fibrozis, köprüleşme fibrozisi ve siroz dikkate alındı.

2.3. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum-maksimum değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik karşılaştırmada ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmış, beklenen değerlerin %20'den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda Fisher'in kesin testi (Fisher's exact test)' uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır. Tekrarlı ölçümsel verilerin karşılaştırılması için Wilcoxon testi uygulanmıştır. Aynı zamanda kategorik verilerin tekrarlı karşılaştırılması için de McNemar testi uygulanmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 140 hastanın %20'si (n=28) erkek, %80'i (n=112) ise kadın idi (Şekil 1). Erkeklerin yaş ortalaması 38,89±17,55 (13-74), kadınların ise 48,47±15,88 (17-84) olarak bulundu.

Hastaların laboratuvar bulgularının cinsiyete göre karşılaştırılması yapıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. hastaların laboratuvar bulguları

	Erkek	Kadın	p*
	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	
AST (5-40 u/L)	47,0 (18,0-1106,0)	55,5 (16,0-2300,0)	0,632
ALT (5-40 u/L)	122,5 (10,0-1030,0)	77,5 (1,0-1469,0)	0,055
GGT (0-55 u/L)	111,5 (7,0-534,0)	89,0 (4,0-1224,0)	0,965
ALP (30-120 u/L)	137,5 (10,0-399,0)	124,0 (10,0-795,0)	0,700
LDH (90-240 u/L)	209,5 (17,0-657,0)	220,0 (10,0-1042,0)	0,277
Platelet (140000-360000 10/L)	213,5 (68,0-414,0)	241,0 (33,0-668,0)	0,193
Total bilirubin (0.1-1,1 mg/dl)	1,2 (4-14,5)	0,9 (2-20,6)	0,076
Direkt bilirubin (0-0,35mg/dl)	0,4 (1-10,5)	0,3 (1-12,6)	0,057
Total globulin (g/dl)	3,3 (2,6-6,5)	3,3 (1,8-39,0)	0,886
PTZ (sn)	13,4 (9,9-17,2)	12,8 (9-134,0)	0,400
Serum Ig G (g/dl)	15,8 (6,1-48,1)	18,4 (2,0-1562,0)	0,641
T. protein (g/dl)	7,8 (6,0-9,9)	7,6 (5,4-93,0)	0,513
Albumin (g/dl)	4,1 (0,5-4,9)	4,2 (2,3-5,0)	0,794

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların %79,7'sinde (n=110) ANA pozitifliği, %30,9'unda (n=42) ASMA pozitifliği, %6,7'sinde (n=9) Anti LKM-1 pozitifliği ve %23,9'unda (n=32) AMA pozitifliği görüldü (Tablo 6, Şekil 1). Hastaların %57'sinde (n=81) izole ANA pozitif tip 1 OİH, %30'unda (n=42) izole ASMA pozitif tip 1 OİH, hastaların %6,4'ünde (n=9) anti-LKM-1 pozitifliği ile tip 2 OİH, yine hastaların %5,7'sinde (n=8) seronegatif OİH görüldü (Tablo 7).

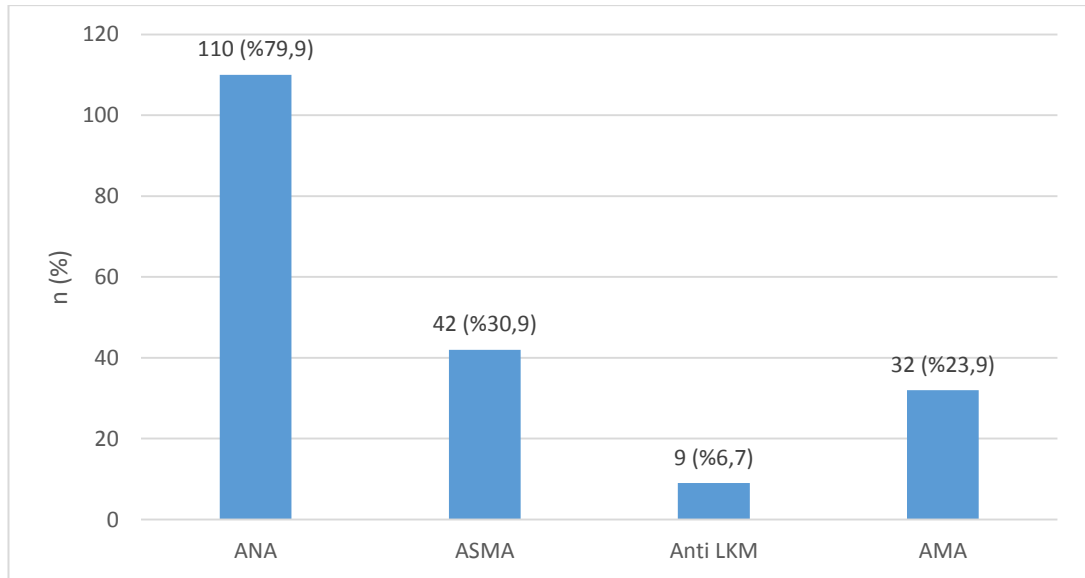
Tablo 6. Hastaların antikor pozitiflikleri

		Sayı	%
ANA	Pozitif	110	79,7
	Negatif	28	20,3
ASMA	Pozitif	42	30,9
	Negatif	94	69,1
Anti LKM-1	Pozitif	9	6,7
	Negatif	126	93,3
AMA	Pozitif	32	23,9
	Negatif	102	76,1

Tablo 7. Hastaların otoimmün hepatit sınıflandırması

OİH Tipleri	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
Tip 1 OİH	123	87,8
Tip 2 OİH	9	6,4
Seronegatif OİH	8	5,7

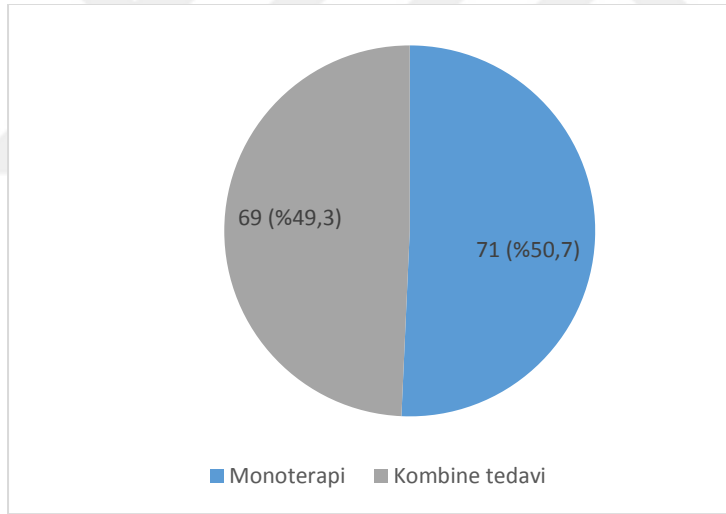
Tüm bu hastaların içerisinde serolojik belirteçlerden ve mevcut sınıflandırmadan bağımsız, hastaların %3,5'inde (n=5) histopatolojik ve klinik olarak çakışma sendromu, %11,4'ünde (n=16) varyant OİH görüldü.

