

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARINDA
İMMÜNOLOJİK DEĞERLENDİRME

Dr. Şefika Nur AYAR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2021



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARINDA
İMMÜNOLOJİK DEĞERLENDİRME

Dr. Şefika Nur AYAR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. H. Yasemin Balaban

ANKARA
2021

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Doç. Dr. H. Yasemin Balaban danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. şefika Nur AYAR

TEŞEKKÜR

Hem akademik hem diğer alanlardaki bilgi ve tecrübelerini büyük bir özveri ile aktaran, kendisi ile çalıştığım için çok şanslı olduğum değerli hocam Doç. Dr. Yasemin Balaban'a; immünolojinin renkli ve gizemli dünyasıyla tanışmamı sağlayan Prof. Dr. Deniz Çağdaş Ayvaz'a; özverili yardımları ve yol göstericiliği nedeniyle Uzm. Dr. Elif Soyak'a; verdiği destekler için Uzm. Dr. Cem Şimşek'e, iç hastalıkları eğitimini benim için daha güzel hale getiren tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma; her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili anne ve babama teşekkür ederim.

Dr. Şefika Nur Ayar

ANKARA, 2021

ÖZET

Ayar, ŞN. Otoimmün Karaciğer Hastalarında İmmünolojik Değerlendirme. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021. Amaç: Bu çalışmada otoimmün karaciğer hastalarının (OİKH) primer immün yetmezlik (PİY) açısından araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya dahil edilen OİKH'lı hastaların tanıları güncel rehberlere göre gözden geçirildi ve OİKH tanılarının revize edilmiş şekli değerlendirmeye tabi tutuldu. Hastalardan ayrıntılı immünolojik öykü alındı ve elektronik sistemdeki laboratuvar değerleri incelendi. PİY açısından hastalar immünoloji bölümü ile birlikte incelendi. İmmünoloji bölümünde hastalar tek tek değerlendirilerek gerekli görülen ileri incelemeler yapıldı. **Bulgular:** Poliklinikte takipli 90 OİKH hastasının (38 otoimmün hepatit (OİH), 29 primer biliyer kolanjit (PBK), 5 primer sklerozan kolanjit (PSK) ve 18 varyant sendromlar (VS)) tanıları yeniden değerlendirme sonrası 43 OİH, 32 PBK, 6 PSK ve 8 VS olarak değiştirildi ve 1 hastada OİKH dışlandı. Çalışmaya dahil edilen 89 hastanın 7'sinde ilk değerlendirmede PİY dışlanamadı ve hastaların PİY yönünden izlenmesi ve covid 19 pandemisinden sonra ileri tetkiklerinin yapılması planlandı. Değerlendirmesi tamamlanan 82 (39 OİH, 32 PBK, 4 PSK, 7 VS) hastanın 15 (%18)'inde PİY tespit edildi; 3 kombine immün yetmezlik (KİY), 4 yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), 4 parsiyel IgA (PIgA) eksikliği, 4 selektif IgM (SIgM) eksikliği saptandı. OİKH alt gruplarına göre PİY varlığına bakıldığında; OİH'li hastaların dördünde PIgA eksikliği, üçünde SIgM eksikliği, ikisinde YDİY olmak üzere toplamda 9 (9/39, %23)'unda; PBK'lı hastaların ikisinde KİY, birinde YDİY olmak üzere toplamda 3 (3/32, %9)'ünde; VS'lu hastaların birinde YDİY, birinde KİY olmak üzere toplamda 2 (2/7, %29)'sinde, PSK'lı hastaların birinde SIgM eksikliği olmak üzere toplamda 1 (1/4, %25)'inde PİY tespit edildi. PİY saptanan hastaların PİY saptanmayanlara göre daha sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği görüldü. PİY saptanan ve saptanmayan hastalarda OİKH tedavi yanıtı, eşlik eden otoimmünite veya malignite, ailede otoimmünite veya malignite varlığı, anne baba akrabalığı oranları yönünden anlamlı fark gözlenmedi. **Sonuç:** PİY'ler nadir hastalıklar olmakla birlikte OİKH'da PİY sıklığı genel topluma göre artmıştır. PİY'e sahip OİKH hastalarında tedavi yanıtı ve prognoza etkileri yönünden daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün karaciğer hastalıkları, otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, primer immün yetmezlikler.

ABSTRACT

Ayar, ŞN. Immunological Evaluation of Patients with Autoimmune Liver Diseases, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department, Ankara, 2021.

Objective: This study aimed to investigate primary immunodeficiency (PID) among patients with autoimmune liver disease (AILD). **Materials and Methods:** The diagnoses of the patients with AILD were reviewed according to the current guidelines, and these revised diagnoses for AILD were used for evaluation. A detailed immunological history was taken from the patients and laboratory values were obtained from electronic system records. All patients were screened for the PID together with immunologist. Those patients needing investigation for PID were referred to the immunology department, and were individually evaluated by further laboratory tests **Results:** There were 90 AILD patients who were followed up in the outpatient clinic (38 autoimmun hepatitis (AIH), 29 primary biliary cholangitis (PBC), 5 primary sclerosing cholangitis (PSC), and 18 variant syndromes (VS) were changed to 43 AIH, 32 PBC, 6 PSC, and 8 VS after re-evaluation, and AILD was excluded in 1 patient. In 7 of 89 patients included in this study, PID could not be excluded in the first evaluation, and it was planned to monitor them in terms of PID and complete evaluation after covid19 pandemic. Out of remaining 82 patients, 15 (18%) patients had diagnosis of PID; 3 combined immunodeficiency (CID), 4 common variable immunodeficiency (CVID), 4 partial IgA deficiency (PIgAD) and 4 selective IgM deficiency (SIgMD). PID was detected in 23% of AIH (9/39; 4 PIgAD, 3 SIgMD, 2 CVID); 9% of PBC (3/32; 2 CID, 1 CVID); 25% of PSC (1/4; 1 SIgMD), 29% of VS (2/7; 1 CID, 1 CVID) patients. It was observed that patients with PID had upper and lower respiratory tract infections more frequently than those without PID. No significant difference was observed in patients with and without PID in terms of treatment response, accompanying autoimmunity or malignancy, familial history for autoimmunity or malignancy, and parental consanguinity. **Conclusion:** Although PIDs are rare diseases, the frequency of PID was higher in AILD compared to the general population. Further researches with larger AILD patient groups are needed in order to evaluate prognostic impacts of PID on patients with AILD.

Key words: Autoimmune liver diseases, autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, primary immunodeficiency.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İMMÜNİTE VE İMMÜN SİSTEM	2
2.2. OTOİMMÜNİTE	3
2.3. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER	4
2.4. OTOİMMÜNİTE VE PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERİN BİRLİKTELİĞİ	7
2.4.1. <i>Epidemiyoloji</i>	7
2.4.2. <i>Primer İmmün Yetmezlik Zemininde Gelişen Otoimmünitenin Patofizyolojisi</i>	8
2.4.3. <i>Primer İmmün Yetmezlik Tanısında Otoimmünitenin Yeri</i>	10
2.4.4. <i>Primer İmmün Yetmezliklerde Otoimmünite Yönetimi</i>	10
2.5. KARACİĞER VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ: İMMÜNİTE VERSUS OTOİMMÜNİTE	11
2.6. OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARI	13
2.7. OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIĞI VE PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERİN BİRLİKTELİĞİ	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ, EVRENİ VE TARİHİ	19
3.2. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ.....	19
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	22
3.4. ETİK KURUL BİLGİSİ	23

4. BULGULAR	24
4.1. OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIĞI TANILARININ YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
4.2. OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARININ DEMOGRAFİK VERİLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	26
4.3. OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARININ BİYOKİMYASAL BULGULARI	31
4.4. OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARININ İMMÜNOLOJİK PARAMETRELERİ.....	33
4.5. OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARININ OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ.....	36
4.6. OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARININ PRİMER İMMÜN YETMEZLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLME SONUÇLARI	39
4.7. PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SAPTANAN VE SAPTANMAYAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	40
4.8. PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SAPTANAN VE SAPTANMAYAN HASTALARIN LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	43
4.9. KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİĞİ (KİY) OLAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	46
4.10. YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİĞİ OLAN (YDİY) HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	49
4.11. PARSİYEL IGA (PIGA) EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	52
4.12. SELEKTİF IGM (SIGM) EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	54
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	70
EK-1: OLGU RAPOR FORMU.....	82
EK-2: TURNİTİN MAKBUZU VE EKRAN GÖRÜNTÜSÜ	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

ALP: Alkalem fosfataz

ALPS: Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom

ALT: Alanin aminotransferaz

AMA: Anti mitokondriyal antikor

ANA: Anti-nükleer antikor

Anti-LC1: Karaciğer sitozol tip 1 antikor

Anti-LKM1: Karaciğer/böbrek mikrozomal antikor tip 1

Anti-LKM3: Karaciğer/böbrek mikrozomal antikor tip 3

Anti-SLA/LP: Çözünür karaciğer antikor/karaciğer pankreas antikorları

APECED: Otoimmün poliendokrinopati- kandidiyazis- ektodermal distrofi

AST: Aspartat aminotransferaz

C3: Kompleman-3

C4: Kompleman-4

CEREDIH: Fransız Ulusal Primer İmmün Yetmezlik Referans Merkezi

KİY: Kombine İmmün Yetmezlik

YDİY: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

ESID: Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği

GGT: Gamma-glutamil transferaz

HIGM: Hiper İmmunoglobulin-M sendromu

IgA: İmmunoglobulin-A

IgG: İmmunoglobulin-G

IgM: İmmunoglobulin-M

IPEX : İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı

IVIG: İntravenöz immünglobulin

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

KGH: Kronik Granümatöz Hastalık

MHC: Major Histokompatibilite Kompleks

MMF: Mikofenolat mofetil

MRKP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi

NK: Doğal öldürücü hücre

OİH: Otoimmün hepatit

OİKH: Otoimmün Karaciğer Hastalıkları

OKA: Obetikolik asit

VS: Varyant Sendromlar

pANCA: perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor

PBK: Primer Biliyer Kolanjit

PD-L1: Programlı Ölüm Liganti-1

PİgA eksikliği: Parsiyel İmmunglobulin A eksikliği

PIY: Primer İmmün Yetmezlik

PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

PTK: Perkütan transhepatik kolanjiopankreatografi

SİgM eksikliği: Selektif İmmunglobulin M eksikliği

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

SMA: Düz kas otoantikoru

STAT-1: Signal Transducer and Activator of Transcription-1

TCR: T hücre reseptörleri

Treg: T regülatuar hücre

UDKA: Ursodeoksikolik asit

USIDNET: Amerika Birleşik Devletleri İmmün Yetmezlik Bilgi Ağı

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

WAS: Wiskott–Aldrich Sendromu

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Karaciğer histolojisi ve karaciğer immünesinde rol alan hücreler. Racanelli ve Rehermann'dan uyarlanmıştır (43).	12
Şekil 4.1. Hastaların çalışmaya dâhil edilme ve dışlanma algoritması.	24
Şekil 4.2. Otoimmün karaciğer hastalarının ilk tanılarının ve yeniden değerlendirme sonrası tanılarının dağılımı.	25
Şekil 4.3 Otoimmün karaciğer hastalarında eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalıkların sistemlere göre dağılımları.....	29
Şekil 4.4. Saptanan primer immün yetmezlik tanılarının otoimmün karaciğer hastalık ve alt gruplarına göre dağılımı.....	40

TABLOLAR

Tablo 2.1. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin özellikleri	2
Tablo 2.2. Otoimmünite mekanizmaları	4
Tablo 2.3. Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	5
Tablo 2.4. Jeffrey Modell Kurumu'na göre PİYe yöneltmesi gereken 10 işaret.....	6
Tablo 2.5. Otoimmün karaciğer hastalıkların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.	14
Tablo2.5. Otoimmün karaciğer hastalıkların klinik özelliklerinin karşılaştırılması. (Devam)	15
Tablo 3.1. Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu (IAIHG) kriterleri (85)	21
Tablo 3.2. Primer biliyer kolanjit tanı kriterleri (54).....	22
Tablo 3.3. Primer sklerozan kolanjit tanı kriterleri (58).....	22
Tablo 4.1. Tanısı değişen hastalarda ilk tanıda karıştırıcı etken olduğu düşünülen özellikler.....	26
Tablo 4.2. Otoimmün karaciğer hastalarının alt gruplara göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.	28
Tablo 4.3. Otoimmün karaciğer hastalarında eşlik eden otoimmünite ve malignite varlığı ve aile öyküleri.	30
Tablo 4.4. Otoimmün karaciğer hastalarının enfeksiyon öyküleri.	31
Tablo 4.5. Otoimmün karaciğer hastalarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.	32
Tablo 4.6. Otoimmün karaciğer hastalıkları alt gruplarının tanı anındaki ve son kontroldeki tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması.	34
Tablo 4.7. Otoimmün karaciğer hastalıkları alt gruplarının tanı anındaki serum immünglobulin ve kompleman düzeyleri ile lenfosit alt gruplarının oranlarının karşılaştırılması.	37
Tablo 4.8. Otoimmün karaciğer hastalarının otoantikör ve viral seroloji parametrelerinin karşılaştırılması.	38
Tablo 4.9. PİY saptanan ve saptanmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.10. PİY saptanan ve saptanmayan hastaların enfeksiyon öykülerinin karşılaştırılması.	42
Tablo 4.11. PİY saptanan ve saptanmayan hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 4.12. PİY saptanan ve saptanmayan hastalarda sitopeni.....	44
Tablo 4.13. PİY saptanan ve saptanmayan hastaların immünolojik laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 4.14. PİY saptanan ve saptanmayan hastaların antikör pozitiflik oranlarının karşılaştırılması. ...	46
Tablo 4.15. Kombine immün yetmezliği (KİY) olan hastaların klinik özellikleri.	47
Tablo 4.16. KİY tanısı olan Hastaların OİKH tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri.....	48

Tablo 4.17. Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) olan hastaların klinik özellikleri.....	50
Tablo 4.18. Yaygın değişken immün yetmezliği (YDİY) olan hastaların oikh tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme bulguları.....	51
Tablo 4.19. Parsiyel IgA (PIgA) eksikliği olan hastaların klinik özellikleri.....	52
Tablo 4.20. Parsiyel IgA (PIgA) eksikliği olan hastaların OİKH tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri.....	53
Tablo 4.21. Selektif IgM (SIgM) Eksikliği Olan Hastaların Klinik Özellikleri.....	54
Tablo 4.22. Selektif IgM (SIgM) eksikliği olan hastaların oikh tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri.....	55



1. GİRİŞ

Primer immün yetmezlikler (PİY) bağışıklık sisteminin gelişim, işlev veya her ikisinde birde oluşan bozukluklar sonucu meydana gelen hastalıklardır (1). PİY önceleri yalnızca enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan bir hastalık grubu olarak değerlendirilirken, zamanla immün sistemin düzenlenmesindeki bozukluklar ile otoimmün, granülomatoz ve lenfoproliferatif hastalıklara da yatkınlık oluşturduğu anlaşılmıştır. PİY'de %26-35 oranında otoimmünite görülmektedir (2).

Otoimmün karaciğer hastalıkları (OİKH); otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit ve varyant sendromlardan oluşur. OİKH, PİY'e eşlik eden otoimmün hastalıklar içinde yer alır (3). Hem OİKH hem PİY nadir hastalıklardır. Bu nedenle OİKH ve PİY'in birlikteliğine dair bilgiler vaka bildirimleri ile sınırlıdır. OİKH hastalarındaki PİY sıklığı ise bilinmemektedir. OİKH'da tanı koyulurken otoantikolar ve immünglobulin düzeyleri gibi immünolojik parametrelerden yararlanılmakta, ancak PİY varlığında bu parametrelerin nasıl etkilendiği ve tanıda ne gibi zorluklar oluşturduğu bilinmemektedir. Ayrıca PİY varlığında OİKH tedavi yanıtı ve hastalık seyri ile ilgili yeterli veri yoktur.

Bu çalışmanın birincil hedefi OİKH'da PİY sıklığını belirlemek, ikincil hedefleri ise OİKH'da PİY varlığıyla ilişkili epidemiyolojik özellikleri tespit etmek, PİY'in OİKH tedavi yanıtı ve prognozu üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmünite ve İmmün Sistem

Bağışıklık sistemi (immün sistem), vücuda zararlı ve yabancı maddelere karşı savunma sağlayan karmaşık hücresel ve moleküler bir ağdır. Bağışıklık sisteminin elemanları doğal (*innate*) ve kazanılmış (*acquired, adaptive*) bağışıklık olarak iki ana gruba ayrılabilir, bu iki sistem birbiriyle yakın ilişki halindedir. Doğal bağışıklık sistemi patojenlere karşı ilk ve hızlı yanıtı oluştururken, kazanılmış bağışıklık sistemi bu patojenleri tanıma, hatırlama ve spesifik yanıt oluşturmayı sağlar. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinde yer alan hücreler, moleküller ve bu sistemlerin genel özellikleri Tablo 2.1.'de belirtilmiştir (4).

Tablo 2.1. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin özellikleri.

	Doğal bağışıklık	Kazanılmış bağışıklık
Hücreler	Makrofajlar Dendritik hücreler Nötrofiller Eozinofiller Bazofiller Mast hücreleri NK hücreleri	T lenfositler B lenfositler
Moleküller	Komplemanlar Sitokinler Glikoproteinler	İmmünglobulinler Sitokinler
Cevap süresi	Hızlı (dakikalar-saatler)	Yavaş (saatler-günler)
Cevap türü	Patojen gruplarına genel (Örneğin epitelyal bariyer, anti-bakteriyel cevap)	Patojene özel (Örneğin Anti-HBs oluşumu)
Hafıza	Yok (İmmün yanıt her karşılaşmada aynıdır.)	Var (Tekrarlanan antijen maruziyeti ile verilen yanıt geliştirilir)

Sağlıklı bireylerde bağışıklık sistemi patojenlere karşı savunma sağlarken, aynı zamanda vücudun kendisine ait ölü hücrelerin ve hücre kalıntılarının temizlenmesinde ve tümöral hücre oluşumunun engellenmesinde rol oynar. Bağışıklık sisteminin temel özelliklerinden biri de, bahsedilen görevleri yerine getirirken, vücudun kendi dokularına zarar vermemesini ve doku homeostazını korumasını sağlayan “immün tolerans”a sahip olmasıdır.

2.2. Otoimmünite

Lenfositlerin, vücudun kendi antijenlerine karşı immün tolerans kazanmasıdır. Immün tolerans iki yolla oluşur; lenfositlerin gelişimini tamamladığı primer immün organlarda (örneğin timus) kazanılan “merkezi tolerans”, daha önce vücudun etrafına yayılmış olan lenfositlerin hedef organda (örneğin intestin) kazandığı “periferik tolerans”. Merkezi tolerans, timusta self antijenlere karşı reaktivite gösteren T lenfositlerin apoptoza götürülerek silinmesi, kemik iliğinde ise otoreaktif B lenfositlerin temizlenmesi ya da reseptör değişikliğine giderek otoreaktif olma özelliğini kaybetmesi ile sağlanır. Periferik tolerans ise dendritik hücrelerin antijen sunumunu kontrol eden T regülatuar (T reg) hücreler ve ko-stimülatör yüzey molekülleri ile sağlanır (5).

Otoimmünite, bu immün tolerans mekanizmalarındaki bozukluklar sonucu vücudun kendi antijenlerine karşı T lenfosit veya antikor yanıtı oluşturmasıdır. Otoimmün hastalıklar, organizmanın kendi antijenlerine karşı geliştirdiği immünolojik reaksiyon sonucu oluşan doku hasarı ile ortaya çıkar. Otoinflamatuar hastalıklar ise doğal immün sistemin otoreaktivitesi ile gelişen, ancak kazanılmış immünitenin aktive edilmediği, dolayısıyla otoreaktif T ve B lenfositlerin ve otoantikörlerin oluşturmadığı hastalıklar olarak adlandırılır. Ailevi akdeniz ateşi otoinflamatuar hastalıklara örnektir (6).

Otoimmünitenin tetiklenmesinde etkili olan faktörler çeşitlidir ve bu konuda ileri sürülen bir çok mekanizma söz konusudur. Genel olarak çevresel faktörler, enfeksiyon, inflamasyon ve apoptotik cisimciklerin otoimmünitenin tetiğini çektiği, altta yatan

genetik faktörlerin otoimmünite oluşmasına zemin hazırladığı düşünülmektedir (7). Otoimmünite patogenezi halen tüm yönleriyle anlaşılmış değildir ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Hücrel ve moleküler düzeyde otoimmünite gelişmesine sebep olduğu düşünülen mekanizmalar Tablo 2.2.'de özetlenmiştir (8).

Tablo 2.2. Otoimmünite mekanizmaları.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Ekzojen <ol style="list-style-type: none"> a. Moleküler taklit (<i>mimicry</i>) b. Süperantijen stimülasyonu c. Mikrobiyal ve doku hasarı ilişkili adjuvant etki 2. Endojen <ol style="list-style-type: none"> a. Merkezi ve periferik tolerans kaybı b. Otoreaktif B ve T lenfositler c. Apoptotik defektler ve apoptotik materyal temizlenmesindeki defektler d. Sitokin dengesinde bozukluk e. İmmünregülasyonda değişimler
--

Otoimmün hastalıklar, hemen hemen tüm organları ve bazen birden çok sistemi tutabilen çok sayıda hastalığı içerir. Genel toplumdaki prevalans 3–5% civarındadır (9,10). Sık görülen otoimmün hastalıklar olduğu gibi daha nadir görülenler de vardır. Otoimmün hastalıklar otoimmün tiroidit ve otoimmün hemolitik anemi organa spesifik olabildiği gibi; sistemik lupus eritematozus, vaskülitler gibi sistemik de olabilir. Otoimmün bir hastalığın varlığı diğer otoimmün hastalıkların gelişimi için yatkınlık oluşturur. Nitekim otoimmün karaciğer hastalıkları organa spesifik otoimmün hastalıklar (11) olmalarına rağmen diğer organların otoimmün hastalıkları ile birliktelikleri sıktır.

2.3. Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler (PİY) doğal veya kazanılmış bağışıklık sistemlerindeki bir veya daha fazla bozukluğun neden olduğu, bağışıklık sisteminin gelişimini veya

fonksiyonunu etkileyerek enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artıran heterojen bir hastalık grubudur (1). Çeşitli ilaç ve hastalıklara bağlı gelişen sekonder immün bozuklukların aksine PİY, genetik bozukluklardan kaynaklanır. PİY etiyojisinde rol alan 350'den fazla gen tanımlanmıştır. PİY'in bazıları tek gen kalıtımı ile gösterirken bazıları poligeniktir. Selektif IgA eksikliği hariç, diğer tüm formları nadirdir ve yaklaşık 1:10 000 canlı doğumda görülür. Bununla birlikte, akraba evliliğinin fazla olduğu veya genetik olarak izole olmuş popülasyonlar arasında PİY daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir (12,13). Türkiye'de iki merkezli yapılan bir çalışmada tüm PİY formları için tahmini kümülatif prevalans 30,5:100 000 olarak belirtilmiştir (14). Konya'da yapılan bir çalışmada sadece ağır kombine immün yetmezliğin prevalansı 1:10000 olarak tespit edilmiştir (15).

Tablo 2.3. Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.

1. Kombine immün yetmezlikler (ör. Ağır kombine immün yetmezlik)
2. Sendromik özellikleriyle tanımlanan kombine immün yetmezlikler (ör. Wiskott-Aldrich sendromu)
3. Primer antikor eksiklikleri (ör. Bruton Tirozin Kinaz eksikliği)
4. İmmün disregülasyon hastalıkları (ör. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom)
5. Fagositer hücre hastalıkları (ör. Lökosit adezyon defektleri)
6. Doğal bağışıklık hastalıkları (ör. STAT-1 eksikliği)
7. Otoinflamatuvar hastalıklar (ör. Hiper IgD sendromu)
8. Kompleman eksiklikleri (ör C1q eksikliği)
9. Primer immün yetmezliklerin fenokopileri (ör. kazanılmış anjioödem)

STAT-1: signal transducer and activator of transcription-1

C1q: Kompleman 1q

PİY, 2015'te güncellenen bir sınıflandırmaya göre Tablo 2.3.'deki gibi dokuz başlık altında toplanmıştır (16). PİY'lerin bir çoğu çocukluk yaşlarında semptom verir ve tanı alır; ancak yaygın değişken immün yetmezlik (YDiY) gibi bazı hastalıkların belirtileri daha geç yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Bazen de PİY'in heterojen semptomlarla ortaya çıkması nedeniyle tanı gecikmeler yaşanabilir.