**Şekil 1.** Hastaların antikor pozitifliği

Hastaların %96,4'üne (n=135) karaciğer biyopsisi yapılmış olup, %3,6'sına (n=5) biyopsi yapılamamıştır. Biyopsi yapılmama sebebi hastaların rızalarının

alınamamasıdır. Biyopsi yapılan hastaların %67,4'ünde (n=91) otoimmün hepatit, %17'sinde (n=23) kronik hepatit, %2,2'sinde (n=3) kronik hepatit B, %3,7'sinde (n=5) primer biliyer siroz, %3'ünde (n=4) kronik karaciğer hastalığı/siroz, %5,9'unda (n=8) nonspesifik bulgular, %0,7'sinde (n=1) granülomatöz hepatit bulguları tespit edildi. Karaciğer biyopsisinde tespit edilen bütün bulgu çeşitlerine klinik olarak otoimmün hepatit düşünülmüş olup, otoimmün hepatit tedavi protokolleri uygulandı. Hastaların %50,7'si (n=71) monoterapi, %49,3'ü (n=69) ise kombine tedavi aldı (Şekil 2).

Hastaların %90,7'sinde (n=127) tanı anında halsizlik/yorgunluk, %17,1'inde (n=24) ateş, %37,1'inde (n=52) bulantı/kusma ve %27,9'unda (n=39) siroz gelişimi vardı. Hastalar hem biyokimyasal hem de klinik yanıt açısından değerlendirildiğinde %47,9'unda (n=67) remisyon, %35'inde (n=49) kısmi remisyon, vardı ve %17,1'inde ise yanıt yoktu. Hastaların %47,1'inde (n=66) tedavi değişimi oldu (Tablo 8).



Şekil 2. Hastaların tedavi alma durumları

Tablo 8. Hastanın klinik özellikleri ve ilaç kullanma durumları

		Sayı	%
Terapi	Monoterapi	71	50,7
	Kombine tedavi	69	49,3
Karaciğer biyopsi patoloji	Otoimmün hepatit	91	67,4
	Kronik hepatit	23	17,0
	Kronik hepatit B	3	2,2
	Primer biliyer siroz	5	3,7
	Kronik karaciğer hastalığı/siroz	4	3,0
	Nonspesifik bulgular	8	5,9
	Granüloamatöz hepatit	1	0,7
Halsizlik/yorgunluk	Var	127	90,7
	Yok	13	9,3
Ateş	Var	24	17,1
	Yok	116	82,9
Bulantı/kusma	Var	52	37,1
	Yok	88	62,9
Siroz	Var	39	27,9
	Yok	101	72,1
Biyokimyasal yanıt	Remisyon	67	47,9
	Kısmi Remisyon	49	35,0
	Yanıt yok	24	17,1
Klinik yanıt	Remisyon	67	47,9
	Kısmi Remisyon	49	35,0
	Yanıt yok	24	17,1
Tedavi değişimi	Var	66	47,1
	Yok	74	52,9
İlaçsız izlem	İlaçsız izlem	36	54,5
	İlaçlı izlem	30	45,5
Tedavi değişim nedeni	Remisyon*	61	58,7
	Tedavi yanıtı yetersiz	37	35,6
	Herpes zoster enfeksiyonu	1	1,0
	Hasta ilacı bıraktı	3	2,9
	Gebelik	1	1,0
	Eksitus	1	1,0

*Remisyonadaki hastanın tedavi değişimi ilaç doz azaltılması şeklinde olmuştur.

Karaciğer biyopsi, biyokimyasal yanıt ve klinik yanıt ile tedavi türü arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Karaciğerin histopatolojik bulguları, biyokimyasal ve klinik yanıtın tedavi türüne göre karşılaştırılması

		Monoterapi		Kombine tedavi		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Karaciğerin Histopatolojik Bulguları	Sirotik	6	8,5	3	4,3	0,494
	Nonsirotik	65	91,5	66	95,7	
Biyokimyasal yanıt	Remisyon	34	47,9	33	47,8	0,917
	Kısmi remisyon	24	33,8	25	36,2	
	Yanıt yok	13	18,3	11	15,9	
Klinik yanıt	Remisyon	34	47,9	33	47,8	0,949
	Kısmi remisyon	24	33,8	25	36,2	
	Yanıt yok	13	18,3	11	15,9	
Tedavi süresi, Medyan (Min-Maks)/yıl		8 (2-15)		6 (1-17)		0,062

Hastaların toplamda tedavi alma süreleri ortalama 7 yıl iken, monoterapi alan hastalarda 8 (2-15) (min-maks) yıl, kombine tedavi alan hastalarda 6 (1-17) (min-maks) yıl olarak tespit edildi.

Hastaların laboratuvar bulguları tedavi alma durumuna göre farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. hastaların bazal laboratuvar bulgularının tedavi alma durumlarına göre karşılaştırılması

	Monoterapi		Kombine tedavi		p
	Medyan	Min-Maks	Medyan	Min-Maks	
AST (u/L)	54	16-2300	55	17-1009	0,750
ALT (u/L)	78	10-1469	88	1-1024	0,599
GGT (u/L)	88	4-660	111	12-1224	0,472
ALP (u/L)	128	10-795	123	10-633	0,149
LDH (u/L)	217	10-1042	221	17-657	0,306
Platelet (10/L)	242	46-668	231	33-570	0,794
Total bilirubin (mg/dl)	0,8	0,2-20,6	1,1	0,3-14,5	0,163
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,3	0,1-12,6	0,4	0,1-10,5	0,229
Total globulin (g/dl)	3,4	1,8-6,2	3,2	2,1-39	0,320
PTZ (sn)	13,1	0,9-134	12,7	9,5-31,9	0,666
Serum IgG (g/dl)	17,4	6,1-1562	18,2	2-48,1	0,679

Hastaların seroloji sonuçları ile tedavi yöntemi arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. hastaların seroloji sonuçları ile tedavi alma durumlarının karşılaştırılması

		Monoterapi		Kombine tedavi		p
		Sayı	%	Sayı	%	
HBSAG (IU/ml)	Pozitif	67	94,4	67	97,1	0,681
	Negatif	4	5,6	2	2,9	
Anti HBS (mIU/ml)	Pozitif	39	57,4	33	50,0	0,393
	Negatif	29	42,6	33	50,0	
Anti HBc IG-G(S/CO)	Pozitif	18	27,7	17	27,4	0,973
	Negatif	47	72,3	45	72,6	
Anti HCV (S/CO)	Pozitif	3	4,3	1	1,6	0,621
	Negatif	66	95,7	62	98,4	
Anti HDV (S/CO)	Pozitif	7	12,5	5	9,1	0,563
	Negatif	49	87,5	50	90,9	
Anti HEV (S/CO)	Pozitif	9	18,8	5	10,4	0,247
	Negatif	39	81,3	43	89,6	
Anti HAV IgM (S/CO)	Pozitif	6	8,5	2	2,9	0,275
	Negatif	65	91,5	67	97,1	

Hastaların tedavi alma durumu ile antikor pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. hastaların tedavi alma durumları ile antikor varlıklarının karşılaştırılması

		Monoterapi		Kombine tedavi		p
		Sayı	%	Sayı	%	
ANA	Pozitif	54	77,1	56	82,4	0,447
	Negatif	16	22,9	12	17,6	
ASMA	Pozitif	24	34,3	18	27,3	0,376
	Negatif	46	65,7	48	72,7	
Anti LKM-1	Pozitif	3	4,3	6	9,1	0,318
	Negatif	66	95,7	60	90,9	
AMA	Pozitif	17	24,3	15	23,4	0,908
	Negatif	53	75,7	49	76,6	

Hastaların klinik özellikleri ve ilaç kullanma durumları ile tedavi alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Bütün biyokimyasal değerlerde tedavi ile anlamlı bir düşme görüldü, yalnızca albumin değerinde anlamlı bir artış görüldü (Tablo 14).

Hastaların tedavi ile bazal laboratuvar bulgularındaki değişimleri tedavi türüne göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 13. Hastaların klinik özellikleri ve ilaç kullanma durumlarının tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması

		Monoterapi		Kombine tedavi		
		Sayı	%	Sayı	%	
Karaciğer biyopsi patoloji	Otoimmün hepatit	39	57,4	52	77,6	0,168
	Kronik hepatit	16	23,5	7	10,4	
	Kronik hepatit B	1	1,5	2	3,0	
	Primer biliyer siroz	3	4,4	2	3,0	
	Kronik	3	4,4	1	1,5	
	Karaciğer hastalığı/siroz	5	7,4	3	4,5	
	Nonspesifik bulgular	1	1,5	0	0,0	
Halsizlik/yorgunluk	Var	66	93,0	61	88,4	0,354
	Yok	5	7,0	8	11,6	
Ateş	Var	12	16,9	12	17,4	0,939
	Yok	59	83,1	57	82,6	
Bulantı/kusma	Var	22	31,0	30	43,5	0,126
	Yok	49	69,0	39	56,5	
Siroz	Var	23	32,4	16	23,2	0,224
	Yok	48	67,6	53	76,8	
Biyokimyasal yanıt	Remisyon	34	47,9	33	47,8	0,917
	Kısmi Remisyon	24	33,8	25	36,2	
	Yanıt yok	13	18,3	11	15,9	
Klinik yanıt	Remisyon	34	47,9	33	47,8	0,917
	Kısmi Remisyon	24	33,8	25	36,2	
	Yanıt yok	13	18,3	11	15,9	
Tedavi değişimi	Var	32	45,1	34	49,3	0,618
	Yok	39	54,9	35	50,7	
İlaçsız izlem	İlaçsız izlem	20	62,5	16	47,1	0,208
	İlaçlı izlem	12	37,5	18	52,9	
Tedavi değişim nedeni	Remisyon*	30	61,2	31	56,4	0,748
	Tedavi yanıtı yetersiz	16	32,7	21	38,2	
	Herpes zoster enfeksiyonu	0	0	1	1,8	
	Hasta ilacı bıraktı	2	4,1	1	1,8	
	Gebelik	1	2,0	0	0	
	Eksitus	0	0	1	1,8	

*:Remisyonadaki hastanın tedavi değişimi ilaç doz azaltılması şeklinde olmuştur.

Monoterapi alan hastaların %45,1'inde (n=32) biyokimyasal ve klinik yanıt yeterli sağlanamadığından hastaların tedavileri kombine tedavi şeklinde düzenlenmiştir. Yine kombine tedavi alan hastaların %49,3'ünde (n=34) biyokimyasal ve klinik yanıt yetersizliği sebebiyle ilaç uygulama protokolüne uygun şekilde dozlarında artış şeklinde düzenleme yapılmıştır. Tedavi değişimleri sonrası monoterapi ve kombine tedavi alan hasta gruplarında klinik ve biyokimyasal yanıtlar kısmen daha yüz güldürücü olmuştur. Hastaların %24,2'sinde (n=36) tedavi sonrası hastalar remisyona girmiş olup ilaçsız izleme alınmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların %7,8'inde (n=11) alınan tedavi sonrasında kontrol karaciğer biyopsisi

yapılmıştır. Kontrol karaciğer biyopsi sonucunda hastaların %63,6'sında (n=7) hepatosit hasarında gerileme ve histolojik aktivite indeksinde azalma tespit edilmiştir.

Tablo 14. Tüm hastaların bazal biyokimyasal değerlerinin tedavi ile değişimi

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
AST (5-40 u/L)	55 (16-2300)	26 (13-218)	<0,001
ALT (5-40 u/L)	81 (1-1469)	26 (1-1819)	<0,001
GGT (0-55 u/L)	97 (4-1224)	32 (3-854)	<0,001
ALP (30-120 u/L)	125 (10-795)	86 (18-603)	<0,001
LDH (U/L)	219 (10-1042)	207 (12-673)	0,004
Total bilirubin (0,1-1,1 mg/dl)	,9 (,2-20,6)	,7 (,2-12,1)	<0,001
Direkt bilirubin (0-0,35 mg/dl)	,3 (,1-12,6)	,2 (,1-8,9)	<0,001
T. protein (g/dl)	7,7 (5,4-93,0)	7,2 (3,6-67,0)	<0,001
Albumin (g/dl)	4,1 (,5-5,0)	4,3 (1,7-5,1)	0,004

*Wilcoxon testi uygulanmıştır.