Jeffrey Modell Kuruluşu tarafından çocuklar ve yetişkinler için PİY'den şüphelenilmesi gereken 10 bulgu tanımlanmıştır (Tablo 2.4) (17). Karşılaşılan çevresel faktörler, beslenme, epigenetik faktörlerin etkisi ile aynı genetik defekti taşıyan bireylerde bile PİY'in klinik bulguları ve bu bulguların ortaya çıkma yaşı değişken olabilmektedir. Sonuçta PİY hastalıklarında benzer klinik tablolar farklı genetik defektlerle ortaya çıkabildiği gibi, aynı genetik defekt farklı klinik tablolara da karşımıza çıkabilmektedir.

Tablo 2.4. Jeffrey Modell Kurumu'na göre PİYe yöneltmesi gereken 10 işaret.

	Çocuklar için	Yetişkinler için
1	1 yılda 4 veya daha fazla yeni kulak enfeksiyonu	1 yılda 2 veya daha fazla yeni kulak enfeksiyonu
2	1 yılda 2 veya daha fazla ciddi sinüs enfeksiyonu	1 yılda 2 veya daha fazla yeni sinüs enfeksiyonu (alerji olmayacak)
3	2 veya daha fazla ay antibiyotik kullanımına rağmen yetersiz sonuç	Enfeksiyonları tedavisi için tekrarlayan intravenöz antibiyotik gereksinimi
4	1 yılda 4 veya daha fazla pnömoni	1 yıldan fazla süredir her yıl en az 1 pnömoni
5	İnfanntın kilo alamaması veya gelişme geriliği	Kilo kaybı ile birlikte kronik ishal
6	Tekrarlayan derin cilt veya iç organ abseleri	Tekrarlayan derin cilt veya iç organ abseleri
7	Dirençli pamukçuk veya ciltte fungal enfeksiyon	Deri veya diğer bölgelerde dirençli pamukçuk ve fungal enfeksiyon
8	Enfeksiyon tedavisi için intravenöz antibiyotik gerekliliği	Tekrarlayan viral enfeksiyonlar (Soğuk algınlığı, uçuk, siğiller, kondilom)
9	Septisemi dahil 2 veya daha fazla derin yerleşimli enfeksiyon	Normalde zararsız olan tüberküloz benzeri bakterilerden kaynaklanan enfeksiyon
10	Ailede primer immün yetmezlik olması	Ailede primer immün yetmezlik olması

PiY'in çeşidine göre tedavi yöntemi değişmekle birlikte; antibakteriyel, antifungal, antiviral profilaksiler, intravenöz veya subkutan immünglobulin, immünsupresif veya immünmodulatör ilaçlar, hematopoetik kök hücre nakli seçenekler arasındadır. PiY ile ilgili klinik ve moleküler çalışmalar arttıkça hastalıkların patogenezi daha iyi anlaşılmaktadır. Bu hastalardaki risklerin sadece bakteri, virüs ve fırsatçı mikroorganizma enfeksiyonlarına karşı duyarlılıkla sınırlı kalmadığı, otoimmünite, malignite, lenfoid proliferasyon, atopi ve granülomatöz süreçlerin de PiY'e eşlik ettiği ortaya çıkmakta ve güncel yayınlarda vurgulanmaktadır (15–17).

2.4. Otoimmünite ve Primer İmmün Yetmezliklerin Birlikteliği

Otoimmünite ve PiY basit bir yaklaşım ile immün sistemin sırasıyla "aşırı" ve "yetersiz" çalışması, dolayısıyla birbirinin tam tersi durumlar olarak düşünülebilir. Ancak her iki hastalık grubu için oluşan bilgi birikimi ve tecrübe ile bu basit ayırım ortadan kalkmış; her iki durumda da immün sistemin "düzenlenme bozukluğu (*disregülasyon*)" olduğu ortaya çıkarılmıştır. Otoimmünite ve PiY birlikteliği artık iyi bilinen bir antitedir (2,3,21–24).

2.4.1. Epidemiyoloji

Fransız Ulusal Primer İmmün Yetmezlik Referans Merkezi (CEREDIH) 2017 yılı analizi, PiY hastalarının %26,2'sinde yaşamları boyunca bir veya daha fazla otoimmün veya inflamatuvar semptomun gözlendiğini göstermiştir (25). New York'tan 473 YDiY hastasının 40 yıl takip edildiği bir kohort çalışmasında hastaların %28,6'sında otoimmünite gelişmiştir (26). Amerika Birleşik Devletleri İmmün Yetmezlik Bilgi Ağı (USIDNET) tarafından yapılan bir çalışmada ise toplam 990 hastanın 351 (%35,5)'inde otoimmün bir durum saptanmıştır (27). Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (ESID)'nin veritabanı kullanılarak 2212 YDiY'li hastanın incelendiği bir çalışmada ise hastaların %29'unda otoimmünite eşlik ettiği saptanmıştır (28).

Türkiye’de immün yetmezlikli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar literatürle uyumlu şekilde genellikle pediatrik yaş grubundadır ve immün yetmezlikler içinde antikor eksiklikleri ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde yapılan PİY’li 1435 hastanın dahil edildiği iki merkezli bir prevalans çalışmasında %2,2 oranında otoimmünite bildirilmiştir (14). Bu çalışmaya göre otoimmün hastalıklarla en sık birliktelik gösteren immün yetmezlik tipi YDİY’dir ve eşlik eden en sık otoimmün hastalıklar içinde vaskülitler, otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeni yer almaktadır. Yine Türkiye’de yapılan 78 hastanın, retrospektif olarak PİY’in otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar ile birlikteliğinin incelendiği başka bir çalışmada X’e bağlı agamaglobulinemisi olan bir vakada juvenil romatoid artrit ve homozigot Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) mutasyonu olduğu ve YDİY tanısı olan bir vakada ise AAA birlikteliği saptanmıştır (29).

Otoimmünite hemen her çeşit PİY sendromuna eşlik edebilmekle birlikte en çok T hücreleri ile ilişkili hastalıklar ve YDİY ile ilişkili bulunmuştur(25). Otoimmün hastalıklar, PİY’de ilk bulgu olarak ortaya çıkabildiği gibi hastalık seyri boyunca da görülebilmektedir. Fischer ve arkadaşlarının Fransa’da yaptığı ulusal veri tabanlı bir çalışmada PİY’li hastaların yaşam boyu otoimmünite geliştirme kümülatif insidans grafiği 8-10 yaştan sonra neredeyse doğrusal olarak artmış ve 50 yaşına kadar hastaların %40’ında otoimmünite geliştirmiştir. En sık eşlik eden otoimmün hastalar sitopeni, gastrointestinal, deri, romatolojik ve endokrin hastalıklar olduğu görülmüştür. Bu çalışmada PİY ve otoimmünite birlikteliği yönünden kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Diğer yandan otoimmün/otoinflamatuvar bulguların görüldüğü PİY’li hastaların diğerlerine oranla sağkalım süreleri kısalmıştır (25).

2.4.2. Primer İmmün Yetmezlik Zemininde Gelişen Otoimmünitenin Patofizyolojisi

Bir kişide birden fazla otoimmün hastalığın bulunması (çoklu otoimmünite) veya bir ailenin farklı bireylerinde farklı otoimmün hastalıkların bulunması (ailesel otoimmünite) gözlemlerinden hareketle farklı otoimmün hastalıkların ortak

fizyopatolojik mekanizmalar ve genetik faktörlere, dolayısıyla ortak bir kökene sahip oldukları düşünülmektedir (30). Benzer şekilde PİY-otoimmün hastalık birlikteliğinin sık görülmesi ve PİY'e sahip bireylerin ailelerinde otoimmünite görülme sıklığının artmış olmasına dayanılarak, PİY ve otoimmün hastalıklar için de ortak genetik ve patofizyolojik mekanizmaların bulunduğu savunulmaktadır (2). PİY ve otoimmünite birlikteliğini açıklamak üzere birden çok teori öne sürülmüştür.

PİY'de otoimmünite görülmesine yol açan sebeplerden en önde geleni immün toleransın kaybolmasıdır. Otoimmün poliendokrinopati- kandidiyazis- ektodermal distrofi (APECED) ve DiGeorge sendromlarında T hücre gelişimi ve fonksiyonları bozularak "merkezi tolerans kaybı" olmakta ve gelişen otoreaktif T hücreler otoimmüniteyi tetiklemektedir (31). IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı) sendromu, Hiper İmmunoglobulin-M (HİGM) sendromu, YDİY'de ise "periferik tolerans kaybı" görülmekte ve otoimmünitenin ortaya çıkmasında otoreaktif B hücreleri rol almaktadır (32–34). PİY'de sinyal yollarında bozukluk ile de otoimmünite ortaya çıkabilir ve buna en iyi örneklerden biri Wiskott–Aldrich Sendromu (WAS)'dur. WAS'ta T hücre reseptörlerinden (TCR) hücre iskeletine sinyal göndermede anahtar role sahip düzenleyici bir protein olan WASp'nin kaybı Treg lenfositlerin sayı ve işlevinde bozulmaya neden olur ve bu da otoimmüniteyi tetikler (35). Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS) ve bazı kombine immün yetmezliklerde otoreaktif lenfositlerin apoptozisle temizlenememesi sonucunda otoimmünite gelişebilmektedir (36). Antijen temizlenmesinde bozukluk ve antijene maruziyetin artması ile otoimmünitenin geliştiği düşünülen PİY'e örnek olarak parsiyel IgA (PIgA) eksikliği ve kompleman bozuklukları verilebilir (37,38). X'e bağlı kronik granülomatoz hastalık taşıyıcısı olan kadınlarda 1/3 oranında SLE görülmekte ve patogenezinde hücrel atıklara karşı anormal immün yanıtın oluşması suçlanmaktadır (39).

Burada iyi bilinen birkaç örnek verilmiş olmakla birlikte, PİY ve otoimmün hastalıkların çeşitliliği göz önüne alındığında, her bir PİY-otoimmünite birlikteliğinde bir ya da birden fazla yolağın etkili olduğu söylenebilir.

2.4.3. Primer İmmün Yetmezlik Tanısında Otoimmünitenin Yeri

Otoimmünite, PİY'lerin seyri boyunca ortaya çıkabildiği gibi ilk veya en belirgin bulgusu da olabilir (40). Aynı zamanda PİY'li bireylerde birden fazla otoimmün hastalık görülebildiği gibi, ailede otoimmünite olması da PİY açısından anlamlı olabilir. Son yıllara Jeffrey Modell Kuruluşu tarafından tanımlanan ve PİY'den şüphelenilmesi gereken 10 bulguya ek olarak, otoimmünitenin de PİY açısından uyarıcı bulgulardan sayılması gerektiği belirtilmektedir (2). Bir yanda da PİY hastalarındaki hipogammaglobulinemik durum ve hücresel eksiklik, seroloji testler ve biyopsi sonuçlarını etkileyerek otoimmün hastalıklar için tanısal güçlükler oluşturmaktadır. Bu nedenle PİY hastalarında tanısal testlerin yorumlanmasının çok dikkatli yapılması ve normalde önemsenmeyen zayıf otoantikor pozitifliklerinin bile dikkate alınması gerekmektedir (41).

2.4.4. Primer İmmün Yetmezliklerde Otoimmünite Yönetimi

PİY'lerde görülen otoimmünite durumları da tıpkı otoimmün hastalıkların tek başına görüldüğü durumlar gibi klasik olarak immün supresifler ile tedavi edilmektedir. Her ne kadar PİY hastalarına immün supresif vermek çelişkili bir durum gibi görünse de PİY-otoimmünite birlikteliğine zemin hazırlayan "immün disregülasyon" kontrolü için bu gerekmektedir. Diğer yandan ise otoimmünitenin kontrolü için verilen immünsupresif tedavi, PİY nedeniyle zaten var olan enfeksiyona yatkınlığın daha da artmasına neden olmaktadır. Ayrıca otoimmün hastalık tedavisine yanıtın PİY olmayan hastalara göre genellikle daha zayıf olması da tedavinin yönetimini güçleştirmektedir.

PİY'in bir komplikasyonu olarak şiddetli ve tedaviye dirençli otoimmünite semptomlarının olması durumunda her iki hastalığın da tedavisi için hematopoetik kök hücre nakli yapılabilmektedir (41). Çünkü ideal tedavi stratejisi, sadece otoimmüniteyi

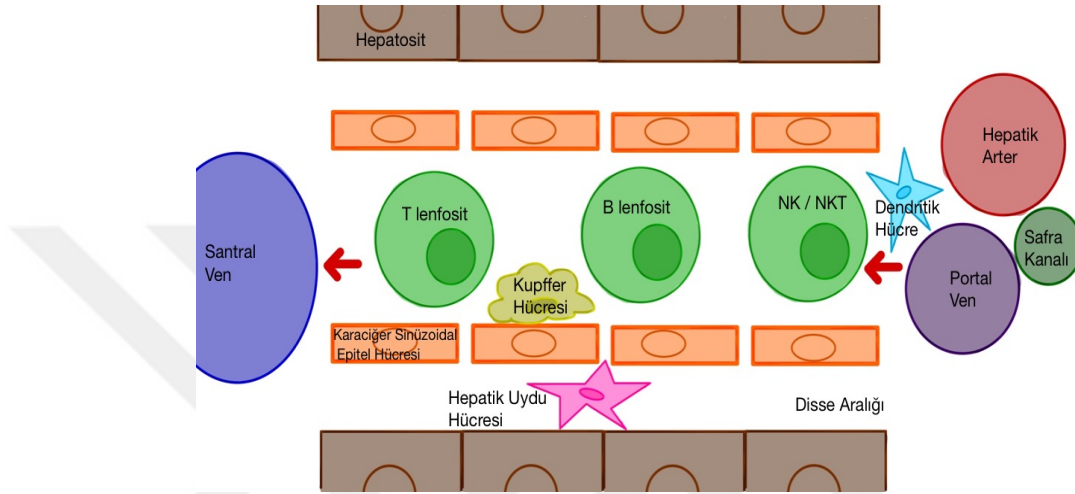
değil aynı zamanda bağışıklık sisteminde değişikliğe yol açan genetik ve/veya moleküler mekanizmaları da düzeltmeyi hedeflemelidir (2). Otoimmün hastalığı ve immün yetmezliği birlikte ortaya çıkararak genetik ve patolojik mekanizmalarla ilgili bilgiler arttıkça, immün yetmezliği ve otoimmüniteyi aynı anda tedavi edebilen daha kişiselleştirilmiş moleküler tedaviler için yeni yollar açılmaktadır. Ayrıca otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ilaçların immün sistem üzerine etkisi ve fırsatçı enfeksiyon riskinin artması gibi olumsuz etkileri, bu iki hastalık grubu arasındaki ilişkiler açığa çıktıkça daha iyi anlaşılacaktır.

2.5. Karaciğer ve Bağışıklık Sistemi: İmmünite versus Otoimmünite

Karaciğer, hepatik arter ve portal ven ile olan ikili arteriyel kanlanması nedeniyle vücuttaki iki dolaşım sisteminin (caval ve portal sistemler) kavşak noktasındadır. Hem sistemik hem de mesenterik dolaşımdan gelen tüm antijenik yapıların (toksinler, ilaçlar, mikroorganizmalar, karsinojenik antijenler, vb.) süzülerek temizlendiği organ olması nedeniyle karaciğer immünolojik olarak son derece aktif bir organdır. Ayrıca kemik iliğinin fonksiyonlarının azaldığı durumlarda (miyelodisplastik sendrom, orak hücreli anemi, vb.), ekstra-medüller hematopoezin gerçekleştiği ana organlardan birisi karaciğerdir.

Karaciğer, immün sistemin bir organı olarak kabul edilir. Karaciğerin immünolojik bir organ olma işlevi kendine has mikroanatomi, taşıdığı lenfoid ve non-lenfoid hücre repertuarı sayesinde gerçekleşir. Ayrıca karaciğer parankimindeki hücrelerin tamamı "karaciğer immün sisteminin" bir parçasıdır (42). Karaciğerde immünolojik işlevi olan parankim dışı hücreler (karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, hepatik uydu hücreleri (diğer adıyla ito hücreleri), Kupffer hücreleri, nötrofiller, mononükleer, T ve B lenfositler, NK ve NKT hücreleri) bulunduğu gibi, karaciğer dokusunun çoğunluğunu (%60-80) oluşturan parankimal hücreler (hepatositler, kolanjiyositler) de immünolojik işlevlere sahiptir. Karaciğer sinüzoidlerinin delikli yapısı sayesinde antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler ve karaciğere yerleşik doku makrofajları olan Kupffer hücreleri ile

kandaki immün hücreler ve antijenler, Disse alanındaki karaciğer uydu hücreler kolaylıkla etkileşebilirler (43) (bkz. Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Karaciğer histolojisi ve karaciğer immünitesinde rol alan hücreler. Racanelli ve Rehermann'dan uyarlanmıştır (43).

Karaciğer immünolojik bir organ olmasının yanı sıra "immün toleran" bir organdır. Karaciğere, her iki dolaşım sisteminden, dakikada yaklaşık 1,5 L kan gelir. Bu kanın içeriğinde patojenik antijenlerin yanısıra diyetdeki antijenler, bağırsak mikrobiyota ürünleri ve otoantijenler gibi zararsız maddeler de bulunmaktadır. Bu nedenle karaciğerde gereksiz immün yanıtları engelleyen gelişmiş "immün tolerans mekanizmalarına" da sahiptir. Karaciğerin immüntoleran etkisinin ilk olarak tanımlanması, karaciğer nakili yapılan hastalarında allogreft MHC (major histokompatibilite kompleks) uyuşmazlığına rağmen immünsupresyon olmaksızın rejeksiyon gelişmediğinin (44) ve kombine nakillerde (aynı vericiden karaciğer ile birlikte başka organlar nakledilmesi) karaciğer dışı allogreftlerin kabul edilmesinin kolaylaştığının (45) gözlemlenmesiyle olmuştur. Bunun da ötesinde, normal fizyolojisi içinde karaciğerin maruz kaldığı antijenik çeşitliliğe bakılarak karaciğerin, ön planda "immün reaktif" değil "immün tolerojen" bir organ olduğu kabul edilmektedir (46).

Karaciğerin diğer organlara göre daha immün toleran olmasını sağlayan, karaciğerdeki immün hücrelerin kendilerine has mekanizmalara sahip olmasıdır. İmmün toleransın sağlanmasındaki kilit faktör, T regülatuar (CD4+25+ T lenfosit, Treg) hücrelerin diğer lenfositler üzerinde anti-inflamatuar etkileridir. Karaciğer dokusunda bulunan özel bir lenfosit olan $\gamma\delta$ -T lenfositler bir yandan bakteri ve tümörlere karşı sitotoksik etki gösterirken, bir yandan da anti-inflamatuar sitokinlerin salınmasını sağlayarak hepatik inflamasyon ve fibrozisin sınırlanmasında görev alırlar. Antijen sunucu olan dendritik hücreler ise diğer dokularda olduğunun aksine MHC ve kostimulatör molekülleri (CD40, CD80, CD86) düşük düzeyde ifade eden "olgunlaşmamış" fenotip sergilerler. Dendritik hücrelerin, Th1'i aktive eden sitokinlerden ziyade Th2'yi aktive ederek IL-10'u salgılaması ve Treg hücrelerinin oluşmasını sağlaması da immün toleransa katkıda bulunmaktadır. Hepatosit ve uydu hücrelerinde ise inflamasyona yanıt olarak programed programlı ölüm ligantı-1 (PD-L1) up-regülasyonu gerçekleşmekte ve böylece inflamasyon baskılanmaktadır (47–50).

Bu kadar farklı immün toleran mekanizmaların ön planda olduğu bir organ olan karaciğerde "otoimmünitenin" de görülebilmesi ilgi çekicidir. İmmün toleranstaki bozukluklara bağlı olarak karaciğerde otoimmünitenin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.6. Otoimmün Karaciğer Hastalıkları

Otoimmün karaciğer hastalıkları (OİKH); otoimmün hepatit (OİH), primer biliyer kolanjit (PBK), primer sklerozan kolanjit (PSK) ve varyant sendromlar (VS; OİH'e eşlik eden PBK veya PSK) içeren bir grup hastalıktır. OİKH etiyolojilerinde genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol oynadığı ve her biri kendi içinde heterojenik gösteren hastalıklardır. Hepsi karaciğeri etkilemekle birlikte otoimmün hasarın odağı, inflamasyonun paterni, ortaya çıkan klinik bulgular ve tedavi seçenekleri değişmektedir. OİH, PBK ve PSK hastalıklarının genel özellikleri Tablo 2.5'te özetlenmiştir (51–58).

Tablo 2.5. Otoimmün karaciğer hastalıklarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	OİH	PBK	PSK
100 000'de:			
• İnsidans	0,67-2	1-2	0-1,3
• Prevelans	4-42,9	0,3-40	0-16,2
K:E	4-5:1	8-9:1	1:2
En sık tanı yaşı (yıl)	1-30 ve 40-60	50	40
Hedef parankim hücresi	Hepatosit	Kolanjiyositler	Kolanjiyositler
Klinik başlangıç	Asemptomatik Akut hepatit Fulminan hepatit Kronik hepatit Siroz	Asemptomatik Kronik hepatit Siroz	Asemptomatik Kronik hepatit Siroz
Oto-antikolarlar	ANA SMA Anti-LKM1 Anti-LKM3 Anti-SLA/LP Anti-LC1	AMA	Spesifik otoantikorları yoktur. p-ANCA pozitif olabilir
İmmünglobulin düzeyleri	IgG yüksek	IgM yüksek	Genellikle değişmez IgG4 yükselebilir
Histolojik bulgu	İnterface hepatit (arayüz hepatiti)	Küçük, interlobüler ve septal safra kanallarında florid kanal lezyonları	Konsantrik ve obliteratif fibrozis ve multifokal safra kanalı darlığı
En sık eşlik eden otoimmün hastalıklar	Otoimmün Tiroidit Tip 1 diyabet Vitiligo	Sjögren hastalığı Otoimmün tiroidit	Ülseratif kolit
İlk basamak tedavi	Kortikosteroidler ve Azatiyoprin	Ursodeoksikolik asit	Endoskopik tedaviler

Tablo2.6. Otoimmün karaciğer hastalıklarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması. (Devam)

	OİH	PBK	PSK
Dirençli olgularda tedavi seçenekleri	Mikofenolat mofetil Kalsinörin inhibitörleri İnflksimab Metotreksat Siklofosamid Karaciğer nakli	Obetikolik asit Fibratlar Budenozyd Karaciğer nakli	Ursodeoksikolik asit Karaciğer nakli
Prognoz Sağkalım	10 yıllık sağkalım %91	Aseptomatiklerde 10 yıllık sağkalım %50-70 Semptomatiklerde median sağkalım 5-8 yıl	18 yıllık sağkalım dominant darlığı olanlarda %25, olmayanlarda %75
Kanser riski	1,9/1000 En sık hepatoselüler kanser	3,9/1000 En sık hepatoselüler kanser	40/100 En sık kolanjiokarsinoma ve kolorektal kanser
Karaciğer nakli sonrası nüks	%22-40	% 42	%20

ANA, anti-nükleer antikor; SMA, düz kas otoantikoru; Anti-LKM1, Anti-LKM3; karaciğer/böbrek mikrozomal antikor tip 1 ve 3; Anti-SLA/LP, çözümlü karaciğer antijeni/karaciğer pankreas antikorları; Anti-LC1, karaciğer sitozol tip 1 antijeni.

VS, OİH ile birlikte PBK veya PSK'dan birinin bulgularının eşlik etmesi durumudur. OİH-PBK varyantının tanı kriterleri tartışmalı olmakla birlikte Paris kriterleri (59) kullanılarak yapılan çalışmalarda OİH hastalarındaki sıklığı %2,1-19 aralığında değişmektedir. OİH-PSK varyantı genellikle çocuklar ve genç yetişkinlerde görülür. PSK hastaların %7-14'ünün OİH'lerle örtüşen özelliklere sahip olduğu bildirilmekle birlikte çocukluk yaşta OİH tanısı alanların yaklaşık yarısında PSK bulguları da olduğu gösterilmiştir. OİH-PSK varyantı için tanı kriterleri ve tedavi algoritmaları standart değildir ve tecrübeye dayanır. Ayrıca VS hastalarının yönetiminde klinikler arasında farklı yaklaşımlar söz konusudur (60,61).