Tablo 15. Hastaların bazal biyokimyasal değerlerinin tedavi ile değişiminin tedavi türüne göre karşılaştırılması

	Monoterapi	Kombine tedavi	p*
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
AST (5-40 u/L)	-21 (-2284-95)	-23 (-954-159)	0,998
ALT (5-40 u/L)	-35 (-1468-55)	-49 (-962-1709)	0,747
GGT (0-55 u/L)	-48 (-635-86)	-52 (-1120-542)	0,948
ALP (30-120 u/L)	-35 (-525-158)	-23 (-329-440)	0,361
LDH (U/L)	-7 (-946-240)	-19 (-405-383)	0,307
Total bilirubin (0,1-1,1 mg/dl)	-,2 (-11,2-1,6)	-,2 (-13,9-11,2)	0,705
Direkt bilirubin (0-0,35 mg/dl)	,0 (-9,8-,9)	-,1 (-10,2-8,7)	0,457
T. protein (g/dl)	-,2 (-78,0-1,1)	-,4 (-84,5-58,1)	0,545
Albumin (g/dl)	,1 (-2,3-1,1)	,1 (-1,9-3,9)	0,234

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Anti-nükleer antikor pozitifliğinde tedavi sonrası anlamlı düşme görülmüştür (p=0,006). Tedavi öncesi ANA pozitif olan 53 hastanın, tedavi sonrası 11'inin (%52,4) ANA değeri negatifleşmiş ve bu durum olumlu yönde tedavi açısından anlamlı bulunmuştur. Tedavi öncesi ANA negatif olan 1 (%2,3) hastanın tedavi sonrası ANA değeri pozitifleşmiş olup, çalışmamız açısından anlamsızdı. Yine tedavi öncesi ANA

değeri negatif olan 10 (%47,6) hastanın tedavi sonrası da ANA değeri negatif olarak seyretmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. ANA pozitifliğinin tedaviye göre değişimi

		ANA tedavi sonrası				p*
		Pozitif		Negatif		
		Sayı	%	Sayı	%	
ANA tedavi öncesi	Pozitif	42	97,7	11	52,4	0,006
	Negatif	1	2,3	10	47,6	

*McNemar testi uygulanmıştır.

Aspartat aminotransferaz pozitifliğinde tedavi sonrası anlamlı düşme görülmüştür (p=0,001). Tedavi öncesi ASMA pozitif olan 21 hastanın 14'ünde (%27,5) ASMA değeri negatifleşmiş olup, bu durum olumlu yönde tedavi açısından anlamlıydı. Tedavi öncesi ASMA negatif olan 1 (%12,5) hastanın tedavi sonrasında ASMA pozitifleşmiş olup, çalışmamız açısından anlamlı farklılık yoktur. Yine tedavi öncesi ASMA değeri negatif olan 37 (%72,5) hastanın tedavi sonrası da ASMA değeri negatif olarak seyretmiştir (Tablo 17). Tip 2 OİH'te pozitif saptanan Anti-LKM-1 antikoru, çalışmamıza katılan bütün tip 2 OİH hastalarımızda tedavi sonrası negatifleşmiştir.

Tablo 17. ASMA pozitifliğinin tedaviye göre değişimi

		ASMA tedavi sonrası				p*
		Pozitif		Negatif		
		Sayı	%	Sayı	%	
ASMA tedavi öncesi	Pozitif	7	87,5	14	27,5	0,001
	Negatif	1	12,5	37	72,5	

*McNemar testi uygulanmıştır.

Çalışmamıza katılan monoterapi alan 71 hastanın 6'sında (%8,4) osteoporoz yan etkisi oluşması sebebiyle hastalarda kombine tedaviye geçilmiştir. Yine monoterapi alan hastalarımızın %4,2'sinde hipertansiyon oluşması sebebiyle kombine tedaviye geçilmiştir. Çalışmamıza katılan kombine tedavi alan 69 hastanın 6'sında (%8,6) azatiyopurine bağlı sitopeni gelişmiş olup, doz azaltılması yoluna başvurulmuştur.

Ayrıca çalışmamız hasta tedavi-takip uyumu açısından değerlendirilirse, 140 hastanın 3'ü (%2,1) mevcut tedavisini bırakmış olup, tedaviye uyumsuzluk göstermiştir. Ayrıca 5'i (%3,5) hastaya gerekli bilgilendirmeler hekim tarafından yapılmasına rağmen karaciğer biyopsisi yapılmasını reddetmiştir.



4. TARTIŞMA

Otoimmün hepatit, karaciğerde nekroinflamatuvar değişiklikler ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (52)

Otoimmün hepatit, klinik spektrumu asemptomatik hastalıktan akut şiddetli hastalığa kadar çok geniş bir aralığa sahiptir. Tedavi ile serum ALT ve IgG düzeylerinin normale dönmesi %65 hastada 18 ay içinde, %80 hastada ise 3 yıl içinde başarılabilmektedir (68). Otoimmün hepatit hastalarının %80'i tip 1, %4'ü tip 2, %3'ü daha nadir bir tip olan tip 3' den oluşmaktadır (69). Otoimmün hepatitte, tedavi sonrasında asıl problem; uzun süre remisyonda olan hastaların immünsüpresif tedavilerinin kesilip kesilmeyeceği konusudur (70, 71). Çünkü yapılan çalışmalarda, remisyona girdikten sonra tedavisi kesilen hastaların, bir yıl içinde %50-86'sında relaps geliştiği ve tekrar tedavi başlanması gerektiği bildirilmiştir. Tedavi kesildikten sonra relaps sıklıkla ilk 6 ila 12 ay içinde gözlenmektedir (72).

Biyokimyasal parametreler ve karaciğer histolojik bulgularının düzelene kadar tedavinin devam ettirilmesinin, tedavi kesildikten sonra relaps gelişim sıklığını azalttığı bildirilmiştir (73).

Otoimmün hepatit tedavisinde steroidler remisyonun indüksiyonunda (normal transaminaz ve Ig G) seçilecek ilaçlardır ancak optimal doz şemaları tartışmalıdır. Azatiyopurin remisyonun sürdürülmesinde (idamesi) seçilecek ilaçtır. Azatiyopurin metabolit düzeyleri dozun ayarlanmasında ve ilaç alımına uyumsuzluğunun ortaya konulmasında yardımcı olur. İki yıldan uzun süren stabil biyokimyasal remisyon ilacın kesilme denemesi için ön koşuldur. Fakat olguların çoğu yaşam boyu tedavi gerektirir (74). Otoantikorların saptanamadığı ancak klinik ve histolojik incelemenin uyumlu olduğu tip tanımlanamayan OİH olarak adlandırılır (75).