OİKH'nın oluşmasına yol açan immün tolerans bozuklukları henüz tüm yönleriyle aydınlatılamamıştır. PBK'da kan dolaşımındaki AMA, safra kanal epitel hücrelerinde

(kolanjiositlerde) apoptozis oluşturur. Diğer epitel hücrelerdekinin aksine kolanjiyositler, glutasyonlanmadığı için antijenik özelliği olan pirüvat dehidrojenaz kompleksinin E2 alt birimi ile AMA birleşerek makrofajları uyarır. Doğal bağışıklık sisteminin tetiklenmesi ile başlayan bu süreç, T ve B hücre yanıtları ile devam eder ve safra epitelini hedef alan otoimmünite gelişir (62,63). PBK'da görülen immün tolerans kaybı karaciğer doku makrofajlarının (Kupffer hücreleri) uyarılması ile başlarken, OİH'te Treg ile ilgili bozuklukların ön planda olduğu bilinmektedir (64). OİH'te Treg (CD4+ CD25+ T hücreler) sayısının ve çoğalma kapasitesinin azalmış olduğu bilinmektedir. Treg'lerdeki defektin sebep olduğu immün disregülasyon nedeniyle otoantikorların geliştiği düşünülmektedir (65). PSK patogenezi ile ilgili bilgiler daha kısıtlıdır. Her ne kadar diğer otoimmün hastalıkların aksine PSK, erkeklerde daha sık görülmekte ve tanısız bir otoantikorlar pozitifliği bulunmasa da bugün için PSK da OİKH arasında sınıflanmaktadır. PSK hastalarında görülen orta-büyük çaplı safra kanallarındaki inflamasyonun oluşmasında, bağırsak bakterilerinin ve bakteri ürünlerinin rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Diğer OİKH'na benzer mekanizmaların PBK'da da etkili olabileceği öne sürülmektedir (66).

2.7. Otoimmün Karaciğer Hastalığı ve Primer İmmün Yetmezliklerin Birlikteliği

PİY'lerde birlikte OİKH görülebilmekle birlikte her iki grup hastalığın da nadir olması sebebiyle prevelans belirtmek zordur. Bu konudaki bilgiler çoğunlukla olgu bildirimlerinden ve PİY hastalarından oluşan vaka serilerinden edinilmektedir.

OİKH'na eşlik ettiği en iyi bilinen PİY tipi YDİY'dir ve tüm OİKH türlerine eşlik edebilir (67,68). Birleşmiş Milletler İmmün Yetmezlik Ağı (USIDNET)'nin yayınladığı bir raporda 990 YDİY hastasının 16'sında (%1,6) OİH tespit edilmiştir (69). New York'ta bir merkezde 1973 ve 1986 yılları arasında takip edilen 248 YDİY'li hastanın 3'ünde PBK tespit edilmiştir; hastalardan biri karaciğere bağlı, diğer ikisi karaciğer dışı nedenlerden kaybedilmiştir. Aynı çalışmada 3 hastada kesin tanı konmamakla birlikte OİH düşünülmüş ve bu üç hasta da karaciğer yetmezliği nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu çalışmada OİKH

gelişenlerin yaşam süreleri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır (70). Aynı merkezde 2010 yılına kadar takip uzatıldığında (1973-2010) 473 YDİY'li hastanın 40 yıllık verilerinde 3 hastada PBK görüldüğü belirtilmiş olup, yeni PBK vakası eklenmemiş gibi gözükmektedir. Tüm YDİY'lerde toplamda %9,1 oranında karaciğer hastalığı görülmüştür. Bunların içinden viral ve granülamatöz hepatit hastaları çıkarıldığında, YDİY hastalarının %2,8'inde sebebi bilinmeyen hepatit ve idiyopatik karaciğer hastalığı geliştiği belirtilmiştir. Bu seride kesin tanı konmuş OİH veya PSK olmamakla birlikte, sebebi bilinmeyen veya idiyopatik olarak sınıflandırılan bazı vakaların da OİKH olma ihtimali bulunmaktadır. Ayrıca bazal IgM düzeyinin yüksek ve B hücre sayısının azalmış olmasının hepatit açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir (26). YDİY ve granülamatöz hastalıkların birlikte görüldüğü hastaların raporlandığı serilerde bazı hastalarda PBK'nın da eşlik ettiği görülmüştür (71,72). YDİY'li bireylerde PSK bildirimleri de mevcuttur (73).

Parsiyel IgA (PIgA) eksikliğinde %0,79 ila %5 aralığında OİH eşlik etmektedir (74). 52 pediyatrik OİH hastasından oluşan bir seride %2,31 oranında PIgA eksikliği tespit edilmiştir. Bu seride PIgA eksikliği sıklığının, LKM-1 otoantikoru pozitif olan hastalarda (%45), ANA ve SMA pozitif hastalardan (%9) anlamlı şekilde daha fazla olduğu dikkat çekmiştir (75). Başka bir çalışmada LKM-1 otoantikoru pozitif 62 hastanın %4,6'sında IgA düzeyleri saptanamayacak kadar düşükken %29'unda PIgA eksikliği (1,2 g/L veya altında) saptanmıştır (76). PIgA eksikliği olan 126 hastanın otoimmünite yönünde değerlendirildiği bir yayında 1 (%0,79) hastada PSK varlığı bildirilmiştir.

Otoimmünitenin baskınlığı ile karakterize bir PİY olan APECED sendromunda %43'e varan oranda OİH görülebilmektedir (77). MHC II bozukluklarında karaciğerde hepatositlere ve kolanjiyositlere karşı otoimmünite gelişebilmektedir (78). STAT-1 fonksiyon kazanımı mutasyonuna sahip çocukta mukokutanöz kandidiyazis ve OİH birlikteliğine dair vaka bildirimi vardır (79). STAT-1 fonksiyon kazanımı mutasyonuna sahip 274 bireyin yer aldığı bir vaka serisinde ise 6 (%2) hastada OİH'in eşlik ettiği bildirilmiştir (80). IPEX (İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e

bağlı) sendromu olan bir vakada PBK gelişimine yatkınlığı gösteren AMA otoantikorunun yüksek titrede pozitifliği bildirilmiştir (81). Hiperimmünglobulin M sendromlu 11 vakalık bir seride 5 (%45) hastada PSK gelişmiş ve bunların dördünde dışkıda *criptosporidium parvum* tespit edildiği için PSK patogenezinde rolü olduğu düşünülmüştür (82). 90 otoimmün lenfoproliferatif sendrom hastasının yer aldığı bir seride 3 (%3,3) hastada seronegatif OİH tespit edilmiştir (83). IL-2 reseptör alfa (CD25) eksikliği olan beş yaşındaki bir erkekte, immün yetmezlik kliniğinin yanında, normalde bu yaş ve cinsiyette görülmesi beklenmeyen bir hastalık olan PBK tespit edilmiştir. Bu hastada CD4+CD25+ Treg hücrelerin azalmasına bağlı olarak otoreaktif T hücrelerin artışı gösterilmiştir. Hastaya allojenik kemik iliği transplantasyonu yapıldıktan sonra, düzelen T hücre kompozisyonu ile birlikte AMA/PDC-E2 pozitifliğinin kaybolduğu ve PBK bulgularının düzeldiği görülmüştür. Bu vaka bildirimini PİY'de OİKH görülmesinin patogenezini hakkında önemli bilgiler vermektedir (84).

Sonuç olarak PİY'e OİKH eşlik edebildiği bilinmektedir ancak epidemiyolojisi ve patogenezini hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Tersinden bakıldığında ise literatürde OİKH'da PİY sıklığının araştırıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada OİKH tanısına sahip bireylerin PİY açısından değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Evreni ve Tarihi

Kesitsel, tanımlayıcı bir çalışmadır. 1 Ocak 2020- 31 Ekim 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, gastroenteroloji polikliniğine başvuran OİKH tanısı ile izlenen, dahil edilme ve dışlama kriterlerini sağlayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dâhil edilme kriterleri:

1. 18 yaşın üzerinde olmak,
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek,
3. Son 3 ay içinde karaciğer hastalığının ilaç tedavisinde değişikliği yapılmamış olması.

Dışlama kriterleri:

1. OİKH eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının (viral hepatitler, alkolik hepatit, hemokromatozis, Wilson hastalığı, toksik hepatit) bulunması,
2. OİKH tanısının şüpheli olması,
3. Karaciğer hastalığı yönünden akut problemlerin veya komplikasyonların olması (akut karaciğer yetmezliği, kronik zeminde akut alevlenme, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, vb.),
4. Aktif kemoterapi alıyor olmak.

3.2. Araştırmanın Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen OİKH olan kişiler gastroenteroloji poliklinik başvurularında rutin kontrollerinin yanında temel immünolojik özellikler açısından değerlendirilmiştir.

Bu değerlendirme için karaciğer hastalığının öyküsü, ek hastalıkları ve ilaç öyküsünün yanı sıra ayrıntılı immünolojik öykü alınmış ve hastaların elektronik dosyalarındaki mevcut laboratuvar ve görüntüleme bulguları incelenmiştir. Dosya kayıtlarından elde edilen laboratuvar parametreleri şunları içermektedir: tam kan sayımı, alt, ast, alp, ggt, direk ve indirek bilirubin, albümin, INR, aPTTT, kreatinin, üre, HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HBc IgG, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HAV total, ANA, AMA, ASMA, LKM-1, IgG, IgM, IgA, IgE, kan grubu, anti-A anti-B, C3 ve C4, hepatobiliyer USG veya karaciğer MRG. Altta yatan PİY varlığı ihtimalini destekleyecek özellikler öyküde sorgulandı: Eşlik eden başka otoimmün hastalık varlığı, eşlik eden malignite, sık veya şiddetli enfeksiyon öyküsü, ailede otoimmünite, malignite, sık kan transfüzyonu, kronik akciğer hastalığı veya primer immün yetmezlik öyküsü, anne-baba akrabalığı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar immünoloji hekimi tarafından dosya üzerinden değerlendirilmiştir. Anormal laboratuvar bulgusu (ör. lenfopeni, immünglobulin düşüklüğü) veya PİY yönünden yüksek riskli öykü saptanması durumunda hastalar immünoloji polikliniğine yönlendirilmiştir. İleri incelemeye gerek görülen hastalar, immünoloji bölümünün uygun gördüğü şekilde PİY açısından değerlendirilmiştir. Böylece tüm hastalar hem dosya üzerinden hem de gerekirse poliklinikten konsültasyon yolu ile immünoloji hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Verilerin kaydedildiği olgu izlem formu Ek-1'de verilmiştir.

Bunlara ek olarak çalışmaya dahil edilen tüm hastaların OİKH tanıları güncel rehberlere göre yeniden gözden geçirilmiştir. Çalışma verilerinin analizi hastaların revize edilmiş OİKH tanıları üzerinden yapılmıştır. OİKH tanılarının revizyonu için esas alınan rehberler; OİH tanısı için Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu (IAIHG) kriterleri (Tablo 3.1) (85), PSK ve PBK tanısı için güncel AASLD rehberleridir (Tablo 3.2 ve 3.3) (54,58) ve VS (OİH+PBK) tanısı için Paris kriterleri (59) kullanıldı. VS (OİH+PSK) varyantının tanısı için ise uluslararası bir rehber bulunmadığından hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre karar verildi.

Tablo 3.1. Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu (IAIHG) kriterleri (85)

Kriterler	Puanlama
Kadın cinsiyet	+2
ALP/ALT oranı <ul style="list-style-type: none"> >3 <1,5 	+2 -2
Gama globulin ve IgG normalin kaç katı <ul style="list-style-type: none"> >2 1,5-2 1-1,5 <1 	+3 +2 +1 0
ANA, SMA veya Anti-LKM-1 titresi <ul style="list-style-type: none"> >1:80 1:80 1:40 <1:40 	+3 +2 +1 0
AMA pozitif	-4
Viral hepatit markerları <ul style="list-style-type: none"> pozitif negatif 	-3 +3
Hepatotoksik ilaç kullanımı <ul style="list-style-type: none"> var yok 	-4 +1
Alkol kullanımı <ul style="list-style-type: none"> <25g/gün >60 g/gün 	+2 -2
HLA DR3 veya DR4	+1
Eşlik eden otoimmün hastalık	+2
Otoimmün karaciğer ile ilgili diğer otoantikörlerin varlığı	+2
Karaciğer histolojisi <ul style="list-style-type: none"> arayüz hepatiti lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu hepatositlerde rozet formasyonu patolojide karakteristik değişiklik yok biliyer değişiklikler diğer 	+3 +1 +1 -5 -3 -3
Tedaviye yanıt <ul style="list-style-type: none"> tam relaps 	+2 +3
Tedavi öncesi skorlama <ul style="list-style-type: none"> olası OİH kesin OİH 	10-15 >15
Tedavi sonrası skorlama <ul style="list-style-type: none"> olası OİH kesin OİH 	>17 12-17

Tablo 3.2. Primer biliyer kolanjit tanı kriterleri (54)

1.ALP'nin normalin üst sınırının en az 1,5 kat yüksekliği
2.AMA titresini of 1:40 veya daha yüksekliği (AMA negatifse PBK'ya spesifik diğer otoantikor pozitiflikleri [sp100 veya gp210])
3.Histolojik olarak PBK bulgusunun olması (Non-süpüratif kolanjit ve interlobuler safra kanallarında hasar)

Not: PBK tanısı bu üç kriterden en az ikisinin olması ile konulur.

Tablo 3.3. Primer sklerozan kolanjit tanı kriterleri (58)

1. Kolanjiyografi ile karakteristik safra kanalı değişikliklerinin gösterilmesi
2. Sekonder sklerozan kolanjit sebeplerinin dışlanması

Not: Küçük safra kanalı kolanjiti düşünülüyorsa karaciğer biyopsisi gerekir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler ile hastaların demografik özellikleri SPSS 22.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Hipotez testleri sürecine geçmeden, parametrik test varsayımları olan normal dağılım ve varyans homojenliği varsayımları sırasıyla Shapiro-Wilk ve Levene testi ile test edilmiştir. Bazı gruplarda gözlem sayısının çok azlığı, bazı gruplarda normal dağılım varsayımının sağlanamaması nedeniyle nicel değişkenler raporlanırken ortanca (minimum- maksimum) şeklinde raporlanmıştır. Bu durumda iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılırken, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis test kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi yapıldıktan sonra istatistiksel anlamlılık yakalandığında Dunn düzeltmesi yapılarak post-hoc analiz yapılarak farkı yaratan grup saptanmıştır. Nitel değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak raporlanmıştır. Grupların nitel değişken açısından karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare test, Yates düzeltmeli Pearson ki-kare test ve Fisher kesin testi kullanılmıştır. Bu testlerin seçiminde hücrelerdeki gözlem sayılarının gözlenen ve beklenen frekansları değerlendirilerek uygun teste karar verilmiştir. İki yönlü p değeri <0.05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. Etik Kurul Bilgisi

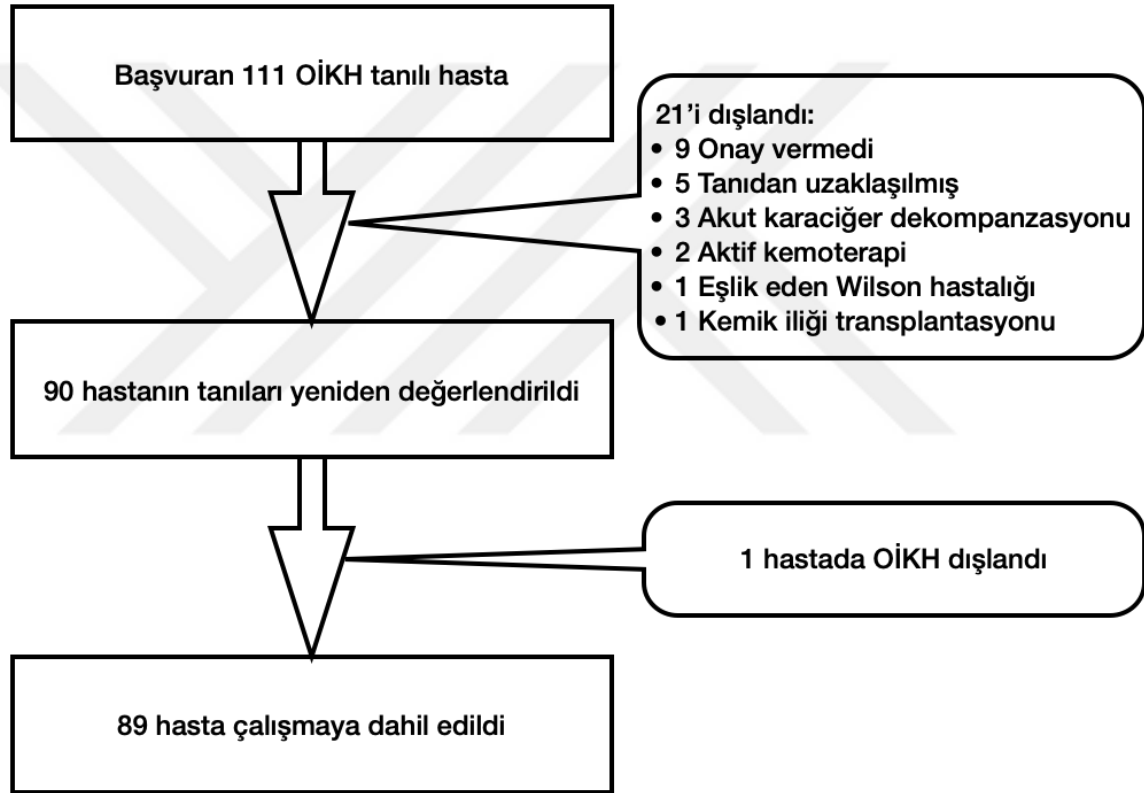
Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu. Kurulun 19.11.2019 tarihli toplantısında alınan kararla GO 20/1122 numaralı bu projenin etik açıdan uygunluğu 16969557-2206 sayılı raporla belgelendi (Ek-2).



4. BULGULAR

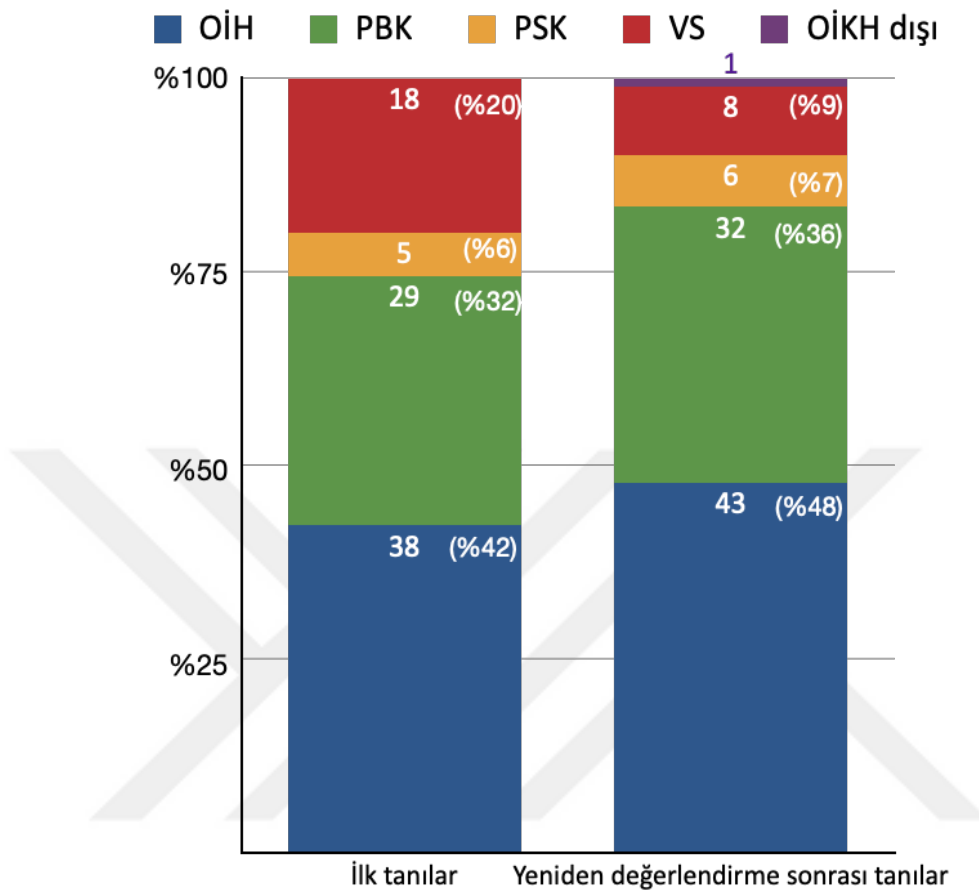
4.1. Otoimmün Karaciğer Hastalığı Tanılarının Yeniden Değerlendirilmesi

Poliklinikte OİKH tanısı ile düzenli izlemi yapılan 111 hastanın 21'i dışlama kriterlerini taşıması nedeniyle çalışmaya alınmadı (Şekil 4.1). Çalışmaya alınan 90 hastanın mevcut tanıları en son tanı kriterleri kullanılarak yeniden değerlendirildi.



Şekil 4.1. Hastaların çalışmaya dâhil edilme ve dışlanma algoritması.

Hastaların poliklinikteki izlem tanılarının dağılımı; 38 OİH, 29 PBK, 5 PSK ve 18 VS şeklinde idi. Yeniden değerlendirme sonrasında 90 hastanın toplamda 17'sinin (%19) tanıları değişti: 43'ü OİH, 32'si PBK, 6'sı PSK ve 8'i VS olarak sınıflandırılırken 1'inde OİKH dışlandı (Şekil 4.2). İlk ve yeni tanıları arasındaki uyum değerlendirildiğinde kappa değeri 0,73 (iyi düzeyde uyum) bulundu.



Şekil 4.2. Otoimmün karaciğer hastalarının ilk tanılarının ve yeniden değerlendirme sonrası tanılarının dağılımı.

İlk tanısı OİH ve PSK olan hastaların yeniden değerlendirme sonrası tanıları değişmedi. PBK tanısı ile izlenen 18 hastadan 4'ünde tanı değişti; 1'inde OİKH tanısı dışlanırken, 1'ine PSK, 2'sine VS tanısı konuldu. 18 VS'li hastanın ise 12'sinde (%67) tanı değişti; 5'i OİH ve 7'si PBK olarak yeniden sınıflandırıldı. Tanısı değişen VS hastalarının hiçbirisi VS tanısı için Paris kriterlerini sağlamıyordu. Tanısı değişen hastaların ilk tanılarında karıştırıcı etken olduğu düşünülen özellikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Tanısı değişen hastalarda ilk tanıda karıştııcı etken olduğu düşünölen özellikler.

Tanı Değişimi	Sayı	Karıştııcı özellik
VS (OİH+PBK) →PBK	7	3'ünde arayüz hepatiti ve ANA pozitifliği birlikteliği 2'sinde arayüz hepatiti 1'inde yüksek IgG düzeyi 1'inde yüksek ALT düzeyi ve ANA pozitifliği
VS (OİH+PBK) →OİH	5	2'sinde ALP yüksekliği 2'side AMA pozitifliği 1'inde histolojik olarak safra kanalı hasarı
PBK → VS	2 1 hasta OİH+PBK 1 hasta OİH+PSK	Başka endikasyonla steroid kullanması nedeniyle OİH bulgularının silikleşmesi Radyolojik ve histolojik bulgulardaki yorum farklılığı
PBK →PSK	1	Radyolojik olarak (MRKP) belirgin PSK bulgularının olmaması
PBK →OİKH dışlandı	1	AMA pozitifliği

MRKP, Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi.

4.2. Otoimmün karaciğer hastalarının demografik verileri ve klinik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 89 hastanın 70'i (%79) kadındı. Ortanca yaş 48 (aralık 18-75) yıl, ortanca OİKH tanı yaşı 41 (aralık 6-72) yıl, ortanca takip süresi 7,5 (aralık 0-31) yıl olarak hesaplandı. Hastaların %16'sı aktif sigara içicisiyken %21'i geçmişte sigara kullanmıştı. Halen alkol kullanan %3 hasta vardı, %1'i ise geçmişte alkol kullanmıştı. Hastaların 9 (%10)'unda siroz gelişmişti ve hepsi kompanse idi. PBK ve VS tanılı birer hastaya, toplamda 2 (%2) hastaya karaciğer nakli yapılmıştı.

OİKH grupları karşılaştırıldığında OİH, PBK ve VS'de kadın cinsiyet ön plandayken (sırasıyla %76, %96 ve %62), PSK'da erkek cinsiyet (%83) baskındı (Tablo 4.2). Hastaların

ortanca yaşları OİH'te 48 (18-75) yıl, PBK'da 53 (29-74) yıl, PSK'da 43 (36-65) yıl ve VS'de 47 (32-73) yıl olarak hesaplandı. PBK hastalarının ortanca yaşı OİH'lilere göre anlamlı şekilde yüksekti. Ancak ortanca OİKH tanı yaşları ve ortanca takip süreleri arasında OİKH grupları arasında anlamlı fark yoktu. OİKH gruplarının sigara ve alkol kullanım miktarları benzerdi. Siroz gelişimi her ne kadar PSK grubunda (%33) diğer gruplara (%6-13) göre daha yüksek saptansa da hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmadı.

Elektronik sistemdeki ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemelere 82 OİKH hastasında ulaşılabildi (Tablo 4.2). Hastaların %25'inde hepatomegali, %29'unda splenomegali olduğu görüldü. Gruplar arasında hepatomegali varlığı açısından fark saptanmadı. Splenomegali, 6 PSK hastasının 5 (%83)'inde saptanırken; OİH'te %33, PBK'da %14 ve VS'de %13 oranlarında splenomegali vardı. PSK ve PBK'daki splenomegali yüzdesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$).

OİKH tedavisine yanıt 74'ünde (%83) yeterli ve 8'inde (%9) yetersizdi (Tablo 4.2). Yeni tanı konulduğu için 7 (%8) hastada tedavi yanıtı değerlendirilemedi. 43 OİH hastasının 29 (%67)'u steroid, 26 (%60)'sı azatiyoprin, 1 (%2)'i mikofenolat mofetil kullanıyordu. Ayrıca OİH tanısı olan 14 (%33) hasta UDKA da kullanıyordu, bunlardan 5'i daha önceden VS olarak sınıflandırılmış hastalardı. 32 PBK hastasının 30 (%94)'u UDKA kullanmaktaydı. PBK tanısı olup steroid kullanan 7 (%22), azatiyoprin kullanan 5 (%16) hasta vardı ve hepsi de daha önce VS olarak sınıflandırılmışlardı. Karaciğer nakli olan 1 PBK hastası ise takrolimus ve MMF kullanmaktaydı. PSK hastalarının hepsi UDKA kullanıyordu. 8 VS hastasından 5'i steroid, 4'ü azatiyoprin, 7'si UDKA kullanırken, karaciğer nakli olan 1 hasta takrolimus kullanıyordu. OİKH gruplarının tedavi yanıtları benzerdi.

Tablo 4.2. Otoimmün karaciğer hastalarının alt gruplara göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	OİH (n=43)	PBK (n=32)	PSK (n=6)	VS (n=8)	p Değeri
Kadın n (%)	33 (76)	31 (96)*	1 (17)*	5 (62)	0,001
Ortanca yaş Yıl (Min-Maks)	48** (18-75)	53** (29-74)	43 (36-65)	47 (32-73)	0,036
Ortanca tanı yaşı Yıl (Min-Maks)	45 (6-71)	46 (25-65)	40 (32-52)	41 (9-72)	0,371
Ortanca takip süresi Yıl (Min-Maks)	5,0 (1-31)	6,5 (1-30)	4,5 (1-17)	5,5 (2-24)	0,753
Sigara n (%)					
• Aktif	7 (16)	6 (19)	1 (17)	1 (13)	0,272
• Geçmişte	5 (12)	11 (34)	2 (33)	1 (13)	
Alkol n (%)					
• Aktif	0 (0)	1 (3)	1 (17)	1 (13)	0,251
• Geçmişte	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hepatomegali n (%)	10 (24) <i>n=42</i>	7 (25) <i>n=28</i>	2 (33) <i>n=6</i>	2 (25) <i>n=8</i>	0,950
Splenomegali n (%)	14 (33) <i>n=42</i>	4 (14)* <i>n=28</i>	5 (83)* <i>n=6</i>	1 (13) <i>n=8</i>	0,005
Siroz n (%)	5 (12)	2 (6)	2 (33)	1 (13)	0,250
Karaciğer nakli n (%)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0,167
Tedavi					
• Steroid	29 (67)	7 (22)	0 (0)	5 (63)	
• Azatiyoprin	26 (60)	5 (16)	0 (0)	4 (50)	
• UDKA	14 (33)	30 (94)	6 (100)	7 (88)	
• Takrolimus	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (13)	
• MMF	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	
Tedavi yanıtı n (%)					0,970
• Yeni tanı	2 (5)	3 (9)	1 (17)	1 (13)	
• Yeterli	40 (93)	25 (78)	4 (66)	5 (63)	
• Yetersiz	1 (2)	4 (13)	1 (17)	2 (25)	

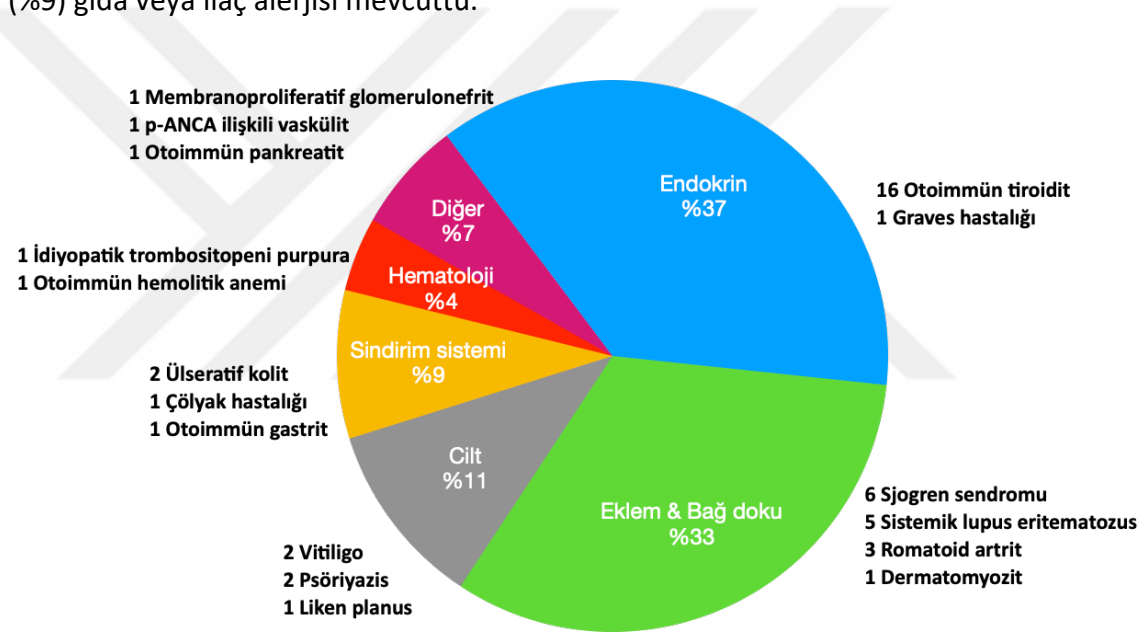
* PBK ve PSK arasındaki istatistiksel anlamlı fark saptandı.

** OİH ve PBK arasındaki istatistiksel anlamlı fark saptandı.

UDKA, ursodeoksikolik asit; MMF, mikofenolat mofetil.

Tüm OİKH hastalarının 32 (%36)'sinde eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalık vardı ve bunlardan 6 (%7)'sında birden fazla ekstrahepatik otoimmün hastalık

olduğu görüldü. OİKH'a eşlik eden otoimmün hastalıkların sistemlere göre dağılımı Şekil 4.3.'te verilmiştir. OİH'lilerin %40'ında ekstrahepatik otoimmün hastalık vardı; en sık görülenler otoimmün tiroidit (%19) ve SLE (%12) idi. PBK'ya en sık eşlik eden otoimmün hastalıklar ise otoimmün tiroidit (%25) ve Sjögren sendromu (%9) idi. PSK'lı hastalardan biri IgG4 ilişkili hastalığa sahipti ve takibinde otoimmün pankreatit gelişmişti. Ayrıca 4 (%4) hastada OİKH'na kronik inflamatuvar hastalıklar eşlik etmekteydi; 1 ailevi akdeniz ateşi, 1 sarkoidoz, 1 hidradenitis suppurativa, 1 mezenterik pannikülit. Hastaların 8'inin (%9) gıda veya ilaç alerjisi mevcuttu.



Şekil 4.3 Otoimmün karaciğer hastalarında eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalıkların sistemlere göre dağılımları.

Birinci ve ikinci derece akrabalarda otoimmün hastalık görülme sıklığı %30, kanser görülme sıklığı %32 olarak saptandı. OİKH hastalarının 6'sında kanser öyküsü vardı; birer tane akciğer kanseri, endometrium kanseri, serviks kanseri, tiroid kanseri, mide nöroendokrin tümörü ve esansiyel trombositoz. Anne-baba akrabalığı hastaların %27'sinde vardı. OİKH alt tipleri karşılaştırıldığında eşlik eden otoimmün hastalık, eşlik eden malignite, ailede otoimmünite veya malignite görülmesi ve anne-baba akrabalığı

oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3). OİKH olan bireylerin birinci ve ikinci derece akrabalarında en sık görülen otoimmün hastalıklar %56 (15/27) oranında “otoimmün artrit” (4 romatoid artrit, 11 iltihaplı eklem romatizması) ve %19 (5/27) oranında otoimmün tiroidit idi. OİKH olan bireylerin birinci ve ikinci derece akrabalarında görülen kanserlerin dağılımı; %23 (8/35) akciğer kanseri, %20 (7/35) kolon kanseri, %14 (5/35) meme kanseri ve %11 (4/35) mide kanseriydi.

Tablo 4.3. Otoimmün karaciğer hastalarında eşlik eden otoimmünite ve malignite varlığı ve aile öyküleri.

	OİKH (n=89)	OİH (n=43)	PBK (n=32)	PSK (n=6)	VS (n=8)	p* Değeri
Eşlik eden otoimmünite	32 (36)	17 (40)	11 (34)	1 (17)	3 (38)	0,741
Eşlik eden malignite	6 (7)	1 (2)	4 (13)	0 (0)	1 (13)	0,156
Anne-baba akrabalığı	24 (27)	12 (28)	6 (19)	2 (33)	4 (50)	0,305
Ailede otoimmünite	27 (30)	10 (23)	13 (41)	1 (17)	3 (38)	0,341
Ailede malignite	29 (33)	13 (30)	11 (34)	2 (33)	3 (38)	0,970

* p değeri OİKH alt grupları arası için hesaplanmıştır.

Değerler n (%) olarak verilmiştir.

Otoimmün karaciğer hastalarının enfeksiyon öyküleri sorgulandığında %11 (10 hasta)'unda enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış ve/veya parenteral antibiyotik kullanma öyküsü vardı. Yılda en az bir kez üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçiren %43 (38 hasta), sık ÜSYE (yılda≥ 4) geçiren %12 (11 hasta) ve pnömoni öyküsü olan %15 (13 hasta) hasta vardı. OİKH hastalarının %19 (17 hasta)'sinde cilt veya tırnak mantarı ve %13 (12 hasta)'sinde siğil öyküsü olduğu öğrenildi. Hastaların %33 (29 hasta)'u yılda en az bir kez uçuk çıkarıyordu, ancak sık uçuk (yılda≥ 4) çıkaranların sayısı %9 (6 hasta) idi. Birer hastada tüberküloz ve zona öyküsü vardı. Hiçbir hastada menenjit veya abse öyküsü yoktu. Enfeksiyon öyküleri karşılaştırıldığında OİKH alt grupları arasında enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış ve/veya parenteral antibiyotik kullanma, sık ÜSYE geçirme, sık

uçuk, mantar ve siğil geçirme açısından fark saptanmazken, VS'lerde pnömoni geçirme oranının diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Otoimmün karaciğer hastalarının enfeksiyon öyküleri.

	OİKH (n=89)	OİH (n=43)	PBK (n=32)	PSK (n=6)	VS (n=8)	p Değeri**
Enfeksiyon yatış / PEAB n (%)	10 (11)	3 (7)	5 (16)	2 (33)	0 (0)	0,161
ÜSYE n (%)						
• Yılda ≥ 1	38 (43)	17 (40)	14 (44)	3 (50)	4 (50)	0,882
• Yılda ≥ 4	11 (12)	6 (14)	2 (6)	1 (17)	2 (25)	*
Pnömoni (ömürde ≥ 1) n (%)	13 (15)	6 (14)	2 (6)	0 (0)	5 (63)	0,004
Uçuk n (%)						
• Yılda ≥ 1	29 (33)	9 (21)	13 (41)	3 (50)	4 (50)	0,101
• Yılda ≥ 4	6 (9)	1 (2)	3 (9)	0 (0)	2 (25)	*
Siğil (ömürde ≥ 1) n (%)	12 (13)	8 (19)	3 (9)	0 (0)	1(12,5)	0,636
Mantar (ömürde ≥ 1) n (%)	17 (19)	6 (14)	7 (22)	0 (0)	4 (50)	0,087

PEAB, parenteral antibiyotik; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu.

Analizde Fisher's Exact test kullanıldı.

* Gözlem sayılarının düşük olması nedeniyle istatistiksel analizi yapılamadı.

** p değeri OİKH alt grupları arası için hesaplanmıştır.

4.3. Otoimmün Karaciğer Hastalarının Biyokimyasal Bulguları

Hastaların dosyalarından OİKH tanısı aldıkları zamanki verileri incelendiğinde 89 hastanın 78'inin biyokimya sonuçlarına ulaşıldı. Tablo 4.5.'te gösterildiği gibi OİH, PBK, PSK, VS gruplarında AST ortanca değerleri sırasıyla 114 (26-11153) IU/L, 44 (18-101) IU/L, 81 (44-219) IU/L, 80 (60-115) IU/L olup OİH hastalarında PBK hastalarından anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,001$). ALT ortanca değerleri sırasıyla 114 (12-2126) IU/L, 55 (19-124) IU/L, 109 (41-437) IU/L, 136 (43-288) IU/L olup OİH'te PBK'dan anlamlı şekilde yüksekti ($p = 0,001$). Total bilirubin ortanca değerleri OİH, PBK, PSK, VS gruplarında sırasıyla 0,8 (0,3-24) g/dl, 0,5 (0,2-8,8) g/dl, 1,3 (0,6-3,2) g/dl, 0,7 (0,4-4,6) g/dl olup OİH'te PBK'dan

anlamli şekilde yuksekti ($p=0,023$). Tum OİKH hastalari için ALP, GGT, albumin, INR ve kreatininin ortanca değerleri sirasiyla 163 (62-2014) IU/L, 108 (18-606) IU/L, 4,2 (2,4-4,9) mg/dl, 0,9 (0,6-21) ve 0,5 (0,2-1) mg/dl olarak saptandi ve OİKH alt gruplari arasinda anlamli bir farklılık yoktu. Tum OİKH hastalarinin son vizitlerindeki AST, ALT, GGT, ALP, albumin, total bilirubin ortanca değerleri sirasiyla 24 (13-145) IU/L, 22 (6-295) IU/L, 35 (11-468) IU/L, 103 (40-342) IU/L, 4,2 (2,8-5,6) mg/dl, 0,6 (0,4-1,3) g/dl idi. OİKH alt gruplarinda biyokimyasal değerler grup içi (ilk tani vs. son kontrol) ve gruplar arasi (OİH vs. PBK vs. PSK vs. VS) karšilastirildięinde sadece OİH ve PBK hastalarinin AST ve ALT'nin son kontroldeki değerlerinin ilk tani anina göre değişiminde ($p<0,001$ ve $p=0,010$) ve OİH vs. PBK karšilastirilmasinda ($p<0,001$ ve $p<0,001$) istatistiksel anlamli farklılık saptandi.

Tablo 4.5. Otoimmün karacięer hastalarinin biyokimyasal deęerlerinin karšilastirilmesi.

	OİH n=39 n=40	PBK n=28 n=28	PSK n=5 n=6	VS n=6 n=8	p değeri ** ***
AST (IU/L)					
• İlk tani	114* (26-11153)	44* (18-101)	81 (44-219)	80 (60-115)	<0,001
• Son kontrol	21 (13-84)	28 (14-47)	61 (25-145)	28 (17-54)	<0,001
ALT (IU/L)					
• İlk tani	114* (12-2126)	55* (19-124)	109 (41-437)	136 (43-288)	0,001
• Son kontrol	22 (6-76)	19 (9-59)	65 (21-295)	27 (10-56)	0,010
GGT (IU/L)					
• İlk tani	84 (18-369)	121 (18-606)	194 (75-283)	130 (62-570)	0,181
• Son kontrol	27 (12-133)	38 (11-271)	95 (15-468)	41 (19-245)	0,472
ALP (IU/L)					
• İlk tani	139 (62-204)	224 (104-560)	206 (124-254)	203 (112-449)	0,167
• Son kontrol	78 (40-170)	108 (68-342)	160 (134-262)	109 (62-295)	0,193
Albumin (g/dl)					
• İlk tani	4,2 (2,4-4,9)	4,2 (3,3-4,8)	4,2 (3,9-4,2)	4,1 (3,2-4,6)	0,912

• Son kontrol	4,3 (2,8-5,6)	4,2 (3,0-4,8)	3,9 (3,1-4,9)	4,0 (3,6-4,2)	0,102
----------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	-------

Tablo 4.5. Otoimmün karaciğer hastalarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.
(Devam)

	OİH n=39 n=40	PBK n=28 n=28	PSK n=5 n=6	VS n=6 n=8	p değeri ** ***
Total Bilirubin (mg/dl)					
• İlk tanı	0,8* (0,3-24)	0,5* (0,2-8,8)	1,3 (0,6-3,2)	0,7 (0,4-4,6)	0,023
• Son kontrol	0,6 (0,2-3,9)	0,6 (0,3-2,4)	1,8 (0,5-2,9)	0,5 (0,2-1,2)	0,380
INR					
• İlk tanı	0,9 (0,0-2,1)	1 (0,7-1,2)	1 (0,9-1,2)	0,9 (0,9-1,0)	0,440
• Son kontrol	0,9 (0,8-1,6)	0,9 (0,6-1,9)	0,9 (0,9-1,2)	0,9 (0,8-1,0)	0,880
Kreatinin (mg/dl)					
• İlk tanı	0,6 (0,2-0,8)	0,6 (0,3-0,9)	0,7 (0,4-1,0)	0,6 (0,5-0,7)	0,202
• Son kontrol	0,6 (0,1-1,5)	0,6 (0,1-0,9)	0,65 (0,5-0,9)	0,65 (0,6-1,1)	0,927

* Aynı satırda farkın anlamlı olduğu veriler işaretlenmiştir.

** İlk satırdaki p değeri OİKH alt gruplarının ilk tanı anındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasına aittir. İkinci satırdaki p değeri laboratuvar değerlerinin değişiminin (ilk tanı vs. son kontrol) karşılaştırılmasına aittir.

Tüm veriler ortanca (min-maks) olarak verilmiştir.

4.4. Otoimmün Karaciğer Hastalarının İmmünolojik Parametreleri

Hastaların dosyalarından OİKH tanısı aldıkları zamanki verileri incelendiğinde 89 hastanın 78'inin tam kan sayımı sonucuna ulaşıldı. Ortanca trombosit değeri OİH (215 (91-405) $\times 10^3/\text{ml}$) ve PSK (137 (73-247) $\times 10^3/\text{ml}$) gruplarında PBK (279 (84-435) $\times 10^3/\text{ml}$) grubuna göre düşük saptandı ($p=0,005$) (Tablo 4.6). Diğer tam kan parametrelerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Anemi ilk tanı anında OİH'te %28, PBK'da %29, PSK'da %20 ve VS %17 oranlarında görülürken son kontrolde OİH'te %23, PBK'da %32, PSK'da %17 ve VS'de %13 oranlarındaydı. Lenfopeni ilk tanı

anında OİH'te %10, PBK'da %7, PSK'da %40 ve VS'de %17 hastada; son kontrolde ise OİH'te %33, PBK'da %25, PSK'da %50, VS'de %25 hastada vardı. İlk tanı anında OİH ve PSK'da 1'er hastada nötropeni vardı; son kontrolde ise OİH'te 2 (%5), PBK'da 4 (%14) PSK'da 1 (%17) hastada nötropeni vardı. Eozinofili hiçbir hastada saptanmadı. Trombositopeni ise tanı anında OİH'te %21, PBK'da %4, PSK'da %60 ve VS'de %33; son kontrolde OİH'te %20, PBK'da %25, PSK'da %50 ve VS'de %25 hastada vardı. Hastaların son kontroldeki tam kan sayımı değerlerin tanı anına göre değişimleri açısından OİKH alt grupları arasında fark yoktu.

Tablo 4.6. Otoimmün karaciğer hastalıkları alt gruplarının tanı anındaki ve son kontroldeki tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması.

	OİH n=39 n=40	PBK n=28 n=28	PSK n=5 n=6	VS n=6 n=8	p Değeri**
Hemoglobin (g/dl)					
• İlk tanı	12,9 (8,4-17,0)	12,9 (8,1-14,3)	15,4 (11,9-16)	13,6 (7,8-14,9)	0,076
• Son kontrol	13,6 (10,7-17,8)	13,4 (7,8-16,7)	14,1 (11,2-17)	13,8 (10,9-17,2)	0,179
Anemi (n, %)					
• İlk tanı	11 (28)	8 (29)	1 (20)	1 (17)	
• Son kontrol	9 (23)	9 (32)	1 (17)	1(13)	
Lökosit ($\times 10^3$/ml)					
• İlk tanı	6,9 (3,6-14,2)	6,9 (3,6-14,2)	5,3 (3,5-6,4)	7,2 (3,7-14,3)	0,152
• Son kontrol	6,7 (2,1-11,8)	6,4 (4-9,8)	5,0 (3-10,2)	7,2 (4,1-8,7)	0,814
Lökopeni (n, %)					
• İlk tanı	0 (0)	1 (4)	2 (40)	1 (17)	
• Son kontrol	6 (15)	4 (14)	1 (17)	0 (0)	
Nötrofil ($\times 10^3$/ml)					
• İlk tanı	4 (1,2- 7,7)	3,9 (1,6-9,9)	2,7 (1,3-4,6)	4 (1,5-7,7)	0,503
• Son kontrol	4,0 (1,0-8,0)	3,9 (1,9-7,8)	1,9 (1,4-8,9)	3,9 (2,7-6,0)	0,555

Nötropeni (n, %)					
• İlk tanı	1 (3)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	
• Son kontrol	2 (5)	4 (14)	1 (17)	0 (0)	

Tablo 4.6. Otoimmün karaciğer hastalıkları alt gruplarının tanı anındaki ve son kontroldeki tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması. (Devam)

	OİH n=39 n=40	PBK n=28 n=28	PSK n=5 n=6	VS n=6 n=8	p Değeri**
Lenfosit (x10³/ml)					
• İlk tanı	2,0 (0,7-3,9)	1,9 (0,5-7,7)	1,6 (0,6-2,1)	2,6 (0,6-5,8)	0,136
• Son kontrol	1,7 (0,2-5,1)	1,7 (0,6-2,8)	1,5 (0,5-3,0)	2,1 (0,8-3,0)	0,823
Lenfopeni (n, %)					
• İlk tanı	4 (10)	2 (7)	2 (40)	1 (17)	
• Son kontrol	13 (33)	7 (25)	3 (50)	2 (25)	
Eozinofil (x10³/ml)					
• İlk tanı	0,1 (0,0-0,4)	0,2 (0,0-1,0)	0,1 (0,1-0,4)	0,3 (0-1,0)	0,257
• Son kontrol	0,1 (0,0-1,2)	0,1 (0,0-0,8)	0,1 (0,0-0,1)	0,15 (0,0-0,5)	0,801
Bazofil (x10³/ml)					
• İlk tanı	0,1 (0,0-0,7)	0,1 (0,0-0,7)	0,0 (0-0,1)	0,05 (0,0-1,2)	0,105
• Son kontrol	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,1)	0,05 (0,0-0,1)	0,902
Monosit (x10³/ml)					
• İlk tanı	0,6 (0,2-1,6)	0,5 (0,3-1,0)	0,4 (0,4-0,6)	0,8 (0,3-1,0)	0,254
• Son kontrol	0,5 (0,1-1,2)	0,5 (0,2-0,9)	0,4 (0,2-0,7)	0,6 (0,3-0,9)	0,756
Trombosit (x10³/ml)					
• İlk tanı	215* (91-405)	279* (84-435)	137 * (73-247)	239 (125-494)	0,005
• Son kontrol	212 (43-388)	236 (66-493)	145 (52-250)	250 (79-361)	0,801
Trombositopeni(n, %)					
• İlk tanı	8 (21)	1 (4)	3 (60)	2 (33)	
• Son kontrol	8 (20)	7 (25)	3 (50)	2 (25)	

* Aynı satırda farkın anlamlı olduğu veriler işaretlenmiştir.