Otoimmün hepatit tanısı alan hastaların çoğunluğu, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadın popülasyona aittir. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada ise kadın : erkek cinsiyet oranının 6:1 olduğu saptanmıştır (76). Hawai'de yapılan bir çalışmada ise kadın : erkek cinsiyet oranını 3:1 bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda ise kadın : erkek oranı 4:1 olarak saptanmış ve kadın oranının fazla olması literatürler ile benzerlik göstermiştir. Otoimmün hepatit ile ilgili ilk yapılan çalışmalarda yaş dağılımı açısından bimodal dağılım gösterdiği; ilk pikini 10-30 yaşlar arasında ve ikinci pikini ise 40-50 yaşları arasında yaptığı bildirilse de son yayınlarda

hastalığın çocukluk çağından 80'li yaşlara kadar yaygın bir yaş aralığında görülebileceği bildirilmiştir (78). Bizim çalışmamızda OİH tanılı hastaların erkeklerde yaş medianı 38, kadınlarda ise 48 olarak bulunmuş ve literatürler ile benzerlik göstererek ve bimodal dağılım mevcut değildir.

Otoimmün hepatit değişken klinik prezantasyona sahip bir hastalıktır. Asemptomatik hastalarda tesadüfen saptanan karaciğer fonksiyon testinin yüksekliği ile saptanabileceği gibi, hastalar fulminan karaciğer yetmezliği ve siroz ile de başvurabilir (78).

Literatürde bildirilen siroz gelişim oranları genellikle daha yüksek olduğu bazı çalışmalarda OİH hastalarının tanı anında %33,9 gibi yüksek siroz varlığı bildirilmiştir (79). Al-Chalabi ve ark. (7), 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada ise OİH'li hastaların %30'unda tanı anında siroz saptanmış, bazı hastalarda hipersplenizm, özefagus varis kanaması gibi portal hipertansiyon komplikasyonları ve dekompanse karaciğer hastalığı bulguları gözlenmiştir. Yine 2018 yılında yayınlanan bir tez çalışmasında siroz gelişim oranı %21,7 olarak saptanmıştır (80). Çalışmamızda, tesadüfen saptanan veya akut hepatit ile başvuran hasta sayısı daha fazla olsa da, karaciğer biyopsisi yapılan 140 hastanın 39'unda da (%27,8) tanı anında siroz saptanmıştır. Çalışmamızda başvuru anında siroz sıklığının nispeten az olması, hastaların tanı alması için yapılması gereken karaciğer biyopsisini zamanında yaptırması ve tedavilerinin zamanında başlamasına bağlanmıştır. Sirozun sıklığında ırksal farklılıklar da etkili olabilmekte ve farklı toplumlardaki geniş farklılıkların buna bağlı olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Lim ve ark. (81) bir çalışmalarında A.B.D.'de Afrikan Amerikalılar'da hastalığın başlangıcında sirozun çok sık görüldüğünü ve %85'inin tanı anında sirotik olduğu; buna karşın beyaz ırkta sadece %38'inde sirozun geliştiğini ortaya koymuşlardır.

Otoimmün hepatitte biyokimyasal profil, sıklıkla hepatik formda olup; bilirubin ve transaminaz seviyelerinin artışı ile karakterizedir. Fakat kolestatik enzimlerin normal veya hafif artış gösterebileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, biyokimyasal aktivitenin karaciğer biyopsisinde saptanan OİH şiddeti ile korelasyon göstermeyeceğine dikkat edilmelidir. Bizim çalışmamız da literatürle benzerlik göstermiş olup, hastaların laboratuvar bulguları ve karaciğer biyopsisinde saptanan histopatoloji OİH şiddeti ile korelasyon göstermemiştir. Ayrıca çalışmamıza katılan

hastaların bütün biyokimyasal parametrelerinde tedavi ile anlamlı bir düşme görülmüş, yalnızca albümin değerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu bulgu bizim çalışmamız için tedavi cevabı açısından yüz güldürücü bir bulgu olmuştur. Çalışmamızda, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleriyle OİH'i destekleyen hastaların tanısı, Uluslararası Otoimmün hepatit Çalışma Grubu tarafından tanımlanan 2008 yılı basitleştirilmiş kriterleri ile standardize edilmiştir. Bu kriterler arasında; otoantikör pozitifliği, Ig G yüksekliği, karaciğer histolojisinin OİH ile uyumu ve viral hepatitin ekarte edilmesi maddeleri mevcuttur (52).

Otoimmün hepatit hastaları çoğunlukla non-spesifik şikayetler ile tanı almaktadırlar. Çalışmamızda literatürü destekler şekilde en sık başvuru şikayetleri, halsizlik – yorgunluk, bulantı veya non-spesifik karın rahatsızlığı, ateş ve kolestazla ilişkili olabilecek sarılık ve kaşıntıdır (82, 83). Bizim çalışmamıza katılan hastaların tanı anında 127'sinde (%90,7) halsizlik 24'ünde (%17,1) ateş ve hastaların 52'sinde (%37,1) bulantı şikayeti vardır.

Çalışmamızda monoterapi alan 54 (%77,1) hastanın ANA pozitifliği mevcutken, kombine tedavi alan 56 (%82,4) hastanın ANA pozitifliği mevcuttu. Yine çalışmamıza dahil olan 24 (%34,3) monoterapi hastasının ASMA pozitifliği mevcutken, kombine tedavi alan 18 (%27,3) hastada ASMA pozitifliği mevcuttur. Öte yandan Anti-LKM pozitifliği monoterapi alan 3 (%4,3) hastada mevcutken, kombine tedavi alan 6 (%9,1) hastada tespit edilmiştir. Yine klinik ve histopatolojik olarak OİH tanısı alan AMA pozitif varyant/çakışma OİH'li hastalarımızın 17'si (%24,3) monoterapi alırken, hastaların 15'i (%23,4) kombine tedavi almaktaydı. Hastaların tedavi alma durumu ile antikör pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Otoimmün hepatite ekstrahepatik olarak diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilmektedir. Bunula beraber karaciğere has otoimmün hastalıklar da eşlik edebilmektedir, bu beraberlik Tablosu overlap sendromu olarak bilinmektedir (28). Czaja (84) yaptığı bir çalışmada, PBS ve OİH overlap sendromunun %2-20 arasında değiştiği görülmüştür. Mayo Kliniği'nin bir raporunda, standart kriterlerle tanımlanan 162 tip 1 OİH, 37 primer biliyer kolanjit (PBK) ve 26 primer sklerozan kolanjitli (PSK) toplam 225 hasta incelenmiş ve bunların %18'inin overlap (çakışma) sendrom özelliklerini taşıdığı belirtilmiştir. Bu rapora göre; OİH/PBS birlikteliği %7,

OİH/otoimmün kolanjit birlikteliği %11 sıklıkta gözlemlenmiştir (85). Bizim çalışmamızda ise hastaların %87'sinde (n=123) tip 1 OİH, hastaların %6,4'ünde (n=9) tip 2 OİH, yine hastaların %5,7'sinde (n=8) seronegatif OİH görülmüştür. Hastaların %3,5'inde (n=5) serolojik belirteçlerden bağımsız histopatolojik ve klinik olarak çakışma sendromu, %11,4'ünde (n=16) varyant OİH görülmüştür.