** İlk satırdaki p değeri OİKH alt gruplarının ilk tanı anındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasına aittir. İkinci satırdaki p değeri laboratuvar değerlerinin değişiminin (ilk tanı vs. son kontrol) karşılaştırılmasına aittir.

Tüm veriler ortanca (min-maks) olarak verilmiştir.

Tanı anındaki immünglobulin, kompleman ve lenfosit alt grup tetkiklerine ulaşılabilen hastaların sayıları değişkendi, Tablo 4.7’de ulaşılabilen hasta sayıları verilmiştir. OİKH için IgG, IgM ve IgA’nın tanı anındaki ortanca değerleri sırasıyla 1525 (464-6330) mg/dl, 208 (11-657) mg/dl ve 267 (6,6-492) mg/dl idi. IgG düzeyi OİH’de (1630 (464-6330) mg/dl) diğer gruplardan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. IgM’nin ortanca değeri PBK grubunda (366 (11-657) mg/dl), OİH (137 (38-372) mg/dl) ve PSK (105 (54-252) mg/dl) gruplarından anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,001$). IgA ve IgE ortanca değerleri yönünden OİKH alt grupları arasında fark yoktu. Son kontrolde bakılan IgG, IgM ve IgA düzeyleri ilk tanıdakinden düşüktü ve OİKH için ortanca değerleri sırasıyla 1270 (700-315) mg/dl, 181 (11-626) mg/dl ve 198 (6,6-670) mg/dl olarak saptandı (Tablo 4.7’de gösterilmemiştir).

OİKH olan tüm hastaların ortanca C3 değeri 113 (68-171) mg/dl ve C4 değeri 21 (9,5-43) mg/dl idi ve OİKH alt grupları arasında benzerdi (Tablo 4.7). Lenfosit alt grup tetkikleri incelendiğinde ortanca CD3 %80 (37-97), CD4 %49 (13-69), CD8 %29 (6-58), CD16-56 %9 (1-27) ve CD19 %5 (1-54) olarak bulundu. CD3, CD4, CD8, CD16-56 ortanca değerleri normal aralıktayken, CD19’un ortanca değeri (%5 (1-54)), yaşa göre normal aralığın (16 yaş ve üstü için %6-23) altındaydı. Lenfosit alt gruplarının oranları yönünden OİKH alt gruplarında anlamlı farklılık saptanmadı.

4.5. Otoimmün Karaciğer Hastalarının Otoantikör Pozitifliği

Tüm hastaların OİKH ile ilişkili otoantikörler sonuçlarına ulaşıldı (Tablo 4.8). OİKH alt gruplarında ANA pozitifliği OİH için %93, PBK için %72, PSK için %67 ve VS için %100 idi. Anti-SMA pozitifliği 7 hastada (5 OİH ve 2 VS hastası) vardı. LKM-1 pozitifliği, 2 OİH hastasında mevcuttu. AMA pozitifliği PBK hastalarında %78 ve VS hastalarında %62 olarak

saptandı. OİH olan 43 hastanın 4'ünde AMA pozitifliği vardı, bunların 2'si daha önce VS olarak gruplandırılmıştı.

Tablo 4.7. Otoimmün karaciğer hastalıkları alt gruplarının tanı anındaki serum immünglobulin ve kompleman düzeyleri ile lenfosit alt gruplarının oranlarının karşılaştırılması.

	OİH	PBK	PSK	VS	p Değeri
IgG (mg/dl) (913-1884)	1630 (464-6330) n=39	1420 (764-2130) n= 27	1450 (1220-1650) n=5	1450 (1220-1650) n=5	0,246
IgM (mg/dl) (88-322)	137 (38-372) n=32	366 (11-657) n= 24	105 (54-252) n=5	268 (53-443) n=5	<0,001*
IgA (mg/dl) (139-378)	265 (6-942) n=24	222 (6-683) n= 18	169 (160-603) n=3	341 (14-392) n=5	0,701
Ig E (UI/ml)	11 (1-301) n=40	12 (1-79) n= 41	11 (5-16) n=2	19 (1-989) n=4	0,781
C3 (mg/dl)	105 (68-162) n=36	121 (82-171) n=25	133 (79-153) n=5	113 (80-137) n=5	0,226
C4 (mg/dl)	19 (10-43) n=36	22 (10-42) n=25	21 (13-29) n=5	25 (20-36) n=5	0,174
Cd3 (%) (56-84)	81 (37-97) n=40	80 (61-88) n=29	72 (52-86) n=6	84 (74-91) n=5	0,263
Cd4 (%) (31-52)	45 (13-60) n=40	51 (27-69) n=29	44 (40-53) n=6	52 (28-55) n=5	0,196
Cd8 (%) (18-35)	32 (6-50) n=40	27 (17-36) n=29	23 (8-55) n=6	27 (25-58) n=5	0,027**
Cd1656 (%) (3-22)	8 (1-27) n=40	9 (3-22) n=29	14,5 (5-27) n=6	7 (1-20) n=5	0,410

Cd19 (%) (6-23)	5 (1-54) n=40	5 (1-15) n=29	7 (3-17) n=6	5 (2-12) n=5	0,613
----------------------------	---------------------	---------------------	--------------------	--------------------	-------

* IgM'nin ortanca değeri, PBK'da OİH ve PSK'dan anlamlı olarak yüksektir.

** Post-hoc analiz yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Aksi belirtilmedikçe veriler ortanca (min-maks) olarak verilmiştir.

Tablo 4.8. Otoimmün karaciğer hastalarının otoantikör ve viral seroloji parametrelerinin karşılaştırılması.

	OİH	PBK	PSK	VS	p Değeri
ANA pozitifliği	40 (93) n=43	23 (72) n=32	4 (67) n=6	8 (100) n=8	0,028
SMA pozitifliği	5 (12) n=43	0 (0) n=32	0 (0) n=6	2 (25) n=8	0,062
LKM-1 pozitifliği	2 (5) n=43	0 (0) n=32	0 (0) n=6	0 (0) n=8	0,534
AMA pozitifliği	4* (9) n=43	25* (78) n=32	0 (0) n=6	5 (62) n=8	<0,001
Anti-Hbs pozitifliği	20 (48) n=42	15 (47) n=32	3 (60) n=5	4 (50) n=8	0,957
Anti-HAV pozitifliği	23 (59) n=39	20 (71) n=28	3 (60) n=5	4 (57) n=7	0,742

Değerler n (%) olarak verilmiştir.

87 hastanın dosyasından anti-Hbs sonucuna ulaşıldı. Anti-Hbs antikoru pozitifliği, diğer bir deyişle HBV bağışıklığının, otoimmün karaciğer hastalarının ancak %48 (42 hasta)'inde bulunduğu saptandı. Hastaların yaklaşık yarısında anti-Hbs pozitifliğinin (22 hastada) aşılama ile, diğer yarısında (20 hastada) ise geçirilmiş HBV enfeksiyonu (anti-Hbc Total pozitif) sonucu oluştuğu görüldü. Aşılama öykülerini öğrenmek için anti-Hbs antikoru negatif olan 45 (%52) hasta tek tek arandı ve 11 hastanın dışındakilere ulaşıldı. Ulaşılan hastalardan 24'ünün poliklinik takipleri sırasında aşılandığı ancak kontrol antikor düzeyi bakılmadığı, 9'una hiç aşı yaptırmadığı, 1'inin aşılı olduğu ve daha önceki anti-Hbs pozitifken yıllar içinde negatifleştiği ve 1'inde ise aşılama sonrasında antikor oluşmadığı için ikinci kez aşı şemasına başladığı öğrenildi. Hastaların hepsinde anti-HCV negatifti.

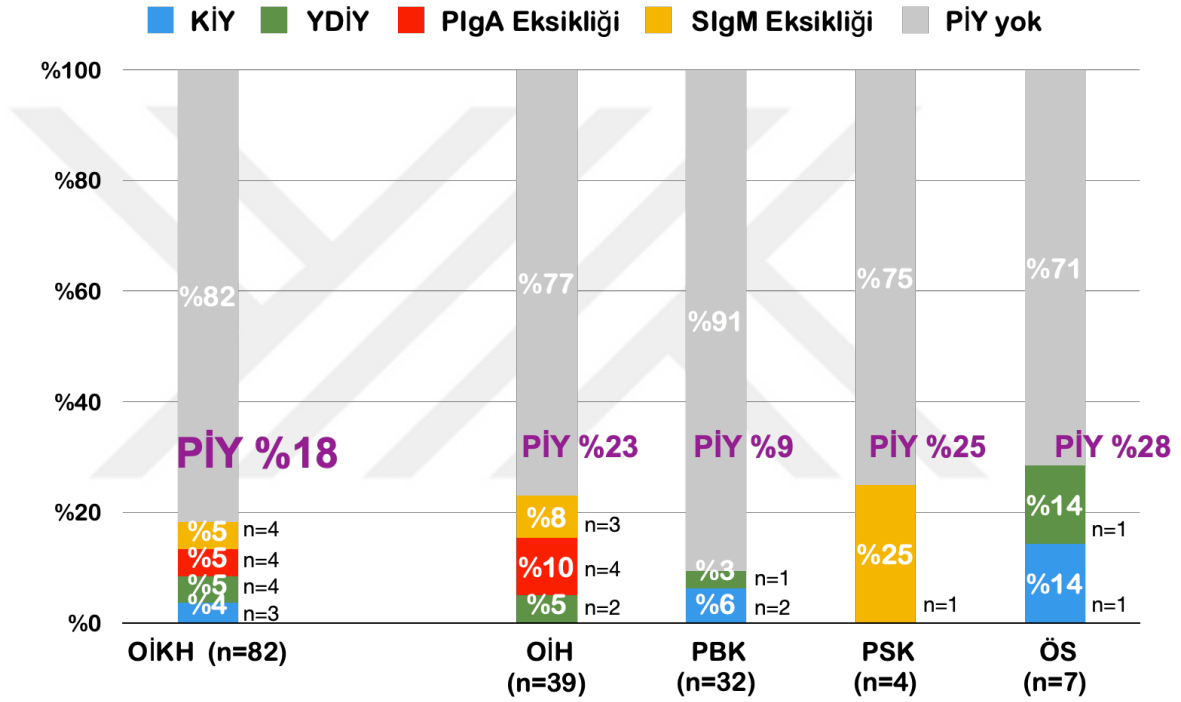
OİKH alt gruplarında anti-HAV pozitifliği ise %57-71 arasında değişmekteydi. HAV için bağışıklığı bulunmayan hastaların hepsine HAV aşısı önerildi.

4.6. Otoimmün Karaciğer Hastalarının Primer İmmün Yetmezlik Açısından Değerlendirilme Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen ve immünoloji bölümüne konsülte edilen 89 hastanın yedisinde ilk değerlendirmede iyi tanımlanmış PİY'lerden birisine uymamakla birlikte PİY dışlanamadı. Ancak Covid-19 pandemisi nedeniyle ileri immünolojik değerlendirmeleri pandemi sonrasına ertelendi. PİY analizlerinin dışında tutulan bu 7 hastanın 5'inde OİH ve 2'sinde PSK mevcuttu. PİY'in dışlanamadığı bu hastaların immünolojik değerlendirilmesinde PİY düşündürülen nedenler şunlardı: OİH'li bir hastada tüberküloz öyküsü, sonradan gelişen lenfopeni ve trombositopeni (ITP olarak değerlendirilmiş) ve IgM düşüklüğü olması; OİH'li bir hastada primer/sekonder ayrımı yapılamayan IgM düşüklüğünün saptanması; OİH'li bir hastada primer/sekonder ayrımı yapılamayan lenfopeni bulunması; OİH'li bir hastanın eşlik eden SLE, lenfopeni ve sık ÜSYE öyküsünün olması; OİH'li bir hastada tanı anında pansitopeni, yaygın lenf nodları ve eşlik eden otoimmün hemolitik anemisinin bulunması ve hematoloji tarafından tekrarlayan biyopsiler ile malignite saptanamamasına rağmen steroid tedavisi altında lenf nodlarının gerilemiş olması; PSK'lı bir hastada IgM düşüklüğü ve lenfopeni olması; PSK'lı bir hastada portal hipertansiyona bağlı hipersplenizm bulguları olmaksızın lenfopeni saptanması.

İmmünolojik değerlendirmesi tamamlanan 82 (39 OİH, 32 PBK, 4 PSK ve 7 VS) hastanın %18 (15 hasta)'inde PİY tespit edildi. PİY saptanan hastalardaki tanılar 4'ünde yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), 4'ünde parsiyel IgA (PIgA) eksikliği ve 4'ünde selektif IgM (SIgM) eksikliği, 3'ünde kombine immün yetmezlik (KİY) idi. OİKH alt gruplarına göre PİY varlığına bakıldığında; 39 OİH'li hastanın 4'ünde PIgA eksikliği, 3'ünde SIgM eksikliği, 2'sinde YDİY olmak üzere toplamda 9 (%23)'unda; PBK'lı 32 hastanın 2'sinde KİY, 1'inde YDİY olmak üzere toplamda 3 (%9)'ünde; VS'li 7 hastanın 1'inde YDİY, 1'inde KİY olmak üzere toplamda 2 (%28)'sinde, PSK'lı 4 hastanın 1'inde SIgM eksikliği

olmak üzere toplamda 1 (%25)'inde PİY tespit edildi. PİY'lerin OİKH gruplarına göre dağılımı Şekil 4.3.'te verilmiştir. Çalışmamızda PİY tanısı alan 15 hastanın 4'ü bu araştırmadan daha önce PİY tanısı almışken (hepsinde altta yatan PİY tipi YDİY idi), PİY olan diğer 11 hasta ilk kez bu çalışma dahilinde PİY tanısı aldılar.



Şekil 4.4. Saptanan primer immün yetmezlik tanılarının otoimmün karaciğer hastalık ve alt gruplarına göre dağılımı.

4.7. Primer İmmün Yetmezlik Saptanan Ve Saptanmayan Hastaların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.9.'da görüldüğü gibi PİY saptanan ve saptanmayan hastalarda OİKH alt grupları arasında dağılımı yönünden anlamlı fark saptanmadı. PİY saptanan hastaların ortalama yaşı (37 (19-60) yıl) saptanmayanlardan (49 (18-75) yıl) daha küçük olmakla birlikte istatistiksel fark oluşmadı ($p=0,054$). Ortalama OİKH tanı yaşı, PİY saptanan grupta 34 (19-60) yıl iken saptanmayan hastalarda 49 (18-75) yıldır, ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. PİY saptanan ve saptanmayan hastalar arasında cinsiyet, siroz

varlığı, OİKH'nın tedavi yanıtı, eşlik eden otoimmünite, eşlik eden malignite, ailede otoimmünite veya malignite öyküsü ve anne baba akrabalığı yönünden anlamlı fark saptanmadı. Tüm bu parametreler için PİY olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farkın saptanamaması hasta sayılarının az olması nedeniyle oluşan Tip2 istatistiksel hatadan kaynaklandığı düşünüldü.

Tablo 4.9. PİY saptanan ve saptanmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	PİY saptanan n= 15	PİY saptanmayan n = 67	p Değeri
OİKH Tanısı, n (%)			
• OİH	9 (60)	30 (45)	0,405
• PBK	3 (20)	29 (43)	
• PSK	1 (7)	3 (5)	
• VS	2 (13)	5 (7)	
Kadın, n (%)	11 (73)	53 (79)	0,980
Ortanca yaş, yıl (min-maks)	37 (19-60)	49 (18-75)	0,054
Ortanca OİKH tanı yaşı, yıl (min-maks)	34 (9-60)	45 (6-72)	0,128
Eşlik eden otoimmünite , n (%)	5 (33)	23 (34)	1,000
Eşlik eden malignite, n (%)	1 (7)	6 (9)	1,000
Anne-baba akrabalığı, n (%)	4 (27)	19 (28)	1,000
Ailede otoimmünite, n (%)	7 (47)	19 (28)	0,221
Ailede malignite, n (%)	6 (40)	21 (31)	0,552
Siroz, n (%)	2 (13)	8 (12)	1,000
Hepatomegali, n (%)	5 (33) n=15	13 (21) n=62	0,335
Splenomegali, n (%)	7 (46) n=15	14 (23) n=62	0,102
Tedavi yanıtı, n (%)			
• Yeni tanı	1 (7)	5 (7)	0,762
• Yeterli	11 (73)	57 (85)	
• Yetersiz	3 (20)	5 (7)	

PiY saptanan hastaların tümünün, PiY saptanmayanların 62'sinin abdomen görüntülemelerine ulaşıldı. Hepatomegali, PiY saptanan hastaların %33'ünde varken saptanmayanların %21'inde vardı. Splenomegali ise PiY saptananların %46'sında varken saptanmayanların %23'ünde vardı. Her ne kadar hepatomegali ve splenomegali oranları PiY saptanan grupta daha yüksek oranda olsa da istatistiksel anlamlı fark düzeyine ulaşamadı (Tablo 4.9.).

Tablo 4.10'da görüldüğü gibi PiY saptanan ve saptanmayan hastaların enfeksiyon nedeniyle hastane yatışı ve/veya parenteral antibiyotik kullanımı, siğil, uçuk ve mantar enfeksiyonları arasında fark saptanamadı. PiY olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farkın saptanamaması hasta sayılarının az olması nedeniyle oluşan Tip2 istatistiksel hatadan kaynaklandığı düşünüldü. PiY saptanan hastaların %73'ü yılda bir veya daha fazla ÜSYE geçirirken PiY saptanmayan hastalarda bu oran %34'tü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,013). PiY saptanan hastalarda pnömoni öyküsü (%48) PiY saptanmayanlardan (%7) anlamlı şekilde daha sıklıkla (p=0,001).

Tablo 4.10. PiY saptanan ve saptanmayan hastaların enfeksiyon öykülerinin karşılaştırılması.

	PiY saptanan n= 15	PiY saptanmayan n = 67	p Değeri
Enfeksiyon yatışı/ PEAB, n (%)	3 (20)	7 (47)	0,380
ÜSYE, n (%)			
• Yılda ≥ 1	11 (73)	23 (34)	0,013
• Yılda ≥ 4	3 (20)	6 (9)	_*
Pnömoni (ömürde ≥ 1), n (%)	7 (48)	5 (7)	0,001
Uçuk, n (%)			
• Yılda ≥ 1	5 (33)	22 (33)	1,000
• Yılda ≥ 4	2 (13)	3 (5)	_*
Siğil (ömürde ≥ 1), n (%)	3 (20)	8 (12)	0,414

Mantar (ömürde ≥ 1), n (%)	4 (27)	12 (18)	0,477
--	--------	---------	-------

PEAB, parenteral antibiyotik; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu.

* Gözlem sayılarının düşük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

4.8. Primer İmmün Yetmezlik Saptanan Ve Saptanmayan Hastaların Laboratuvar Ve Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması

PiY saptanan 14 kişinin, PiY saptanmayan 57 kişinin OİKH tanı anındaki tam kan sayımı değerlerine ulaşıldı (Tablo 4.11.). Ortanca hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ortanca trombosit değeri ise PiY saptananlarda (217 (84-286) $\times 10^3$ /ml) PiY saptanmayanlardan (260 (73-494) $\times 10^3$ /ml) daha düşüktü ($p=0,013$).

Tablo 4.11. PiY saptanan ve saptanmayan hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

	PiY saptanan n=14 ortanca (min-maks)	PiY Saptanmayan n=57 ortanca (min-maks)	p Değeri
Hemoglobin (g/dl)	13,5 (9,4-16,7)	12,9 (8,1-17,0)	0,278
Beyaz Küre (/ml)	6,0 (4,1-10,8)	6,9 (3,5-14,3)	0,552
Nötrofil (/ml)	3,9 (1,2-7,6)	3,8 (1,5-9,9)	0,778
Lenfosit (/ml)	2,0 (0,8-3,0)	2,1 (0,5-7,7)	0,686
Trombosit (/ml)	217 (84-286)	260 (73-494)	0,013
AST (IU/L)	69 (26-409)	64 (18-11161)	0,768
ALT (IU/L)	74 (12-2126)	111 (25-437)	0,501
GGT (IU/L)	68 (18-325)	115 (17-606)	0,047
ALP (IU/L)	167 (75-410)	163 (62-204)	0,334
Albumin (mg/dl)	4,4 (3,6-4,7)	4,1 (2,4-4,9)	0,056
T. Bilirubin (mg/dl)	0,7 (0,3-2,4)	0,6 (0,2-24)	0,783

INR	0,9 (0,7-2,1)	1 (0,8-1,4)	0,543
Kreatinin (mg/dl)	0,5 (0,2-0,9)	0,6 (0,2-0,9)	0,194

PiY saptanan 13 kişinin, PiY saptanmayan 57 kişinin OiKH tanı anındaki biyokimya değerlerine ulaşıldı (Tablo 4.11.). İki grup arasında ortanca ALT, AST, ALP, albümin, total bilirubin, kreatinin yönünden anlamlı fark saptanmadı. GGT değeri ise PiY saptanmayan grupta (115 (17-606) IU/L) PiY saptanan gruba (68 (18-325) IU/L) göre yüksek saptandı ($p=0,047$). Tek tek OiKH alt grupları incelendiğinde OiH, PBK, PSK ve VS'de PiY saptanan ve saptanmayan hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11'de gösterilmemiştir).

OiKH tanısı anında sitopeni varlığı açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.12) anemi, PiY saptananlarda %29 (4 hasta) ve saptanmayanlarda %25 (14 hasta) oranında saptandı. PiY saptanan grupta YDiY-1 numaralı hasta nötropenikti, bu hastanın özellikleri Bölüm 4.9'da anlatılmıştır. PiY saptanmayan grupta nötropenik hasta yoktu. Lenfopeni, PiY saptanan grupta 1 hastada vardı ve bu hasta KiY tanısı almıştı (KiY-2 numaralı hastanın özellikleri Bölüm 4.12'de özetlenmiştir). PiY saptanmayan grupta 6 kişide lenfopeni vardı. Bu hastalar ayrıntılı hastalık ve ilaç öyküsü, geçirdiği enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu, hipersplenizm bulguları açısından değerlendirildiğinde lenfopeninin, 3 hastada siroz ve portal hipertansiyon, 2 hastada Sjögren sendromu nedeniyle kullandıkları steroid, 1 hastada ise ileri yaş ile ilişkili olduğu düşünüldü. Trombositopeni PiY saptanan grupta 3 kişide vardı ve üçü de YDiY tanılıydı (Bkz. Bölüm 4.9). PiY saptanmayan grupta 4 kişide trombositopeni vardı ve tümünde siroz ilişkili portal hipertansiyona bağlıydı.

Tablo 4.12. PiY saptanan ve saptanmayan hastalarda sitopeni.

	PiY saptanan n=14	PiY Saptanmayan n=57
Anemi (Erkek <13mg/dl, Kadın <12mg/dl), n (%)	4 (29)	14 (25)

Nötropeni (<1,5 x10 ³ /ml), n (%)	0 (0)	1 (0)
Lenfopeni (<1,3 x10 ³ /ml), n (%)	1 (7)	6 (11)
Trombositopeni (<150 x10 ³ /ml), n (%)	3 (21)	4 (7)

OİKH tanı anındaki immünglobulin, kompleman ve lenfosit alt grup düzeylerine ulaşılabilen hasta sayıları Tablo 4.13'te verilmiştir. PİY saptanan grupta saptanmayan gruba göre ortalama IgG, IgM, IgA seviyeleri istatistiksel anlamlı şekilde düşük saptandı. Sırasıyla PİY olan ve olmayan gruplarda IgG düşüklüğü %36 (5/14) ve %4 (2/57), IgM düşüklüğü %82 (9/11) ve %2 (1/49), IgA düşüklüğü %70 (7/10) ve %9 (3/35) hastada saptandı. Ortalama C3 düzeyi PİY saptanmayan hastalarda daha düşükken C4 düzeyleri benzerdi. Lenfosit alt grup yüzdelerinin ortalama değerleri arasında PİY saptanan ve saptanmayan grupta anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.13. PİY saptanan ve saptanmayan hastaların immünolojik laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	PİY saptanan		PİY saptanmayan		p Değeri
	n	ortalama (min-maks)	n	ortalama (min-maks)	
IgG (mg/dl, normal 913-1884)	14	1065 (464-3080)	57	1580 (804-6330)	0,045
IgM (mg/dl, normal 88-322)	11	74 (11-263)	49	286 (64-657)	<0,001
IgA (mg/dl, normal 139-378)	10	108 (6-942)	35	259 (96-683)	0,018
IgE (U/ml)	13	6,2 (0-61)	59	14 (1-989)	0,121
C3 (mg/dl)	12	135 (72-170)	53	110 (77-171)	0,034
C4 (mg/dl)	12	21 (14-43)	54	19 (9-36)	0,120
Cd3 (% , normal 56-84)	15	83 (60-97)	58	80 (37-91)	0,473
Cd4 (% , normal 31-52)	15	45 (27-61)	58	48,5 (13-69)	0,758
Cd8 (% , normal 18-35)	15	33 (20-50)	58	29 (6-55)	0,618

Cd1656 (% normal 3-22)	15	9 (1-22)	58	8,5 (1-27)	0,859
Cd19 (% normal 6-23)	15	4 (1-18)	58	5,5 (1-54)	0,478

PiY saptanan ve saptanmayan hastalar arasında ANA, SMA ve LKM-1 pozitiflikleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken AMA pozitifliği PiY saptanmayan grupta (%47), PiY saptanan gruba göre (%13) anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,039) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. PiY saptanan ve saptanmayan hastaların antikor pozitiflik oranlarının karşılaştırılması.

	PiY saptanan, n= 15	PiY saptanmayan, n = 67	p Değeri
ANA pozitifliği	12 (80)	57 (85)	0,698
SMA pozitifliği	1 (7)	6 (9)	1,000
LKM-1 pozitifliği	1 (7)	1 (2)	0,334
AMA pozitifliği	2 (13)	31 (47)	0,039

Değerler n (%) olarak verilmiştir.

4.9. Kombine İmmün Yetmezliği (KİY) Olan Hastaların Özellikleri

KİY tanısı alan 3 hastanın 1'i erkek, diğer ikisi kadındı (Tablo 4.15). KİY-1 numaralı erkek hasta, 9 yaşında dış merkezde OİH tanısı almıştı ve 12 yaşında PSK bileşeninin de olduğu söylenmiş ve daha sonra VS olarak takip edilmişti. 16 yaşında canlı akrabadan karaciğer nakli yapılmış ve nüks olması nedeniyle 30 yaşında kadavradan ikinci kez karaciğer nakli yapılmıştı. Hastanın son karaciğer görüntülemelerinde PSK nüks bulguları vardı ve endoskopik safra yolu dilatasyonu yapılmıştı. Ayrıca ülseratif kolit, p-ANCA ilişkili vaskülit ve tiroid papiller ca öyküleri vardı. KİY-1 numaralı hastanın enfeksiyon öyküsü sorgulandığında tekrarlayan hastane yatışı gerektiren pnömoni, dirençli siğil ve tırnak mantarı öyküsü olduğu öğrenildi. Hasta ilk kez bu araştırma sırasında 32 yaşındayken immünoloji bölümüne danışıldı. Laboratuvar sonuçlarında lenfopeni, trombositopeni, IgG düşüklüğü vardı. Lenfosit alt grup yüzdeleri hafif CD4 yüksekliği (%55, yaşa göre normal aralık %31-52) dışında normaldi. Anne-babası akrabaydı ve 3 kız kardeşinde

otoimmün tiroidit vardı. İmmünoloji bölümü tarafından hastaya KİY tanısı ile IVIG tedavisi başlandı. Hastanın ileri immünolojik ve genetik çalışmaları devam ediyor.

Tablo 4.15. Kombine immün yetmezliği (KİY) olan hastaların klinik özellikleri.

	KİY-1	KİY-2	KİY-3
Cinsiyet	E	K	K
OİKH	VS (OİH+PSK)	PBK*	PBK*
Yaş	32	51	54
OİKH tanı yaşı	9	46	51
OİKH tedavi	Karaciğer nakli (2 kez)	Steroid	Steroid + Azatiyoprin + UDKA
OİKH tedavi yanıtı	Yetersiz	Yetersiz	Yeterli

* Daha önce VS olarak sınıflandırılmışlardı

KİY-2 ve 3 numaralı kadın hastalar kardeşti ve anne-babaları akraba idi. Her iki hastanın da tanısı PBK idi, ancak yeniden gözden geçirilme öncesinde VS olarak sınıflandırılmışlardı. KİY-2 numaralı hastanın OİKH tedavisine cevabı yetersizken KİY-3 numaralı kardeşininki yeterliydi. KİY-2 numaralı hastanın ek olarak romatoid artrit ve pnömoni nedeniyle hastane yatışı öyküsü vardı. KİY-3 numaralı hastanın ise sık uçuk çıkardığı (yaklaşık ayda bir), zona öyküsünün olduğu ve dirençli tırnak mantarının olduğu öğrenildi. KİY-2 numaralı hastanın laboratuvar sonuçlarında lenfopeni vardı ve IgG, IgA, IgM düşüktü. Lenfosit alt grup çalışmasında CD4 yüksek (%61, yaşa göre normal aralık %31-52), CD19 düşüktü (%4, yaşa göre normal aralık %6-23). KİY-3 numaralı hastanın tam kan sayımı normaldi ve IgG düzeyi başta normalken takiplerinde düşmüştü. Lenfosit alt grup çalışmasında CD19 düşüktü (%2, yaşa göre normal aralık %6-23). KİY-2 ve 3 numaralı hastaların ileri immünolojik testleri devam etmektedir.

KiY tanısı olan hastaların OİKH tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. KiY tanısı olan Hastaların OİKH tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri.

	KiY-1*		KiY-2		KiY-3	
	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son
Hemoglobin (g/dl)	-	10,9	13,7	14,8	11,9	10,8
Lökosit (x10³/ml)	-	4,1	5,4	7,2	5,7	5,9
Nötrofil (x10³/ml)	-	2,8	3,9	5,7	3,4	3,5
Lenfosit (x10³/ml)	-	0,9	0,9	0,8	1,7	1,8
Trombosit (x10³/ml)	-	79	273	226	227	270
AST (IU/L)	-	17	69	28	34	23
ALT (IU/L)	-	10	124	33	25	15
GGT (IU/L)	-	37	136	91	92	64
ALP (IU/L)	-	62	224	224	240	210
Albumin (g/dl)	-	3,7	4,1	4,8	4,2	4,1
Total Bilirubin (g/dl)	-	0,8	0,5	0,5	0,4	0,3
IgG (mg/dl) (913-1884)	-	743	887	798	1040	884
IgM (mg/dl) (88-322)	-	187	48	40	263	286
IgA (mg/dl) (139-378)	-	186	135	145	211	159
Otoantikör	-	ANA 1/160 pANCA 1/100	ANA 1/160	ANA 1/160	ANA 1/640 AMA 1/320	ANA 1/1000 AMA 1/320
Görüntüleme (HM, SM)	-	SM+	HM+	HM+	-	-

HM, hepatomegali; SM, splenomegali.

* KİY-1 numaralı hastanın tanı anındaki tetkik sonuçlarına ulaşamadı.

4.10. Yaygın Değişken İmmün Yetmezliği Olan (YDİY) Hastaların Özellikleri

YDİY tanısı olan 4 hastanın hepsi kadındı ve bu çalışmaya dahil olduklarında PİY tanıları önceden konulmuştu: YDİY-1 ve YDİY-2 numaralı hastalar 1 yıl önce, YDİY-4 numaralı hasta 2 yıl önce ve YDİY-3 numaralı hasta ise OİKH tanısından 1 yıl sonra PİY tanısı almıştı. YDİY hastalarının 2'sinde OİH, 1'inde PBK ve 1'inde VS (OİH+PSK) mevcuttu. OİKH tanısı alma yaşları 13, 34, 49 ve 60 idi (Tablo 4.17). YDİY hastalarının OİKH tedavi cevabı 3 hastada yeterliydi ve 1 hastada (YDİY-4) ise PBK tanısı yeni konulduğu için tedavi yanıtı değerlendirilemedi. Dört hastaya da immünoloji bölümü tarafından intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi başlanmıştı. YDİY-1 numaralı hasta ayrıca sık enfeksiyon geçirmesi nedeniyle profilaktik antibiyotik olarak trimetoprim-sülfometaksazol almaktayken sitopeni gelişmesi nedeniyle azitromisin proflaksisine geçilmişti.

YDİY-1 numaralı hastanın trunkus arteriosus nedeniyle operasyon öyküsü ve bronşektazisi vardı, Di-George sendromu araştırılmış ve FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) analizi ile dışlanmıştı. YDİY-3 numaralı hastanın hipertansiyon ve Tip2 diyabeti vardı. YDİY-2 ve 4 numaralı hastaların ek hastalıkları yoktu. YDİY saptanan hastaların hiçbirinde OİKH'a eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalık yoktu. YDİY-1 ve -2 numaralı hastaların anne-babası akrabaydı ancak YDİY-3 ve -4 numaralı hastaların anne-babaları arasında akrabalık öyküsü yoktu. Aile öyküleri sorgulandığında YDİY-2 numaralı hastanın annesinde rektum, babasında akciğer kanseri vardı. YDİY-3 numaralı hastanın babasında akciğer kanseri vardı. YDİY hastalarının PİY tedavileri başlanmadan önceki enfeksiyon öyküleri sorgulandığında YDİY-1 numaralı hastanın yılda ortalama 5 kez ÜSYE geçirdiği, birkaç yıl peş peşe pnömoni geçirdiği öğrenildi. YDİY-2 numaralı hastanın da birkaç yıl peş peşe pnömoni öyküsü vardı. YDİY-3 ve -4 numaralı hastaların sırasıyla yılda ortalama 10 ve 8 kez ÜSYE geçirdikleri öğrenildi. Tüm YDİY hastalarının PİY

tedavisi başlandıktan sonrasında enfeksiyon sıklıklarında belirgin azalma olduğu öğrenildi.

Tablo 4.17. Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) olan hastaların klinik özellikleri.

	YDİY-1	YDİY-2	YDİY-3	YDİY-4
Cinsiyet	K	K	K	K
OİKH	OİH	VS (OİH+PSK)	OİH	PBK
Yaş	19	37	50	60
OİKH tanı yaşı	13	34	49	60
PİY tanı yaşı	12	33	50	58
OİKH tedavi	steroid	steroid+UDKA	steroid	UDKA
OİKH tedavi yanıtı	Yeterli	Yeterli	Yeterli	Yeni tanı
PİY tedavisi	IVIG+ antibiyotik profilaksisi	IVIG	IVIG	IVIG

IVIG: intravenöz immünglobulin

YDİY-1 numaralı hasta pansitopenik seyretmesi nedeniyle kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılmış ve megakaryositlerde artış, myeloid ve eritroid seride megaloblastik değişiklikler görülmüş, hastanın pansitopeni etiyojisi siroz olarak değerlendirilmişti. Tüm YDİY hastalarının OİKH tanısı aldıklarındaki IgG ve IgM düzeyleri düşüktü. YDİY saptanan hastaların OİKH tanısı aldıkları andaki ve son poliklinik kontrollerindeki laboratuvar değerleri Tablo 4.18.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Yaygın değişken immün yetmezliği (YDİY) olan hastaların OİKİH tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme bulguları.

	YDİY-1		YDİY-2		YDİY 3		YDİY-4	
	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son
Hemoglobin (g/dl)	9,4	10,7	13,9	14	12,8	13,6	13,3	-
Lökosit (x10³/ml)	4,3	2,1	8,7	6,2	6,9	7,2	4,1	-
Nötrofil (x10³/ml)	1,2	1,0	5,5	3,8	5,0	4,9	2,4	-
Lenfosit (x10³/ml)	2,8	1,0	2,3	2,3	1,4	1,5	1,4	-
Trombosit (x10³/ml)	91	94	226	233	104	221	84	-
AST (IU/L)	92	36	115	32	26	15	40	-
ALT (IU/L)	33	16	228	35	34	15	71	-
GGT (IU/L)	35	21	68	29	23	26	40	-
ALP (IU/L)	226	93	112	103	87	103	125	-
Albumin (mg/dl)	3,8	4,2	4,6	4,2	4,5	4,9	4,4	-
Total Bilirubin(mg/dl)	0,6	0,4	0,9	0,4	0,6	0,8	0,7	-
IgG (mg/dl) (913-1884)	464*	1020*	570*	990*	618	700*	764*	-
IgM (mg/dl) (88-322)	38*	11*	53*	74*	79	68*	11*	-
IgA (mg/dl) (139-378)	<6,6*	<6,6*	14*	28*	46	45*	<6,6*	-
Otoantikolarlar	-	ANA 1/160	ANA 1/160	ANA 1/160	-	-	-	-
Görüntüleme (HM, SM)	HM+ SM+	HM+ SM+	-	-	HM+ SM+	HM+ SM+	SM+	-

HM: hepatomegali SM:splenomegali
* IVIG tedavisi altında

4.11. Parsiyel IgA (PIgA) Eksikliği Olan Hastaların Özellikleri

PIgA eksikliği tanısı alan 4 hastanın 1'i erkek, 3'ü kadındı (Tablo 4.19). PIgA eksikliği hastalarının hepsinin tanısı OİH'ti, ancak OİKH tanılarının yeniden değerlendirmesinden önce PIgAE-4 numaralı hasta VS olarak sınıflandırılmıştır. Hepsinin OİKH tedavi yanıtları yeterliydi. PIgAE-3 numaralı hastada psöriyazis, PIgAE-4 numaralı hastada hipertansiyon vardı ve diğer hastaların eşlik eden hastalığı yoktu. PIgAE-3 numaralı hastanın doku transglutaminaz IgA antikorları pozitifti ancak klinik olarak çölyak hastalığının klinik bulguları yoktu ve de duodenal biyopsisi çölyak hastalığıyla uyumlu değildi. Diğer PIgA eksikliği hastalarının çölyak otoantikörleri negatifti. PIgA eksikliği hastalarının hiçbirinde anne-baba akrabalığı yoktu. Aile öyküleri sorgulandığında, PIgA eksikliği hastalarının birinci derece akrabalarında otoimmün hastalık veya kanser yoktu. PIgA eksikliği hastalarının enfeksiyon öyküleri sorgulandığında PIgAE-1 ve -4 numaralı hastalar yılda 1-2 kez ÜSZE geçirdiklerini belirttiler, bunun dışında ağır veya sık enfeksiyon öyküleri yoktu. PIgAE-2 numaralı hasta nadiren (3-4 yılda bir) enfeksiyon geçirdiğini belirtti. PIgAE-4 numaralı hastanın ise bir kez pnömoni nedeniyle yatış ve IV antibiyotik kullanma öyküsü vardı. İmmünoloji bölümü tarafından PIgA eksikliği olan bu dört hastaya ilaçsız takip önerildi. PIgA eksikliği olan hastaların OİKH tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.19. Parsiyel IgA (PIgA) eksikliği olan hastaların klinik özellikleri.

	PIgAE-1	PIgAE-2	PIgAE-3	PIgAE-4
Cinsiyet	E	K	K	K
OİKH	OİH	OİH	OİH	OİH*
Yaş	21	29	37	58
OİKH tanı yaşı	11	21	16	56
OİKH tedavi	Azatiyoprin	Azatiyoprin + UDKA	Steroid + Azatiyoprin	UDKA (steroid kesilmiş)

ÖİKH tedavi yanıtı	Yeterli	Yeterli	Yeterli	Yeterli
---------------------------	---------	---------	---------	---------

* Daha önce VS olarak sınıflandırılmıştı.

Tablo 4.20. Parsiyel IgA (PIgA) eksikliği olan hastaların ÖİKH tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri.

	PIgAE-1		PIgAE-2		PIgAE-3		PIgAE-4	
	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son
Hemoglobin (g/dl)	11,6	16,6	13,1	14,3	11,0	11,7	14,6	14,5
Lökosit (x10³/ml)	7,8	7,8	10,8	5,1	8,3	8,7	5,6	5,8
Nötrofil (x10³/ml)	4,0	3,5	7,6	3,2	5,6	5,7	3,0	2,6
Lenfosit (x10³/ml)	3,0	2,5	2,0	1,4	1,9	2,0	2,0	2,6
Trombosit (x10³/ml)	211	158	152	165	215	209	219	266
AST (IU/L)	54	27	-	28	409	6	53	53
ALT (IU/L)	70	20	-	25	286	16	73	20
GGT (IU/L)	20	23	-	50	244	31	34	22
ALP (IU/L)	288	103	-	72	410	108	167	138
Albumin (g/dl)	4,2	4,6	-	4,5	3,6	3,3	4,4	4,6
Total Bilirubin(g/dl)	0,3	0,3	-	0,9	0,7	0,5	0,3	0,4
IgG (mg/dl) (913-1884)	1440	1460	2240	1880	3080	1870	1090	1160
IgM (mg/dl) (88-322)	-	134	-	119	233	172	95	85
IgA (mg/dl) (139-378)	82	91	942	78	58	58	94	103
Otoantikör	ANA 1/100	ANA 1/100	SMA 1/100 ANA 1/100	ANA 1/320	ANA 1/100	ANA 1/100	ANA 1/100	ANA 1/100
Görüntüleme (HM, SM)	-	SM+	-	-	SM+	SM+	-	-

HM, hepatomegali; SM, splenomegali.

4.12. Selektif IgM (SIgM) Eksikliği Olan Hastaların Özellikleri

SIgM eksikliği olan 4 hastanın biri PSK, diğer üçü OİH tanıydı (Tablo 4.21). SIgME-1, -2 ve -3 numaralı hastaların OİKH tedavi cevapları yeterliyken SIgME-4 numaralı hastanunki yeterli değildi. SIgME-1 ve -2 numaralı hastaların ek hastalıkları yoktu. SIgME-3 numaralı hastada vitiligo ve SIgME-4 numaralı hastada SLE, Sjögren, otoimmün tirodit, hipertansiyon ve diyabet tanıları mevcuttu. SIgME-1, -2ve -3 numaralı hastaların anlamlı enfeksiyon öyküleri yokken SIgME-4 numaralı hastanın bir kez ayaktan pnömoni geçirdiği öğrenildi. SIgM eksikliği hastalarının hiçbirinde anne-baba akrabalığı yoktu. Aile öyküsü sorgulandığında SIgME-3 numaralı hastanın kız kardeşinde SLE, SIgME-4 numaralı hastanın ise ablasında psöriyazis vardı. SIgM eksikliği hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarında kanser yoktu.

Tablo 4.21. Selektif IgM (SIgM) Eksikliği Olan Hastaların Klinik Özellikleri.

	SIgME-1	SIgME-2	SIgME-3	SIgME-4
Cinsiyet	E	K	E	K
OİKH	PSK	OİH	OİH	OİH
Yaş	36	57	33	60
OİKH tanı yaşı	32	44	32	56
OİKH tedavi	UDKA	Steroid	Steroid + UDKA	Mikofenolat mofetil*
OİKH tedavi yanıtı	Yeterli	Yeterli	Yeterli	Yetersiz

* Lenfopeni nedeniyle azatiyoprin kesilerek mikofenolat mofetile geçilmiş.

Tablo 4.22. Selektif IgM (SIgM) eksikliği olan hastaların oikh tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri.

	SIgME-1		SIgME-2		SIgME-3		SIgME-4	
	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son
Hemoglobin (g/dl)	15,8	17,0	14,7	14,7	16,7	17,8	14,0	12,6
Lökosit (x10³/ml)	5,3	5,0	7,8	7,9	10,8	7,5	4,3	3,2
Nötrofil (x10³/ml)	2,7	1,9	4,6	4,1	7,2	5,3	2,2	2,1
Lenfosit (x10³/ml)	2,1	2,6	2,7	2,9	2,6	1,6	1,7	0,9
Trombosit (x10³/ml)	247	226	286	321	228	195	154	144
AST (IU/L)	219	25	45	21	152	21	91	55
ALT (IU/L)	417	34	111	42	409	22	117	72
GGT (IU/L)	111	15	18	16	325	103	108	38
ALP (IU/L)	252	145	81	73	76	40	75	78
Albumin (g/dl)	4,7	4,9	4,3	4,4	4,6	4,9	4,7	5,0
Total Bilirubin (g/dl)	2,4	0,8	0,8	0,8	0,8	1,1	0,9	0,6
IgG (mg/dl) (913-1884)	1550	1260	1010	1040	2760	1880	1170	1720
IgM (mg/dl) (88-322)	77	87	44	40	74	48	76	45
IgA (mg/dl) (139-378)	-	158	243	209	240	229	267	198
Otoantikör	-	ANA 1/100	-	-	LKM-1 1/100	ANA 1/100	ANA 1/640	ANA 1/320
Görüntüleme (HM, SM)	SM+	SM+	SM-	HM+	-	-	HM+	HM+

HM: hepatomegali SM:splenomegali

SIgM eksikliği olan hastaların OİKH tanı anındaki ve en son takipteki laboratuvar ve görüntüleme özellikleri Tablo 4.22’de verilmiştir. Tüm SIgM eksikliği hastalarının ilk tanı

anlarında tam kan sayımları normalken SIgME-4 numaralı hastanın takiplerinde azatiyoprine bağlı lenfopeni geliştiği için mikofenolat mofetil olarak değiştirilmişti. Hastaların tümünün IgG ve IgA düzeyleri normal iken IgM düzeyleri tanım gereği düşüktü. SIgME-1 numaralı hastanın lenfosit alt grup yüzdeleri normaldi. SIgME-2 ve -4 numaralı hastaların CD19'u %4 (yaşa göre normal aralık %6-23) olup düşüktü. SIgME-3 numaralı hastanın ise CD3' %90 (yaşa göre normal aralık %56-84) olup yüksekti. İmmünoloji bölümü tarafından SIgM eksikliği tanısı konulan bu hastalara ilaçsız takip önerildi.



5. TARTIŞMA

Poliklinikte takipli 90 OİKH hastasının tanılarının OİKH alt gruplarına göre dağılımı 38 OİH, 29 PBK, 5 PSK ve 18 VS şeklindeydi ve yeniden değerlendirme sonrası 43 OİH, 32 PBK, 6 PSK ve 8 VS olarak değiştirildi ve de 1 hastada OİKH dışlandı. PİY açısından değerlendirilen 89 hastanın 7'sinin ilk değerlendirmeleri iyi tanımlanmış PİY'lerden birisine uymamakla birlikte PİY dışlanamadı. Ancak Covid-19 pandemisi nedeniyle ileri immünolojik değerlendirmeleri pandemi sonrasına ertelendi. Değerlendirmesi tamamlanan 82'nin OİKH tanıları 39 OİH, 32 PBK, 4 PSK ve 7 VS idi. Hastaların 15 (%18)'inde PİY tespit edildi. PİY saptanan hastalardan PİY tiplerinin dağılımı 3 KİY, 4 YDİY, 4 PİgA eksikliği ve 4 SİgM eksikliği şeklindeydi. OİKH alt gruplarına göre PİY varlığına bakıldığında; 39 OİH'li hastanın 4'ünde PİgA eksikliği, 3'ünde SİgM eksikliği, 2'sinde YDİY olmak üzere toplamda %23 (9) 'unda; PBK'lı 32 hastanın 2'sinde KİY, 1'inde YDİY olmak üzere toplamda %9 (3)'ünde; PSK'lı 4 hastanın 1'inde SİgM eksikliği olmak üzere toplamda %25 (1)'inde ve VS'li 7 hastanın 1'inde YDİY, 1'inde KİY olmak üzere toplamda %28 (2)'sinde PİY tespit edildi.