"Overlap-örtüşme sendromu" tanımına ait belirlenmiş kesin kriterlerin mevcut olmaması ve çalışma popülasyonlarının standardizasyonunun bulunmaması nedeniyle bu teşhisi koymak hala oldukça güçtür. OİH/PBK overlap sendromlu hastalar iki kategoride karşımıza çıkabilir; ya OİH'in histolojik özelliklerini taşıyıp, PBK'nın serolojik özelliklerini (AMA pozitifliği, immünglobulin M yüksekliği gibi) barındıracak şekilde ya da PBK'nın histolojik özelliklerini taşıyıp, serolojik olarak OİH özelliklerini (ANA, ASMA pozitifliği, immünglobulin G yüksekliği gibi) barındıracak şekildedir (86).

Yine 2018'de yayınlanan bir tez çalışmasında primer biliyer kolanjiti destekleyen göstergelerden; laboratuvar gösterge olan AMA hastaların %33,2'sinde pozitif saptanmışken, biyopsi materyalinde %23,2'sinin biliyer değişikliklerinin primer biliyer kolanjiti desteklediği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yer alan 32 hastada (%23,9) AMA pozitifliği tespit edilmiş olup, bunların %3,7'sinde (n=5) primer biliyer kolanjit tespit edilmiş olup, overlap sendromu olarak değerlendirilmiştir.

Yine çalışmamızda yer alan 140 hastanın 91'inde (%65) karaciğer biyopsi patolojisinde otoimmün hepatit lehine tespit edilmiş olup, hastaların 23'ünde (%16) karaciğer biyopsi sonucu kronik hepatit ile uyumlu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalarımızın 3'ünde (%2,1) karaciğer biyopsi patolojisi kronik hepatit B ile birlikteliği şeklinde tespit edilmiştir. Bununla beraber 4 hastada (%2,8) kronik karaciğer hastalığı/siroz biyopsilere eşlik etmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastaların %96,4'ünde (n=135) tanı anında karaciğer biyopsisi yapılmış olup, verilen monoterapi veya kombine tedavi sonrası bu hastaların %7,8'ine (n=11) kontrol karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Kontrol karaciğer biyopsi sonucunda hastaların %63,6'sında (n=7) hepatosit hasarında gerileme ve histolojik aktivite indeksinde azalma tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki hastalara uygulanan tedavi, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzunda (50) belirtilen tedavi protokolüne

uygun olarak; monoterapi olarak kortikosteroid tedavisi, kombine tedavi olarak en sık kortikosteroid ve azatiyopurin kombine tedavisi, 2.sıklıkla da kortikosteroid, azatiyopurin ve ursodeoksikolik asit (UDCA) kombine tedavisi şeklindeydi. UDCA, her ne kadar kolestatik karaciğer hastalıklarında immünmodülatör etkileri nedeniyle önerilse de OİH hastalarında kullanıldığında da biyokimyasal parametreleri düzeltebildiğine dair çalışmalar mevcuttur (61).

Monoterapi alan 71 hastanın tanı anında 66'sında (%93) halsizlik, yorgunluk şikayeti mevcuttur. Kombine tedavi alan 69 hastanın 61 (%88,4) 'inde yine aynı şikayetler tanı anında mevcuttur. Yine monoterapi alan hastaların 12 hastada ateş şikayeti mevcutken, kombine tedavi alan 12 hastada aynı şekilde ateş şikayeti mevcuttur. Çalışmamızda monoterapi alan hastaların tanı anında 22'sinde (%31) bulantı, kusma mevcutken, kombine tedavi alanların 30'unda (%43,5) bulantı, kusma şikayeti mevcuttur. Monoterapi ve kombine tedavi alan hasta gruplarının monoterapi alanların klinik yanıtlarının 34'ünde (%47,9) remisyon, 24'ünde (%33,8) kısmi remisyon, 13'ünde (%18,3) klinik olarak yanıt alınamamış ve semptomlar gerilememiştir. Buna karşın kombine tedavi alan hastaların 33'ünde (%47,8) remisyon izlenmiş olup 25'inde (%36,2) kısmi olarak klinik yanıt alınmış, 11'inde (%15,9) klinik olarak yanıt alınamamıştır.

Yirmi sekiz hastanın incelendiği bir çalışmada; en az 24 aylık tedavi ile remisyonda olan hastalar incelenmiş ve tedavileri kesilerek ortalama 28 ay sonrasındaki değerlendirmeleri kaydedilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; 15 hastanın (%54) remisyonda kaldığı, 13 hastanın (%46) nüks ettiği saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda ise ilaçsız izlenen 66 hastanın 36' sının (%54) remisyonda kaldığı, 30 hastanın (%30) da nüks ettiği saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan 140 hastanın 71'i (%50,7) monoterapi, 69'u (%49,3) kombine tedavi almaktaydı. Hastaların labaratuvar bulguları tedavi alma durumlarına göre farklılık göstermemiştir. Hastaların monoterapi alanlarında 34'ünde (%47,9) biyokimyasal remisyon, 24'ünde (%33,8) kısmi biyokimyasal remisyon görülmekte iken, 13'ünde (%18,3) yanıt görülmemiştir. Bunun yanında kombine tedavi alan hastaların 33'ünde (%47,8) biyokimyasal remisyon, 25'inde (%36,2) biyokimyasal kısmi remisyon görülmüş olup, hastaların 11'inde (%15,9) yanıt alınamamıştır.

Otoimmün hepatit hastalarında şiddetli ilaç toksitesi hastaların %10-15'inde görülebilmekte olup, bu durum ilacın erken kesilmesini gerekebilmektedir. Bu grup hastalar özellikle monoterapi protokolünde steroid tedavisine sekonder tipik olarak; obezite, kozmetik değişiklikler, vertebral kompresyonla birlikte osteoporoz, kontrol edilemeyen diyabet veya peptik ülser gibi yan etkileri tolere edemezler. Hastaların yine kombine tedavi protokolü alanlarında özellikle azatiyopurin kullanan hastalarda kolestatik hepatit, pankreatit, döküntü, bulantı, kusma ve sitopeni görülebilir. Bu reaksiyonlar azatiyopurin 50 mg/gün alan hastaların %10'undan daha azında ortaya çıkar ve doz azaltılması veya ilaç kesilmesiyle genelde düzelir (1, 2, 83). Bizim çalışmamıza katılan monoterapi alan 71 hastanın 6'sında (%8,4) osteoporoz yan etkisi oluşması sebebiyle hastalarda kombine tedaviye geçilmiştir. Yine monoterapi alan hastalarımızın %4,2'sinde hipertansiyon oluşması sebebiyle kombine tedaviye geçilmiştir. Çalışmamıza katılan kombine tedavi alan 69 hastanın 6'sında (%8,6) azatiyopurine bağlı sitopeni gelişmiş olup, doz azaltılması yoluna başvurulmuştur.