Çalışmaya başlangıçta dahil edilen 90 hastanın 17'sinde (%19) klinikte konulan tanının uluslararası standart tanı kriterleri ile uyuşmadığı görüldü. En çok tanı değişikliği VS'de (%67;18 hastanın 12'si) gerçekleşti. VS kısaca, OİH'e PBK veya PSK'nın eşlik etmesi olarak tarif edilse de hala standart bir tanı kriterleri geliştirilmemiştir. OİH, PBK ve PSK her biri kendi içinde heterojen hastalıklardır ve klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik olarak bazı benzer özellikler görülebilmektedir; bu da ayırıcı tanıyı zorlaştırmakta ve klinisyenleri daha fazla VS tanısı koymaya yönlendirmektedir (86). Örneğin "*interface hepatit*", OİH'in tanı kriterleri arasında yer almakla birlikte PBK'da da görülebilen bir histolojik bulgudur (87). ANA pozitifliği, her ne kadar OİH'in bir özelliği olarak öne çıksa da PBK'da %50 oranında görülmektedir (56), ayrıca VS için tanımlanan Paris kriterlerinde yer almamaktadır. Buna benzer tanı karışıklıkları nedeniyle kolestatik otoimmün hastalıklar olan PBK ve PSK ile örtüşen özellikleri bulunan OİH hastalarının standart

şekilde sınıflandırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızda OİH&PBK varyant sendromu tanısı Paris kriterleri standart alınarak konuldu. Başlangıçta OİH&PBK varyant olarak gruplandırılan 12 hastanın tanıları 5'inde OİH ve 7'sinde PBK olarak değiştirildi. Uluslararası kriterleri kullanıldığında PBK tanılı 3 hastanın 1'i PSK ve 2'si VS olarak yeniden sınıflandı. Daha önce izole AMA pozitifliği ile PBK tanısı almış bir hastada ise PBK'nın histolojik veya laboratuvar bulguları olmaması nedeniyle bu tanıdan uzaklaşıldı. PBK nadir bir hastalık olmakla birlikte izole AMA pozitifliği genel toplumda %0,5-0,6 oranında görülmektedir (54). İzole sadece AMA pozitifliği olan bu kişilere, PBK tanısı konulmamalıdır. Çalışmamızda başlangıçta OİH tanısı almış olan hastalarda yeniden değerlendirme sonrası tanı değişikliği olmaması, OİKH hastalarındaki tanı zorluğunun, VS ve PBK tanılarının daha sık konulması yönünde bir eğilim oluşturduğunu düşündürmüştür.

Tanıların yeniden gözden geçirilmesinden sonra VS olarak sınıflandırılan 8 hasta vardı; bunların 6'sı OİH&PBK ve 2'si OİH&PSK örtüşmesiydi. PBK hastalarında VS oranı Paris kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarda %4,8-9,2 olarak bildirilmiştir (59,88). Bizim çalışmamızda bu oran %15,8 (6/38) idi. PSK hastalarının IAIHG kriterleri kullanılarak değerlendirildiği çalışmalarda VS görülme oranı %7,4-14 olarak bildirilmiştir (86). Çalışmamızda PSK hastalarının sayısı az olmakla birlikte OİH&PSK örtüşmesi PSK'ların %25'inde (2/8) saptandı.

OİH'in ön planda kadınlarda geliştiği (yaklaşık %80) ve 10-30 ile 40-60 yaş aralıklarında zirve yaptığı bilinmektedir (50). Çalışmamızda da OİH sıklıkla kadınlarda (%76) saptandı ve ortanca tanı yaşı 45 idi. OİH'li 43 hastanın, 41 (%95)'i tip 1 ve 2 (%5)'si tip 2 OİH idi. Literatürle uyumlu şekilde tip 2 OİH olanlarda hastalık, çocukluk döneminde tanı almıştı (50). OİH hastalarında 28%-33% oranında tanı anında siroz görülmekte, %10-40 oranında ise takiplerinde siroz gelişmektedir (51). Bizim çalışmamızda OİH hastalarındaki ortanca 5 yıllık takip süresinin sonunda siroz oranı %12 (5/43) olup literatürle uyumluydu. Çalışmamızdaki OİH'li hastalar, azatiyoprine bağlı lenfopeni

nedeniyle tedavisi mikofenolat mofetil olarak değiştirilmiş bir hasta dışında ilk basamak tedavi olan steroid ve azatiyoprin kullanıyorlardı. OİH tanısı olup UDKA kullanan 14 hasta (%33) vardı. UDKA kullanan OİH hastalarından 5'i daha önceden VS olarak sınıflandırılmış diğer 7'sinde ise ALP yüksekliği nedeniyle tedaviye UDKA eklenmişti. OİH'te ilk basamak tedavinin başarısızlığının %7-9 oranında olduğu bildirilmiştir (51). Çalışmamızda tedaviye yetersiz yanıt oranı %2 (1/43) idi. Bu oranın literatürde belirtildiğinden daha düşük olmasının nedeni birlikte akut karaciğer yetmezliği ve dekompanze sirozu olan hastaların çalışmaya dâhil edilmemesi olabilir. Çalışmamızda OİH hastalarında %25 hepatomegali ve %33 splenomegali görülmüştür ve önceki çalışmalarda benzer oranlar belirtilmiştir (89).

PBK'nın kadınlarda daha sık olduğu (%90) ve 40-60 yaşlarında zirve yaptığı bilinmektedir (56). Çalışmamızda benzer şekilde kadınların oranı %96 ve ortanca tanı yaşı 46 idi. UDKA tedavide kullanılmaya başlandıktan sonraki çalışmalarda PBK'daki siroz oranının %7-13 olduğu belirtilmiştir (54). Bu çalışmadaki PBK hastalarının ortanca 6,5 yıl takip süresin sonundaki siroz oranı %6 idi (2/32) ve 1 hastada karaciğer nakli yapılmıştı. Çalışmamızdaki PBK hastalarının %94'ü ilk basamak tedavi olan UDKA kullanmaktaydı. Standart PBK tedavisinde yeri olmayan immünsupresif ilaçları kullananlar ise daha önce VS olarak sınıflandırılmışlardı. PBK'da %40'a varan oranda yetersiz yanıt görülebildiği bilinmektedir (54). Çalışmamızdaki PBK hastalarının %13'ünde (4/32) yetersiz yanıt alınmıştı. PBK hastalarında %30-50 hepatomegali ve yaklaşık %15 oranında splenomegali bildirilmiştir (90)(87). Bu çalışmada ise PBK'ların %25'inde hepatomegali ve %14'ünde splenomegali olduğu görüldü.

Çalışmamızda PSK hastalarının sayısının az (6 hasta) olması diğer gruplarla ve literatürle karşılaştırma yapılmasını kısıtlamıştır. PSK erkeklerde (%60) kadınlardan daha sık görülür ve genelde tanı 40'lı yaşlarda konulur (91). Bu çalışmada da erkek cinsiyet ön plandaydı (6 hastanın 5'i) ve ortanca tanı yaşları 40'tı. Biyopsi yapılan PSK'ların üçte ikisinde siroz olduğu bilinmektedir (57) ve bizim çalışmamızda 2 hastada siroz gelişmişti.

PSK'da medikal tedavinin etkinliği sınırlıdır, UDKA tedavisi tartışmalı olmakla birlikte standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki PSK hastalarının hepsi UDKA kullanıyordu. PSK hastalarının 1 (%17)'inde yetersiz yanıt vardı.

OİH'e %14-44 oranında ekstrahepatik otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir, en sık otoimmün tiroidit (%10-18) görülür (51). Çalışmamızda da OİH'lilerin %40'ında ekstrahepatik otoimmün hastalık vardı; en sık görülenler otoimmün tiroidit (%19) ve SLE (%12) idi. PBK hastalarında başta otoimmün tiroidit (92) ve Sjögren sendromu olmak üzere %40-65 oranında diğer otoimmün hastalıkların eşlik ettiği bilinmektedir (56). Çalışmamızda PBK'da ekstrahepatik otoimmün hastalık %34 oranındaydı; literatür ile uyumlu olarak en sık otoimmün tiroidit (%25) ve Sjögren sendromu (%9) eşlik ediyordu. PSK'ya en sık eşlik eden otoimmün hastalık ülseratif kolittir (ÜK) (91). Çalışmamızda PSK olarak sınıflandırılan hastalarda ÜK görülmemekle birlikte OİH&PSK varyant sendromlu bir hastada ÜK eşlik ediyordu. IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit, sklerozan kolanjitin nadir bir çeşididir ve sıklıkla otoimmün pankreatit ile birlikte görülür (93). Çalışmamızda bir PSK hastasında IgG4 ilişkili hastalık vardı ve takibinde otoimmün pankreatit gelişti.

OİH ve PBK'da hepatoselüler kanser, PSK'da ise kolanjiyelüler ve kolorektal kanser riskinin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızdaki hastalarda bu kanserler geliştiren hasta yoktu. Kanserli 6 hastadaki kanserlerin OİKH ile ilişkisine dair önceki çalışmalarda bir veriye rastlanmadı.

2018 Türkiye nüfus ve sağlık araştırmasında Türkiye'deki evliliklerin %24'ünün akraba evliliği olduğu belirtilmiştir (94). Çalışmamızda benzer şekilde hastaların %27'sinin anne-babası akrabaydı ve OİKH alt grupları arasında anlamlı fark yoktu. Birinci ve ikinci derece akrabalarında otoimmün hastalık bulunma oranı geçmiş çalışmalarda OİH'te %10-44 ve PBK'da %54 olarak bildirilmiştir (95,96). Çalışmamızda ise bu oran OİH'te %27 ve PBK'da %41 bulundu. Literatürde OİKH hastalarının ailelerinde görülen kanserlerle ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise hastaların %32'sinin ailesinde kanser öyküsü vardı.

Hepatoselüler hasarın belirteci olan ALT ve AST, beklendiği üzere OİH hastalarında PBK hastalarından anlamlı şekilde yüksekti. Kolestaz göstergesi olan ALP ise, kolestazın ön planda olduğu PBK ve PSK'da daha yüksek saptanmakla birlikte fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. PSK hastalarında ortanca trombosit değerleri OİH ve PBK'ya göre düşük olduğu gözlemlendi. Bu durumun, PSK grubunda splenomegalinin diğer iki gruba göre daha fazla olması ve eşlik eden muhtemel portal hipertansiyon ile açıklanabileceği düşünüldü. Yüksek IgG düzeyi OİH'te tanı kriterleri içerisinde yer almakta ve IgM'nin ise tanı kriteri olmamakla birlikte PBK'da yükselebildiği bilinmektedir (51,56). Çalışmamızda IgG düzeyleri OİH grubunda, diğer gruplara göre daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. IgM ise PBK hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer gruplardan daha yüksekti. IgA ve IgE ve kompleman düzeylerinin OİKH ile ilişkisi tanımlanmamıştır. Çalışmamızda da OİKH alt grupları arasında IgA ve IgE ve kompleman düzeyleri yönünden fark saptanmadı. Bilgimiz dahilinde literatürde OİKH hastalarında lenfosit alt gruplarının değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda lenfosit alt grup düzeyi değerlendirildiğinde OİKH hastalarında CD19 düzeyinin erişkin yaşa göre belirtilmiş referans aralığının altında olduğu, diğer lenfosit alt gruplarının ise normal aralıkta olduğu görüldü. CD19 düşüklüğünün ön planda immünsupresif kullanımına bağlı olduğu düşünüldü.

OİH'te ANA pozitifliği %80, SMA pozitifliği %63 ve anti-LKM1 pozitifliği %3 oranında bildirilmiştir (97). Çalışmamızda literatürde bildirilen oranlara göre OİH'teki ANA pozitifliği yüksek (%93), SMA pozitifliği (%12) düşük ve anti-LKM1 pozitifliği (%5) benzerdi. Ayrıca OİH'te %8-18 oranında histolojik safra kanalı hasarı olmadan AMA pozitifliği olduğu bilinmektedir (51,97). Çalışmamızda da OİH'lerin %9 (4/43)'unda AMA pozitifliği. Literatürde PBK hastalarında %90-95 AMA pozitifliği, %50 ANA pozitifliği olduğu bilinmektedir (56). Çalışmamızda PBK'ların %78'inde ve OİH&PBK varyant sendromlu 6 hastanın 5'inde AMA pozitifliği. Çalışmamızdaki PBK hastalardaki ANA pozitifliği (%72) literatürden yüksekti. PSK tanısı için spesifik otoantikor pozitifliği tanımlanmamıştır. Ancak PSK hastalarında ANA %29 oranında pozitif olabilmekte, özellikle inflamatuvar

bağırsak hastalığı eşlik edenlerde p-ANCA pozitifliği görülebilmektedir (97). Çalışmamızda PSK'lı hasta sayısı az olmakla birlikte 6 hastanın 4'ünde ve OİH&PSK varyant sendromlu 2 hastanın 2'sinde de ANA pozitifliği vardı. Ayrıca OİH&PSK varyant sendromu olan bir hastada p-ANCA pozitifliği ve ÜK eşlik ediyordu.

OİKH hastalarının %52 (45/89)'sinde anti-Hbs negatifliği ve OİKH tanısı aldıkları sırada viral hepatitlerin dışlanması için bakılmıştı. Anti-Hbs negatif olan hastalar sorgulandığında 9'unun takiplerinde aşı yapılmadığı öğrenildi, 11 hastaya ise ulaşılamadı. Sonuçta OİKH'lerin en azından %10'unun (9/89) Hepatit B'ye karşı bağışık olmadığı ve aşılanmamış oldukları dikkati çekti.

Çalışmamızda OİKH'e sahip bireylerin enfeksiyon öyküleri ortaya konulmuştur ve daha önceki literatürde benzer bir veri bulunmamaktadır. OİKH'in %11'inin hastane yatışı gerektiren enfeksiyon, %43'ünün her yıl ve %12'sinin ise yılda dörtten fazla ÜSYE geçirme, %15'inin pnömoni öyküsünün olduğu saptanmıştır. OİKH'li bireylerin enfeksiyon geçirmesi, özellikle sirozlu hastalarda dekompanzasyon, hastane yatışları ve mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca sık enfeksiyon geçiren OİKH'lerde immünsupresif kullanımı sebep olarak görülebildiği için altta yatan PİY gözden kaçabilir.

Bu çalışma, OİKH'de PİY sıklığının araştırıldığı ilk çalışmadır. OİKH hastalarının %18 (15/82)'inde PİY tespit edildi. Çalışmamızda PİY tanısı alan 15 hastanın 4'ü bu araştırmadan önce PİY (hepsi YDİY tanısı) tanısı almışken, diğerler 11 hasta bu çalışma dahilinde PİY tanısı aldı. PİY saptanan hastalardan 3'ünde KİY, 4'ünde YDİY, 4'ünde PlgA eksikliği ve 4'ünde SlgM eksikliği saptandı. OİKH alt gruplarına göre PİY dağılımına bakıldığında; 39 OİH'li hastanın 4'ünde PlgA eksikliği, 3'ünde SlgM eksikliği, 2'sinde YDİY olmak üzere toplamda %23 (9) 'unda; PBK'lı 32 hastanın 2'sinde KİY, 1'inde YDİY olmak üzere toplamda %9 (3)'ünde; PSK'lı 4 hastanın 1'inde SlgM eksikliği olmak üzere toplamda %25 (1)'inde ve VS'li 7 hastanın 1'inde YDİY, 1'inde KİY olmak üzere toplamda %28 (2)'sinde PİY tespit edildi. Çalışmamızda PİY, OİH'li hastalarda diğer gruplardan daha yüksek oranda tespit edilse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızdaki PSK

hastalarının sayısının az olması nedeniyle kısıtlı sonuç elde edilebildi ancak, literatürde PİY ile ilişkisi en iyi gösterilmiş OİKH PSK'dır.

Poliklinik takibindeki tanılarının gözden geçirilmesiyle tanısı değişen 17 hastanın 3'ünde PİY saptandı. Bunların 2'sinde KİY (hasta KİY-2 ve KİY-3) tespit edildi ve ilk tanıları VS iken yeniden değerlendirme sonrasında PBK olarak sınıflandırıldılar. Bu hastalarda seroloji negatifliği ve IgG düzeylerinin düşük/normal olması nedeniyle Paris kriterlerinin sağlanamadığı düşünülebilir. Tanısı VS iken OİH'e değişen diğer bir hastada ise SIgA eksikliği mevcuttu ve bu PİY'in OİKH tanısının değişmesinde etkili olmadığı düşünüldü.

YDİY hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri, immünglobulin eksikliği ile seyreden diğer PİY'lerden (PIgA eksikliği ve SIgM eksikliği) daha gürültülü olması nedeniyle daha kolay tanı aldıkları düşünülebilir. Nitekim PİY tanısını bu çalışmadan önce almış olan hastaların tepsinde tanı YDİY'di. PIgA eksikliği ve SIgM eksikliği saptanan hastalarımızın ilgili immünglobulin düzeyleri çalışmadan önce yapılan ilk tetkiklerde de düşük olarak saptanmış olmasına rağmen ileri inceleme yapılmamıştı. Bu hastalarda ağır enfeksiyon öykülerinin olmadığı için PİY araştırılmasının akla getirilmediği düşünüldü. Diğer yandan ise KİY tanılı hastaların ağır ve/veya sık enfeksiyon öyküleri belirgin olmasına rağmen bu araştırmadan önce tanı almamışlardı.

PİY'i akla getiren bulguların başında enfeksiyonlar gelmektedir. Çalışmamızda PİY saptanan hastaların saptanmayanlara göre istatistiksel anlamlı fark oluşturacak şekilde daha sık ÜSYE ve pnömoni öyküsü vardı. Bakteriyel hastalıkların ön plana çıkması PİY hastalarımızın çoğunun immünglobulin düşüklüğü ile seyretmesinden kaynaklanıyor olabilir. Sık ÜSYE geçiren 9 hastanın 3'ünde (%33) ve pnömoni öyküsü olan 12 hastanın 7'sinde (%58) PİY saptanmış olması dikkat çekicidir. Sık veya ağır enfeksiyon öyküsü olan OİKH hastaları immünsüpresif tedavi alıyor olsalar bile PİY açısından araştırılması gereklidir. Enfeksiyon sıklığı dışında, hastada veya ailesinde otoimmünitenin ve lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere malignitelerin PİY açısından uyarıcı olması gerektiği bilinmektedir. Ayrıca anne-baba akrabalığı PİY'e zemin hazırlamaktadır.

Çalışmamızda PİY saptanan ve saptanmayan hastalar arasında bu açılardan anlamlı fark gözlenmemesinin hasta sayılarının az olmasına bağlı oluşan Tip2 istatistiksel hatadan kaynaklandığı düşünüldü.

PİY saptanan grupta ortanca trombosit sayısının daha düşük ve trombositopeninin daha sık olması her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmasa da splenomegalinin PİY grubunda PİY saptanmayanlardan daha fazla (%46 vs. %23) olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. PİY saptanmayanlarda GGT'nin daha yüksek olmasının PBK hastalarının çoğunlukla PİY grubunda olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

OİH hastalarında PİgA eksikliği sıklığının belirlendiği veya OİH'te PİgA eksikliği olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. OİH'li çocuklardan oluşan ve LKM-1 ile ANA/SMA pozitif hastaların karşılaştırıldığı 52 hastalık bir seride PİgA eksikliği %23 oranında tespit edilmiştir (75). Bu seride PİgA eksikliği sıklığının LKM-1 otoantikor pozitiflerde (%45), ANA ve SMA pozitiflerden (%9) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Başka bir çalışmada LKM-1 otoantikoru pozitif 62 hastanın %4,6'sında IgA düzeyleri "saptanamayacak kadar düşük" iken %29'unda "parsiyel eksiklik" saptanmıştır (76). Tersinden bakılırsa SİgA eksikliği hastalarına, %0,79 ila %5 oranda OİH'in eşlik ettiği bildirilmiştir (74). Bu çalışmada OİH tanılı 39 hastanın %10 (4)'ünde PİgA eksikliği saptandı. Çalışmamızdaki PİgA eksikliği tespit edilen hastaların hepsinde ANA pozitifliği ve birinde ilave olarak SMA pozitifliği vardı. Yalnızca 2 OİH hastasında LKM-1 pozitifliği ve bunlarda PİgA eksikliği tespit edilmedi.

Çalışmamızda OİH'li 39 hastanın 3'ünde (%7) SİgM eksikliği tespit edildi (SİgME-2, -3 ve -4 numaralı hastalar). Daha önce Japonya'dan OİH ve SİgM eksikliğinin birlikte görüldüğü 2 vaka bildirim yapılmıştır; Arahata M ve ark. (98) 64 yaşında bir kadın ve Sano A ve ark. (99) 21 yaşında bir erkek OİH hastasında IgM düzeyleri sırasıyla 11 ve 2 mg/dl saptanmıştır. Çalışmamızdaki SİgM eksikliği tespit edilen hastaları 32 (erkek), 44 (kadın) ve 56 (kadın) yaşlarında OİH tanısı almışlardı. IgM düzeyleri 40-48 mg/dl aralığında olup

daha önce bildirilmiş iki vakadan görece yüksekti. Literatürde 35 SIgM eksikliği hastasında otoimmünitenin birlikteliğini araştıran bir çalışma mevcuttur. Sadece 2 hastada OİH saptanmıştır ve SIgM eksikliğine en fazla eşlik eden otoimmün hastalıklar SLE, otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı ve Sjögren sendromudur (99). Çalışmamızdaki SIgM eksikliği olan OİH'li hastalardan birinde vitiligo diğerinde ise SLE, Sjögren sendromu ve otoimmün tiroidit birlikte bulunmaktaydı. Arahata M ve ark. (98)'in bildirdiği vaka tanı aldığı sirozu olan, steroid tedavisini reddetmiş, takibinde HCC gelişmiş ve karaciğer dekompanzasyonu nedeniyle mortaliteyle sonuçlanmışken, Sano A ve ark (99)'ün bildirdiği vakanın akut hepatit kliniği ile tanı alıp 160. günde remisyonda olduğu bilgisi verilmiştir. Çalışmamızdaki 3 hasta da kronik hepatit kliniği ile tanı almıştı, 1 ve 3 yıllık takipte ikisinin tedavi cevabı yeterliyken, diğer OİH&SIgM eksikliği hastasında transaminaz düzeyleri 4 yıllık takip sonunda hala yüksek seyretmekteydi. Tanımı gereği SIgM eksikliğinde IgM düzeyi düşükken diğer immünglobulin düzeylerinin normal olmalıdır (100). OİH'te ise IgG yüksek olması beklenir. Sano A ve ark.'ın bildirdiği vakada IgG düzeyi 1095 mg/dl ölçülmüş ve yazarlar tarafından IgG'nin yükselmemesinin, IgM eksikliğinden kaynaklanan anerji ile açıklanabileceği öne sürülmüştür (99). Benzer şekilde Arahata M ve ark.'ın bildirdiği OİH&SIgM eksikliği vakasında da IgG düzeyi yüksek (2942 mg/dl) saptanmış ve bu yükseklik sirozun varlığı ile açıklanmıştır (98). Çalışmamızdaki OİH&SIgM eksikliği saptanan 2 hastasının IgG düzeyleri normaldi (1010 ve 1170 mg/dl), ancak diğerinde ise siroz bulunmamasına rağmen IgG yükselmişti (2700 mg/dl). Yine Sano A ve ark.'ın (99) bildirdiği vakada otoantikörler negatifken, Arahata M ve ark. 'ın (98) bildirdiği vakada ANA 1/160 titrede pozitifdir. Çalışmamızdaki hastaların birisinde otoantikörler negatifken, birisinde LKM-1 1/100 pozitif ve polioimmünitesi olan bir diğerinde ise ANA 1/640 ölçülmüştür. Literatürdeki ve çalışmamızdaki hastalara topluca bakıldığında otoimmüniteyi altta yatan SIgM eksikliğinin tetiklediği düşündürmektedir. Diğer yandan da OİH&SIgM eksikliği hastalarında hastalığın başlangıcı, seyri ve laboratuvar bulgularının oldukça değişken olabileceği görülmüştür.

Çalışmamızda OİH&YDİY, 2'sinde (%5) YDİY vardı (YDİY-2 ve YDİY-3). Literatürde YDİY ve OİH birlikteliğine dair 3 vaka bildiri bulunmaktadır, ve hepsinde de yazarlar, YDİY hastalarında standart kriterlerle OİH tanısının konulmasının zor olduğunu belirtmiştir (101–103). Bildirilen ilk OİH&YDİY vakası 2008'de Japonya'dan Fukushima K ve ark.'ın bildirdiği 16 yaşında akut hepatit kliniği ile OİH tanısı ve eş zamanlı YDİY tanısı alan erkek bir hastadır (101). 2016'da İspanya'dan Queirós P ve ark. 25 yaşında YDİY tanısı alan kadın bir hastaya 3 yıl sonra kronik hepatit bulguları geliştiğinde OİH tanısı konulduğunu bildirmişlerdir (102). Son olarak 2020 yılında Kanada'dan Pollock G ve ark. 44 yaşında YDİY tanılı bir hastanın akut hepatit kliniği ile OİH tanısı aldığını bildirmiştir (103). Çalışmamızda saptanan 2 OİH&YDİY hastası da kronik OİH bulguları olan kadındı. Biri 12 yaşında YDİY ve 14 yaşında OİH tanısı almış, diğeri ise 49 yaşında OİH ve 50 yaşında YDİY tanısı almıştı. OİH tanı kriterleri içinde, IgG düzeyinin yüksekliği yer alsa da YDİY hastalarında gelişen OİH'te IgG düzeyleri düşüktür. Nitekim IgG düzeyleri, literatürdeki 3 vakada (392 mg/dl, 800 mg/dl ve 198 mg/dl) ve çalışmamızdaki hastalarda (464 mg/dl ve 570 mg/dl) düşüktü. Diğer yandan literatürde YDİY'ne eşlik eden bir çok "kronik hepatit" olgusu tanımlanmıştır (67) ve bunların bir kısmının aslında tanı konulamamış OİH olabileceği düşünülmektedir. Nitekim Fukushima K. ve ark., geçmişte YDİY'de "non-B non-C hepatit" olarak yayınlanmış bazı vakaların immünsupresif tedaviden fayda gördüğünü ve bunların OİH olabileceklerini ileri sürmüşlerdir (101). Aguilera I. ve ark. ise YDİY tanılı bir hastaya HCV nedeniyle karaciğer nakli yapıldıktan sonra gelişen HCV reaktivasyonu nedeniyle interferon tedavisi verildiğini ve hastanın izleminde "de novo OİH" geliştiğini bildirmişlerdir (104). Ancak bu hastada OİH, transplante karaciğerde geliştiği ve otoimmüniteye yatkınlık oluşturan HCV enfeksiyonu ve interferon tedavisi öykülerinin bulunması nedeniyle OİH'in patogenezinin doğrudan YDİY ile ilişkilendirilmesi zorlaşmaktadır.

Çalışmamızda 32 PBK'lı hastanın 2'sinde KİY ve 1'inde YDİY olmak üzere toplamda 3'ünde PİY tespit edildi. Ayrıca OİH&PBK varyant sendromu olan 1 hastada YDİY saptandı. Literatür incelendiğinde PBK'nın eşlik ettiği KİY vakaya rastlanmadı. YDİY'de ise PBK

görüldüğüne dair yayınlar bulunmaktadır. New York'ta bir merkezden 473 YDİY hastasının 3'ünde PBK bildirilmiştir (26). Türkiye'den yayınlanan, YDİY ve granülo-matoz hastalık birlikteliği olan 37 hastalık vaka serisinde 2 hastada eşlik eden PBK bildirilmiştir (72). Bu yayınlarda PBK hastaların klinik özellikleri belirtilmemiştir. Çalışmamızdaki PBK& KİY olan iki hasta kardeşti (KİY-2 ve KİY-3). Hastalardan birisi seronegatif iken diğesinde AMA-M2 pozitif. Bu vakalardan yola çıkarak PİY ile birlikte görülen PBK hastalarının seronegatif olabileceğini ve bu durumun da PBK tanısını zorlaştırdığı düşünülebilir. PİY'in PBK seyirini nasıl etkilediği hakkında yeterli veri mevcut değildir. YDİY ve PBK görülen bir hastada karaciğer nakli yapılmış ve 1. ay takibinde stabil olduğu belirtilmiştir, ancak uzun dönem takibi hakkında bilgi bulunmamaktadır (105). Çalışmamızda ise PBK & KİY olan bir hastanın OİKH tedavine cevabın yetersiz olduğu saptandı.

PSK özellikle çocuklarda PİY ile ilişkisi gösterilmiş bir hastalıktır. KİY, YDİY, mukokutanöz kandidiyazis, hiperimmünglobulin M sendromu ve diğere bazı immün yetmezlik vakalarında PSK varlığı gösterilmiştir. Ayrıca PSK&PİY olan pediyatrik hastaların %25-45'inde dışkı kültüründe *Cryptosporidium* tespit edilmiştir (73,82,105). Çalışmamızda çocukluk çağında OİH&PSK varyant sendromu tanısı alan iki hastanın birisinde YDİY (YDİY-2) ve diğesinde ise KİY tespit edildi (KİY-1). KİY-1 numaralı hastanın iki kez karaciğer nakli öyküsü olması ve transplante karaciğerde yeniden siroz gelişmiş olması dikkat çekiciydi. Aynı zamanda ÜK, vaskülit ve poliotoimmünitesi vardı. Sık enfeksiyon ve hastane yatışı öyküsü, anne baba akrabalığı bulunmasına rağmen PİY açısından daha önce hiç araştırılmamıştı. Yine çalışmamızda bir PSK hastasında PİgM eksikliği saptanmıştır. Bu hastada da siroz olduğu dikkat çekmiştir. Literatürde daha önce bu iki hastalığın birlikteliği bildirilmemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada saptanan PİY&PSK hastalarının klinik seyirlerinin kötü olması PSK hastalarında PİY varlığı prognozu olumsuz etkiliyor olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri vardı. Bunlar kısıtlılıklardan başlıcaları araştırmanın tek merkezli olması, OİH dışındaki OİKH hastaların -özellikle PSK- sayısının

az olması, enfeksiyon öyküsü ve aile öyküsünün hastanın beyanına dayalı olması nedeniyle hafıza faktöründen etkilenmesi, patolojik bulgularla ile PİY ilişkisinin incelenmemiş olması ve hastaların PİY yönünden genetik analizlerinin yapılmamış olmasıdır. Çalışmamızın güçlü yönü ise her ikisi de nadir hastalıklar olan OİKH ve PİY birlikteliğinin araştırıldığı ilk araştırma olmasıdır. Literatürde ilk kez OİKH hastalarında PİY sıklığının arttığını gösterilmiştir. Ayrıca OİKH&PİY hastaların saptanması konudaki farkındalık eksikliği ortaya konulmuştur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda OİKH'da PİY sıklığı %18 bulunmuş olup genel topluma göre oldukça yüksektir.
2. OİKH'da PİY tanısı, hastalıkların heterojenitesi ve akla gelmemesi nedeniyle sıklıkla gözden kaçırmaktadır.
3. Sık veya ağır enfeksiyon öyküsü olan OİKH'ların immünsüpresif tedavi alıyor bile olsalar PİY açısından araştırılması önemlidir.
4. PİY araştırmak kompleks ve pahalı olsa da iyi hasta seçimi ile gereksiz masraf ve zahmetin önüne geçilebilir. OİKH'ne sahip bireylerde eşlik eden otoimmün hastalıklar, maligniteler, aile öyküsü ve temel laboratuvar tetkiklerinde (özellikle OİKH'de rutin olarak bakılan tam kan sayımı ve immünglobulin seviyelerinde) PİY telkin eden bulgular dikkatle incelenmeli ve gerektiğinde hastalar immünoloji bölümüne yönlendirilmelidir. Ayrıca OİKH'na eşlik eden PİY tanısının atlanmasının hastalığın seyrine olan olumsuz etkilerinin maliyeti, PİY'in tanısı için gereken testlerin maliyetinden daha yüksek olabilir.
5. Altta yatan PİY varlığında, OİKH tanısının zorlaştırabileceği ve OİKH prognozunun etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
6. OİKH hastalarında PİY sıklığının saptanması, PİY hastalarında standart OİKH tanı kriterlerinin geçerliliğinin araştırılması ve PİY&OİKH hastalarının prognozunun belirlenmesine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
7. OİKH&PİY hastalarının genetik mutasyonlar ve karaciğer biyopsi bulgularındaki farklılıklar bilinmemektedir. Bu konularda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Shields AM, Patel SY. The primary immunodeficiency disorders. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2017;45(10):597–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.07.011>
2. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99(December 2018):52–72.
3. Todoric K, Koontz JB, Mattox D, Tarrant TK. Autoimmunity in Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2013 Aug 17;13(4):361–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-013-0350-3>
4. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018;14(s2):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
5. Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance. Third Edit. Vol. 49, *Clin Biochem.* Elsevier; 2016. 324–328 p.
6. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Oct;22(5):811–29.
7. Mackay IR, Leskovsek N V., Rose NR. Cell damage and autoimmunity: A critical appraisal. *J Autoimmun* [Internet]. 2008 Feb;30(1–2):5–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841107001321>
8. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol* [Internet]. 2017 Jul 20;18(7):716–24. Available from: <http://www.nature.com/articles/ni.3731>
9. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* [Internet]. 2007 Aug;29(1):1–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841107000650>

10. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84(3):223–43.
11. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278(4):369–95.
12. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(2 SUPPL. 2):S182–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
13. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27(5):497–502.
14. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkeytwo centers study. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):74–83.
15. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji.* 2008;6:127–34.
16. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 Nov 19;35(8):696–726. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-015-0201-1>
17. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res.* 2018;66(3):367–80.
18. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: A practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(4):697–706.

19. Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: A rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013;131(2):314–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.051>
20. Battersby AC, Cant AJ. Advances in primary immunodeficiencies. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2017;27(3):116–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2016.11.001>
21. Dosanjh A. Autoimmunity and Immunodeficiency. 2018;36(11).
22. Doherty DG. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2016;66:60–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.020>
23. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: Two sides of the same coin? [Internet]. Vol. 14, *Nature Reviews Rheumatology*. 2018. p. 7–18. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2017.198>
24. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):851–62.
25. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, Adoue D, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1388-1393.e8.
26. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650–7.
27. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2018 Jan 28;38(1):28–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312148>
28. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al.

- Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1).
29. Kiliç M, Taşkin E, Selmanoğlu A. Primer İmmün Yetmezlikli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. 2015;20(1):37–42.
 30. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):6–8.
 31. Puel A, Döffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med*. 2010;207(2):291–7.
 32. Gennery AR, Barge D, O’Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002;86(6):422–5.
 33. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Scarsella M, Ceccarelli S, Laganà B, D’Amelio R, et al. Increased serum IgM, immunodeficiency, and autoimmunity: A clinical series. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015;28(4):547–56.
 34. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2019;123(5):454–60.
 35. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: An unsolved enigma. *Front Immunol*. 2012;3(JUL):1–14.
 36. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB. Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency—lessons learned from monogenic disorders in mice and men. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2008 Dec;20(6):646–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952791508001866>
 37. Jacob CMA, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: Revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008;28(SUPPL. 1):56–61.
 38. Sullivan KE. Complement deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Pediatr*. 1998

- Dec;10(6):600–6.
39. Cale CM, Morton L, Goldblatt D. Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: Incidence and autoimmune serology. *Clin Exp Immunol*. 2007;148(1):79–84.
 40. Lehman HK. Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Deficiency Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(9).
 41. Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, Alinia T, Yazdai R, Mohammadi H, et al. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2017;85(1):13–29.
 42. Sheth K, Bankey P. The liver as an immune organ. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2001 Apr;7(2):99–104. Available from: <http://journals.lww.com/00075198-200104000-00008>
 43. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006;43(2 SUPPL. 1).
 44. CALNE RY, SELLS RA, PENA JR, DAVIS DR, MILLARD PR, HERBERTSON BM, et al. Induction of Immunological Tolerance by Porcine Liver Allografts. *Nature* [Internet]. 1969;223(5205):472–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/223472a0>
 45. Benseler V, McCaughan GW, Schlitt HJ, Bishop GA, Bowen DG, Bertolino P. The liver: A special case in transplantation tolerance. *Semin Liver Dis*. 2007;27(2):194–213.
 46. Bogdanos DP, Gao B, Gershwin ME. Liver Immunology Dimitrios. *Comperative Physiol*. 2013;3(2):567–98.
 47. Selmi C, Mackay IR, Gershwin ME. The immunological milieu of the liver. *Semin Liver Dis*. 2007;27(2):129–39.
 48. Tiegs G, Lohse AW. Immune tolerance: What is unique about the liver. *J Autoimmun* [Internet]. 2010 Feb;34(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2009.08.008>

49. Shuai Z, Leung MWY, He X, Zhang W, Yang G, Leung PSC, et al. Adaptive immunity in the liver. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2016;13(3):354–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2016.4>
50. Balaban YH, Aka C, Koca-Caliskan U. Liver immunology and herbal treatment. *World J Hepatol*. 2017;9(17):757–70.
51. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722.
52. Guidelines CP. The European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63:971–1004. Available from: <file:///C:/Users/erwin/Downloads/Autoimmune-Hepatitis-English-report.pdf>
53. Guidelines CP. PBC-English-report. 2017;67.
54. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419.
55. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;17(2):93–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0226-7>
56. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;X(X):1–12.
57. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019;64(3):632–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05484-y>
58. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J. Recommendations on the

- use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology*. 2017;66(5):1675–88.
59. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998 Aug;28(2):296–301.
60. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment. *Rev Gastroenterol México (English Ed [Internet]*. 2015;80(2):150–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmxe.2015.07.001>
61. To U, Silveira M. Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2018;22(3):603–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.010>
62. Lleo A, Invernizzi P. Apoptosis and innate immune system: Novel players in the primary biliary cirrhosis scenario. *Dig Liver Dis [Internet]*. 2013;45(8):630–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2013.01.005>
63. Lleo A, Bowlus CL, Yang G-X, Invernizzi P, Podda M, Van de Water J, et al. Biliary apoptosis and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology [Internet]*. 2010 Sep;52(3):987–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23783>
64. Invernizzi P. Liver auto-immunology: The paradox of autoimmunity in a tolerogenic organ. *J Autoimmun [Internet]*. 2013;46:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.08.006>
65. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4+CD25+ regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol*. 2004;41(1):31–7.
66. Miyake Y, Yamamoto K. Role of gut microbiota in liver diseases. *Hepatol Res*. 2013;43(2):139–46.
67. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Common

- Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):340–51.
68. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016 Jan;4(1):38–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219815004419>
69. You Q, Cheng L, Kedl RM, Ju C. Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells. *Hepatology* [Internet]. 2008 Sep;48(3):978–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
70. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34–48.
71. Mechanic LJ. Granulomatous Disease in Common Variable Immunodeficiency. *Ann Intern Med* [Internet]. 1997 Oct 15;127(8_Part_1):613. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661609006615>
72. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* [Internet]. 2009;133(2):198–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.001>
73. Mahdavinia M, Mirsaeidi M, Bishehsari F, McGrath K. Primary sclerosing cholangitis in common variable immune deficiency. *Allergol Int* [Internet]. 2015 Apr;64(2):187–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1323893014000306>
74. Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):107–33.
75. Gregorio G V., Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology*.

- 1997;25(3):541–7.
76. JEAN-CLAUDE HOMBERG, NISEN ABUAF, OLIVIER BERNARD, SHAMSUL ISLAM, FERNANDO ALVAREZ, SAMIR H. KHALIL, RAOUL POUPON, FRANCOIS DARNIS, VICTOR-GEORGES LEVY, PATRICK GRIPPON, PIERRE OPOLON, JACQUES BERNUAU J-PBADA, Laboratoire. Chronic Active Hepatitis Associated with Antiliver/Kidney Microsome Antibody Type 1: A Second Type of “ Autoimmune ” Hepatitis JEAN-CLAUDE. 1987. p. Vol. 7. NO. 6. pp. 1333-1339.
 77. Ferre EMN, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight*. 2016;1(13):1–18.
 78. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):269–75.
 79. Gave TC, Roxo P, Rocha MM, Ferreira RKM, Oliveira-Filho JB, Fernandes MIM. A gain-of-function mutation of STAT1 in a 3-year-old child with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune hepatitis: a case report. *World Allergy Organ J*. 2015;8(Suppl 1):A83.
 80. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Gomez ML, Becerra JCA, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127(25):3154–64.
 81. Tsuda M, Torgerson TR, Selmi C, Gambineri E, Carneiro-Sampaio M, Mannurita SC, et al. The spectrum of autoantibodies in IPEX syndrome is broad and includes anti-mitochondrial autoantibodies. *J Autoimmun*. 2010;35(3):265–8.
 82. Al-Saud BK, Al-Sum Z, Alassiri H, Al-Ghoniaim A, Al-Muhsen S, Al-Dhekri H, et al. Clinical, immunological, and molecular characterization of Hyper-IgM syndrome due to CD40 deficiency in eleven patients. *J Clin Immunol*. 2013;33(8):1325–35.
 83. Neven B, Magerus-Chatinet A, Florkin B, Gobert D, Lambotte O, De Somer L, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related

- to TNFRSF6 mutation. *Blood*. 2011;118(18):4798–807.
84. Aoki CA, Roifman CM, Lian ZX, Bowlus CL, Norman GL, Shoenfeld Y, et al. IL-2 receptor alpha deficiency and features of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2006;27(1):50–3.
 85. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38.
 86. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol [Internet]*. 2011;54(2):374–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.09.002>
 87. Christensen E, Crowe J, Doniach D, Popper H, Ranek L, Rodés J, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology*. 1980 Feb;78(2):236–46.
 88. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):409–13.
 89. Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: Profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterol*. 2005;5:1–8.
 90. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2003 Nov;7(4):741–58.
 91. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology [Internet]*. 2013 Sep;145(3):521–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15370834>
 92. Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2019;59(October 2018):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.014>

93. Tanaka A. IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut Liver*. 2019;13(3):300–7.
94. TNSA. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018. 148–149 p.
95. Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, Van Erpecum KJ, Van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(10):1245–54.
96. Watt FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: A population-based cohort study. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2004;97(7):397–406.
97. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, Behavior, and Prognostic Implications of Antimitochondrial Antibodies in Type 1 Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2008;42(9). Available from: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2008/10000/Frequency,_Behavior,_and_Prognostic_Implications.14.aspx
98. Arahata M, Tajiri K, Nomoto K, Tsuneyama K, Minami S, Shimizu Y. A novel type of selective immunoglobulin M deficiency in a patient with autoimmune liver cirrhosis with recurrent hepatocellular carcinoma: A case report and review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(1):91–6.
99. Sano A, Inoue J, Kakazu E, Ninomiya M, Iwata T, Morosawa T, et al. Acute-onset autoimmune hepatitis in a patient with selective immunoglobulin M deficiency. *Intern Med*. 2019;58(15):2185–90.
100. Gupta S, Gupta A. Defining Primary Selective IgM Deficiency. *J Clin Immunol*. 2019;39(4):350–2.
101. Fukushima K, Ueno Y, Kanegane H, Yamagiwa Y, Inoue J, Kido O, et al. A case of severe recurrent hepatitis with common variable immunodeficiency. *Hepatol Res*. 2008;38(4):415–20.
102. Queirós P de O, Sousa Martín JM. Autoimmune hepatitis as a complication of

- common variable immunodeficiency. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Mar;110(3):212–3.
103. Pollock G, Sharma A, GY M. Autoimmune Hepatitis in a Patient With Common Variable Immunodeficiency. *ACG Case Reports J.* 2020;7(11):e00467.
104. Aguilera I, Sousa JM, Gómez-Bravo MA, Núñez-Roldán A. De novo autoimmune hepatitis after interferon treatment in a liver transplant recipient with common variable immunodeficiency. *Vol. 46, Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* Netherlands; 2014. p. 663–4.
105. Hadzic N.; Heaton, N. D.; Francavilla, R.; Davies, G.; Rela, M.; Jones, A.; Mieli-Vergani G. PAEDIATRIC SCLEROSING CHOLANGITIS ASSOCIATED WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES. *Vol. 28.* 1999. p. 579.

EK-1: Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

1.BÖLÜM

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

Geçirilmiş cerrahi:

Sigara:

Alkol:

HASTALIK HİKAYESİ

Primer Otoimmün Karaciğer Hastalığı					
1.Otoimmün hepatit 2.Primer bilier kolanjit 3.Primer sklerozan kolanjit 4.Overlap sendromu					
Geçirilmiş Cerrahi: Var/Yok Yılı: Sigara: Yok/Aktif/Geçmişte Alkol: Yok/ Aktif/Geçmişte					
Komorbiditeler DM HT KBH KAH KOAH HL Tiroid hastalığı Diğer	V	Y	Siroz Siroz Komplikasyonu (siroz varsa doldurulacak) Sarılık Assit Varis Kanaması Hepatik Ensefalopati HCC	V	Y
Aktif Kullandığı İlaçlar PPI İnsülin OAD Antidepresan/Antipsikotik Antiagregan Antikoagulan Antihipertansif Antihiperlipidemik Tiroid İlacı Diğer			Geçmişte Kullandığı İmmüniteyi Etkileyecek İlaçlar Pulse Steroid Kemoterapi İmmüsupresif		
Primer Karaciğer Hastalığı için Aktif Kullandığı Tedavi: Primer Karaciğer Hastalığı için Geçmişte Kullandığı Tedavi:			Fizik Muayene Hepatomegali Splenomegali Lenfadenopati Dismorfik bulgu ve malformasyon		
Ailede Karaciğer Hastalığı			Anne-baba akraba evliliği		

<p>Eşlik eden otoimmün hastalık Viteligo Alopesi Hashimoto Tip1 diyabet SLE Romatoid artrit İnflamatuvar bağırsak hastalığı Diğer</p>	V	Y	
<p>Ailede İmmün Yetmezlik Hastalığı Bulguları Ailede immün yetmezlik Ailede bebek-çocuk ölümü Ailede lenfoma-malignite Ailede otoimmün, inflamatuvar, alerjik hastalık Ailede aralıklı kan/kan ürünü alımı öyküsü Ailede kronik akciğer hastalığı Ailede kalıtsal hastalık öyküsü</p>			
<p>Kişide Enfeksiyon Öyküsü Enfeksiyon nedeniyle hospitalizasyon Parenteral antibiyotik gerekliliği Su çiçeği Siğil Uçuk Üst solunum yolu enfeksiyonu Konjunktivit Perikardit Pnömoni Sinüzit Otitis media Meningit Cilt absesi Osteomyelit Renal/perirenal abse Beyin absesi Hepatik/83andida83tic abse Oral/Genital 83andida ve veya başka yerdeki fungal enfeksiyonlar Kronik ishal Atipik mikobakteri enfeksiyonu Sepsis</p>			<p>Sıklığı <i>(Yılda kaç kez olduğu sayı ile belirtilecek)</i></p>

2.BÖLÜM

(LABORATUAR TEST SONUÇLARI (SİSTEMDE KAYITLI EN GÜNCEL SONUÇLAR))


	Tanı anında	En Son		Tanı anında	En Son
Hemoglobin			Albumin/Total Protein		
Nötrofil			INR/APTT		
Lenfosit			Kreatinin/Bun		
Monosit			ANA		
Eozinofil			ASMA		
Bazofil			AMA		
Trombosit/ MPV			LKM-1		
ALT			IgG		
AST			IgA		
ALP			IgM		
GGT			IgE		
T./D.Bilurubin			Batın USG • Hepatomegali • Portal Ven Çapı • Hepatosteatoz • Splenomegali		
Hbs Ag					
Anti-Hbs			Anti-HIV		
Anti-Hbc Total			Anti-A		
Anti-HAV Total			Anti-B		
Anti-HDV Total			C3		
Anti-HCV Total			C4		

3.BÖLÜM

(İMMÜNOLOJİ TARAFINDAN YAPILAN TETKİK VE TEDAVİ)

<p>Lenfosit alt grupları</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD3 • CD4 • CD8 • CD16+56 • CD19 	
<p>NBT:</p> <p>Dihydrorodamine-123 (DHR):</p> <p>IL12RB1 ekspresyonu:</p> <p>IL12RB1 sekansı:</p> <p>IFN gamma ekspresyonu:</p> <p>T hücre paneli:</p> <p>B hücre paneli:</p> <p>Lenfosit aktivasyon testi:</p> <p>Lenfosit proliferasyon testi:</p> <p>Genetik defekt:</p>	
<p>Tedavi</p>	<p>Tedavi almıyor</p> <p>Tedavi alıyor</p> <ul style="list-style-type: none"> • İntravenöz immünglobulin • Subkutan immünglobulin • Antifungal profilaksi (flukonazol/itrakonazol/diğer) • Antibakteriyel profilaksi (trimetoprim-sülfometaksazol/diğer) • İmmünesupresif/immünmodülatör tedavi: (belirtelim) • Hematopoetik kök hücre transplantasyonu(HKHT) • İnterferon gamma

EK-2: Turnitin Makbuzu ve Ekran Görüntüsü



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Şefika Nur Ayar
Ödev başlığı: Tez
Gönderi Başlığı: Otoimmün Karaciğer Hastalarında İ...
Dosya adı: PID_and_ALD_tez_metni_bask_ya_...
Dosya boyutu: 3.75M
Sayfa sayısı: 100
Kelime sayısı: 20,416
Karakter sayısı: 131,384
Gönderim Tarihi: 04-Şub-2021 06:08AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1501186322

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALARINDA
İMMÜNÖLOJİK DEĞERLENDİRME

Dr. Şefika Nur AYAR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2021

Copyright 2021 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

%5



1	www.openaccess.hac... İnternet Kaynağı	%1
2	openaccess.hacettep... İnternet Kaynağı	%<1
3	SÜMER, Şua, DİKİCİ, ... Yayın	%<1
4	www.immunyetmezlik... İnternet Kaynağı	%<1
5	katalog.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	%<1
6	www.surppirgic.com İnternet Kaynağı	%<1