Çalışmamıza katılan 140 hastanın gerek biyokimyasal yanıtsızlık, gerek klinik yanıtsızlık göz önüne alınarak yapılan değerlendirme sonucunda, monoterapi alan hastaların 32'sinde (%45,1) kombine tedavi alan hastaların 34'ünde (%49,3) tedavi değişimi yapılmıştır.

Monoterapi alan hastalarımızın 20'si (%62,5) klinik ve biyokimyasal remisyon sebebiyle ilaçsız izleme alınmış olup, 12'si (%37,5) kısmi biyokimyasal ve klinik yanıt sebebiyle ilaçlı izlemle takibe devam edilmiştir.

Buna karşın kombine tedavi alan hastaların 16'sı (%47,1) remisyon sebebiyle ilaçsız izleme alınmış olup, 18'i (%52,9) de kısmi klinik ve biyokimyasal yanıt sebebiyle ilaçlı izlemle takibe devam edilmiştir.

Çalışmamıza katılan 140 hastanın 66'sının (%47,1) tedavi değişimi belli sebeplerle olmuş olup, bunlardan kombine tedavi alan hastaların birinde gelişen herpes zoster enfeksiyonu sebebiyle, monoterapi alan hastaların birinde tedavi altındayken oluşan gebelik nedeniyle mevcut tedaviler değiştirilmiştir.

Buna karşılık çalışmamıza katılan monoterapi alan 16 hastanın (%32,7) tedavi yanıtı yetersizliği sebebiyle tedavi protokolleri değiştirilmiştir. Yine kombine tedavi alan 21 hasta da (%38,2) tedavi yanıtı yetersizliği ile mevcut tedavi gözden geçirilmiştir.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada OİH kronik hepatit etiyolojisinde viral hepatitlere göre daha az sıklıkla görülse de giderek arttığı ve kronik karaciğer hastalıkları içerisinde önemli ve ciddi anlamda bir yere sahip olduğu görülmektedir. OİH tanısının, klinisyenin şüphesi ile başlayıp; hastalık kliniği, kendine has serolojik belirteçleri ve uluslararası platformların belirlediği kriterlere dayandırılması gerektiği söylenebilir. OİH tanısı alan tüm hastalarda tedavinin hasta bazlı, monoterapi veya kombine tedavi seçiminin pek çok parametre göz önüne alınarak karar verildiği ve tedavi şekline göre hastadan hastaya değişen sonuçların gözlemlendiği, hasta tedavi uyumunun etkin bir role sahip olduğunu unutmamak gerekir. Bizim çalışmamız hasta tedavi-takip uyumu açısından değerlendirilirse 140 hastanın 3'ü (%2,1) mevcut tedavisini bırakmış olup, tedaviye uyumsuzluk göstermiştir. Ayrıca 5'i (%3,5) de hastaya gerekli bilgilendirmeler hekim tarafından yapılmasına rağmen karaciğer biyopsisi yapılmasını reddetmiştir.

Hastalarımızdan monoterapi alanların %47,9'unda (n=34) biyokimyasal remisyon, kombine tedavi alanların ise %47,8'inde (n=33) biyokimyasal remisyon sağlanmıştır. Monoterapi alıp remisyona giren hastaların %62,5'i (n=20) , kombine tedavi alanların %47,1'i (n=16) ilaçsız izleme alınmıştır. Aynı zamanda monoterapi alan hastaların %47,9'unda (n=34) klinik remisyon, kombine tedavi alanların %47,8'inde (n=33) klinik remisyon izlenmiştir. İki hasta grubunda da klinik ve biyokimyasal yanıt oranları eş zamanlı benzer görülmüştür. Çalışmamıza katılan hastalarda seçilen kombine veya monoterapi tedavisi protokolleri ile biyokimyasal ve klinik iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Yine bizim çalışmamıza katılan hastaların bütün biyokimyasal parametrelerinde tedavi ile anlamlı bir düşme görülmüştür. Yalnızca albumin değerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Çalışmamızda ANA pozitifliğinde tedavi sonrası anlamlı negatifleşme görülmüştür, aynı şekilde ASMA pozitifliğinde de tedavi sonrası anlamlı negatifleşme görülmüştür. Yine çalışmamıza katılan Anti LKM-1'i pozitif olan bütün hastaların Anti LKM-1'leri negatifleşmiştir. OİH hastalarında tanı tedavi ve takipte önemli bir yere sahip olan karaciğer biyopsisi, çalışmamıza katılan 140 hastanın %96,4'üne (n=135) tanı anında yapılmış olup, verilen monoterapi veya kombine tedavi sonrası bu hastaların %7,8'ine (n=11) kontrol karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Kontrol karaciğer biyopsi sonucunda

hastaların %63,6'sında (n=7) hepatosit hasarında gerileme ve histolojik aktivite indeksinde azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda OİH tanılı hastalarda verilen monoterapi ve kombine tedavinin etkinliği, tedavi yan etkileri, tedavi intoleransı açısından literatür ile benzer bulunmuş olup, erken teşhis konulması ve tedavinin erken başlaması ile hastalığın ilerlemesinin önlendiği görülmüştür.



5. KAYNAKLAR

1. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611–1629.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6): 2193–2213.
3. Palácios SA, Cançado EL. Bittencourt patients is not linked to tumor necrosis factor alpha polymorphisms at position -308. *J Hepatol* 2001 Autoimmune hepatitis in Brazilian 2002; 35(1): 24–28.
4. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registrybased cohort study. *J Hepatol* 2014; 60(3): 612–617.
5. Okten DK, Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, Dincer D, Besisik F. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Turk J Gastroenterol* 1998; 2: 113-115.
6. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 2051–2057.
7. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006; 45(4): 575–583.
8. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis–update 2015. *J Hepatol* 2015; 62(1): 100-111.
9. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1(1): 113-128.
10. Doherty DG. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2016; 66: 60-75.

11. Riaz A, Ilan N, Vlodavsky I, Li JP, Johansson S. Characterization of heparanase-induced phosphatidylinositol 3-kinase-AKT activation and its integrin dependence. *J Biol Chem* 2013; 288(17): 12366-12375.
12. Choi J, Selmi C, Leung PS, Kenny TP, Roskams T, Gershwin ME. Chemokine and chemokine receptors in autoimmunity: the case of primary biliary cholangitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(6): 661-672.
13. Scheu S, Ali S, Ruland C, Arolt V, Alferink J. The C-C Chemokines CCL17 and CCL22 and Their Receptor CCR4 in CNS Autoimmunity. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11): 2306-2310.
14. Mehrfeld C, Zenner S, Kornek M, Lukacs-Kornek V. The contribution of non-professional antigen-presenting cells to immunity and tolerance in the liver. *Front Immunol* 2018; 9: 635-637.
15. Donaldson PT. Genetics of autoimmune and viral liver diseases; understanding the issues. *J Hepatol* 2004; 41(2): 327–332.
16. Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, Farrant JM, Duthie A, Mieli-Vergani G, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994; 19(3): 609–615.
17. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(3): 208-213.
18. Whittingham S, Mathews JD, Schanfield MS, Tait BD, Mackay IR. Interaction of HLA and Gm in autoimmune chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1981; 43(1): 80–86.
19. Manabe K, Hibberd ML, Donaldson PT, Underhill JA, Doherty DG, Demaine AG, et al. T-cell receptor constant beta germline gene polymorphisms and susceptibility to autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 106(5): 1321-1325.
20. Krawitt EL, Kilby AE, Albertini RJ, Schanfield MS, Chastenay BF, Harper PC, et al. Immunogenetic studies of autoimmune chronic active hepatitis: HLA, immunoglobulin allotypes and autoantibodies. *Hepatology* 1987; 7(6): 1305-1310.

21. Torğutalp M. Otoimmün hepatit Hastalarında Serum ADA (adenozin deaminaz) düzeyi ve Karaciğer Histolojisi İle İlişkisinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı, 2015.
22. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S, Longhi MS, et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 868-882.
23. Cerit ET, Yurdaydın C. Otoimmün hepatit ve Varyantları. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 10: 246-256.
24. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver* 2001; 21(4): 225– 232.
25. McFarlane BM, Treichel U, Seki T, Krawitt EL, Alessi N, Stickel F, et al. Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107(3): 799-804.
26. Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, Granito A, Guidi M, Ferri S, et al. Evidence of a genetic basis for the different geographic occurrences of liver/kidney microsomal antibody type 1 in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007; 52(1):179-184.
27. Mehendiratta V, Mitroo P, Bombonati A, Navarro VJ, Rossi S, Rubin R, Herrine SK. Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(1): 98-103.
28. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57(3): 610–624.
29. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25(3): 541-547.
30. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 24(5): 1068– 1073.

31. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; 1(8528): 292–294.
32. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver Int* 2013; 33(2): 190–196.
33. Wies I, Brunner S, Henninger J. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355(9214): 1510–1515.
34. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 887- 913.
35. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997;105: 1502-1507.
36. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006 5; 354: 54-66.
37. Muratori P, Granito A, Quarneri C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009; 50(6): 1210-1218.
38. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005; 42: 53-62.
39. Michael A, Haneghan M. Autoimmune hepatitis: clinical manifestations and diagnosis. Sanjiv Chopra M, MACP, (editor). Up to date. Walters Cluver 2017.
40. Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL, Gershwin ME. Cellular and molecular mechanisms of autoimmune hepatitis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2018; 13. 247-292.
41. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5): 929–938.

42. Brown RM. Autoimmune hepatitis and chronic biliary tract disease in childhood. *Diagnostic Histopathology* 2015; 21(6): 232-238.
43. Miao Q, Bian Z, Tang R, Zhang H, Wang Q, Huang S, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48(2-3): 226-235.
44. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006; 59(3): 246–249.
45. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15(4): 572-577.
46. De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, Krawitt E, Wilcox R. Natural history of patients presenting with autoimmune hepatitis and coincident nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2016; 61(9): 2710-2720.
47. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34(4): 659-665.
48. Löhr HF, Schlaak JF, Gerken G, Fleischer B, Dienes HP, Büschenfelde KHM. Phenotypical analysis and cytokine release of liver-infiltrating and peripheral blood T lymphocytes from patients with chronic hepatitis of different etiology. *Liver International* 1994; 14(3): 161-166.
49. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6): 2193-2213.
50. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139(1): 58-72.
51. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis *J Hepatol* 2015; 63(4): 971-1004.
52. Hennes EM, Zeniya M, Czaja A, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1): 169-176.

53. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5): 929–938.
54. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 495-500.
55. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1(5): 431-435.
56. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55(4): 569-578.
57. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49(3): 1017-1044.
58. Danielsson Å, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1994; 8(6): 585-590.
59. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1198-1206.
60. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012; 47(5): 498–503.
61. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(23): 3232–3236.
62. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58(3): 529-534.
63. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, Karam V, Buckels J, O'grady JG, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplantation* 2010; 16(4): 461-469.

64. Duclos-Vallee J, Sebagh M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003; 52(6): 893-897.
65. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(5): 629-634.
66. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000; 31: 49-53.
67. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012; 47(5): 498-503.
68. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999; 57(1): 49-68.
69. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3292-3300.
70. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983; 3(5): 685-689.
71. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The metavir Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
72. Verma S, Gunuwan B, Mendler M. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(8): 1510-1516.
73. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WH. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterology* 1980; 78(3): 518-523.
74. Akbayır N. Otoimmün hepatit. *Maltepe Tıp Dergisi* 2003; 11(2): 55-67.

75. Bellomo-Brandao MA, Costa-Pinto EA, De Tommaso AM, Hessel G. Clinical and biochemical features of autoimmune hepatitis in 36 pediatric patients. *Arq Gastroenterol* 2006; 43: 45-49.
76. Van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(10): 1245-1254.
77. Kim BH, Choi HY, Ki M. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea 2017; 12(8): 122-128.
78. Schramm C, Kanzler S, Zum Büschenfelde KH. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1587-1591.
79. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110(3): 848-857.
80. Erdem AC. 2010-2017 Tarihleri Arasında Otoimmün hepatit Tanılı Erişkin Hastaların Retrospektif Olarak Epidemiyolojik Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2018.
81. Lim KN, Casanova RL, Boyer TD. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(12): 3390-3394.
82. Kil JS, Lee JH, Han AR. Long-term treatment outcomes for autoimmune hepatitis in Korea. *J Korean Med Sci* 2010; 25(1): 54-60.
83. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006 5; 354: 54-66.
84. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58(7): 326-343.
85. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmunity* 2013; 41: 126–139.
86. Boberg KM, Fausa O, Haaland T. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients

according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 1996; 23(3): 1369-1373.



6. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Bursa’da doğdum. İlköğrenimi, ortaöğrenim ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladım. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım ve 2015 yılında mezun oldum. Mecburi hizmet görevim için 2016 yılında Malatya/Arguvan TSM entegre acilde çalıştım. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.

