



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**OTOİMMÜN HEPATİTTE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE HASTALIK
PROGNOZUNU BELİRLEMEDEKİ YERLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Volkan BALKAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2022



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**OTOİMMUN HEPATİTTE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE HASTALIK
PROGNOZUNU BELİRLEMEDEKİ YERLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Volkan BALKAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Enver DOLAR

BURSA – 2022

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iv
Tablolar Listesi.....	v
Özet.....	vi
İngilizce Özet	viii
Giriş	1
Gereç ve Yöntemler.....	20
Bulgular.....	23
Tartışma ve Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	39
Teşekkürler.....	44
Özgeçmiş.....	45

KISALTMALAR

AAR: AST ALT Oranı

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışma Derneği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri,

ALP: Alkalin fosfataz

ALT: Alanin transaminaz

ANA: Anti nükleer antikor

Anti ds DNA: Anti Double Stranded DNA

Anti LC 1: Anti Liver Sitozol Antikor 1

Anti LKM: Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikor 1

Anti SLA/LP: Anti Soluble Liver Antijen/Liver Pankreas Antikoru

ASGPR: Anti Asiyaloglikoprotein Reseptörü

ASMA: Anti Smooth Muscle Antikor

AST: Aspartat transaminaz

AZA: Azatiyopürin

BK: Birleşik Krallık

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4

CYP2D6: Sitokrom p-450 2d6

EASL: Avrupa karaciğer çalışmaları birliği

FIB-4: Fibrozis-4 skorlaması

GGT: Gama glutamil transpeptidaz

GPR: Ggt platelet oranı

HAI: Histolojik aktivite indeksi

HCV: Hepatit c virüsü

HLA: Human lökosit antijen

IAIHG: Uluslararası otoimmün hepatit grubu

IgA: İmmüoglobulin A

IgG: İmmüoglobulin G

IGPR: IgG platelet oranı

IL: İnterlökin

LMR: Lenfosit monosit oranı

MMF: Mikefenolat mofetil

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

OİH: Otoimmün Hepatit

pANCA: Perinükleer nötrofilik sitoplazmik antikor

pANCA: Perinükleer antinötrofil sitoplazik antikor

PBS: Primer biliyer siroz

PIIV: Pan immün inflamasyon değeri

PLR: Platelet lenfosit oranı

PSK: Primer sklerozan kolanjit

Th 0-1-2: Yardımcı t lenfosit tipleri

TPMT: Tiyopürin s-metil transferaz

UDKA: Ursadeoksiskikolik asit

ULN: Normalin üst sınırı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Hastanın remisyona girme durumunu belirlemeye yönelik ROC analizi.



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Otoimmün hepatitte görülen antikorlar ile tanı ve tedavideki önemleri.

Tablo 2: Tip 1 ve Tip 2 otoimmün hepatit karakteristik özellikleri.

Tablo 3: Otoimmün hepatit tanısında kullanılan 2008 yılı basitleştirilmiş kriterler.

Tablo 4: Otoimmün hepatit ayırıcı tanısı.

Tablo 5: İleri yaş hastalarda otoimmün hepatit tedavi endikasyonları.

Tablo 6: Fibrozis grupları arasında yapılan karşılaştırmalar.

Tablo 7: Remisyona giren hastalar ve remisyon gözlenmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar.

Tablo 8: Fibrozis grupları ile remisyon arasındaki ilişki.

ÖZET

Otoimmün hepatit (OİH), aminotransferazların yükselmesi, anti-nükleer antikör veya anti-düz kas antikörünün varlığı, yüksek immünoglobulin G ve histolojiye dayanarak interfaz hepatit veya plazma-lenfositik inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır.

Yapılan çalışmalara göre ise OİH prevalansı Avrupa'da 100.000 nüfus başına 10 ile 25 arasında iken Asya-Pasifik bölgesinde bulunan ülkelerde 100.000 nüfus başına 5 ile 25 arasında olarak gösterilmiştir. Ülkemiz için kesin bir prevalans belirtilmemekle birlikte Türkiye'deki kronik hepatitlerin %1,5-1,9'unun otoimmün hepatit olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hastalığın görülme sıklığı son yıllarda artmaktadır.

OİH prognozunun belirlenmesinde altın standart olarak kullanılan yöntem karaciğer biyopsisidir. Bu yöntem hem komplikasyonlar açısından riskli hem de maliyetli bir işlemdir. Bu nedenle çalışmamızda OİH prognozunu belirlemede kullanılacak non-invaziv laboratuvar parametreler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın amacı; özellikle kolay ulaşılabilirlik ve maliyet açısından önemli katkı sağlayabilecek olması yönüyle hemogram, transaminazlar ve karaciğer fonksiyon testlerinin birbirlerine oranlarının, otoimmün hepatit hastalarının başvuru anındaki karaciğer fibrozu düzeyleri ve birinci basamak tedaviye yanıtlarının karşılaştırılması ve hastalık prognozu ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takipli OİH tanılı hastalarımız tarandıktan sonra çalışmamız kriterlerine uyan 95 hastanın dosyası ayrıntılı olarak incelenmiş ve son hastalık durumları kontrol edilerek kaydedilmiştir. Hastalar tanı anında yapılan karaciğer biyopsilerindeki fibrozis düzeylerine göre ve remisyon var/yok olarak sınıflandırılmıştır. Sonrasında belirlenen parametrelerle karşılaştırılarak

istatistiksel analizler oluşturulmuştur.

Yapılan istatistiksel analizler sonrasında Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW), Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Lenfosit Monosit Oranı (LMR), Platelet Lenfosit Oranı (PLR), Aspartat transaminaz (AST) ve Alanin transaminaz (ALT) Oranı (AAR), Fibrozis skoru (FIB-4), İmmüoglobulin G (IgG) ve Platelet Oranı (IGPR), Pan-immün İnflamasyon Değeri (PIIV) ile remisyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır (sırasıyla $p=0,210$, $p=0,633$, $p=0,316$, $p=0,176$, $p=0,753$, $p=0,115$, $p=0,058$, $p=0,794$). Gama-glutamil transpeptidaz Platelet Oranı (GPR) ile remisyon varlığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmuştur ($p=0,019$). Çalışmamız GPR değerinin hastalığın prognozunu belirlenmesi için kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. GPR $>0,29$ olan hastaların birinci basamak tedaviye anlamlı bir biçimde daha az yanıtı olduğu gösterilmiştir.

Tüm tedavi basamaklarında kullanılan ilaçların yan etkileri ve maliyetleri de göz önüne alınırsa hastalığın prognozunu önceden belirlenebilmesinin bize katacakları ortadadır. Bu nedenle OİH prognozunu non-invaziv olarak belirlenmesi açısından GPR değerinin anlamlı olduğunu göstermesi yönünden çalışmamız literatüre katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Otoimmün hepatit, fibrozis, remisyon, GGT-platelet oranı.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF INFLAMMATORY MARKERS IN AUTOIMMUNE HEPATITIS AND THEIR PLACE IN DETERMINING THE PROGNOSIS OF THE DISEASE

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease characterized by elevation of aminotransferases, presence of anti-nuclear or anti-smooth muscle antibody, elevated immunoglobulin G, and interphase hepatitis or plasma-lymphocytic inflammation based on histology.

According to studies, the prevalence of AIH is between 10 and 25 per 100,000 population in Europe, while it is between 5 and 25 per 100,000 population in countries located in the Asia-Pacific region. Although a definite prevalence is not specified for our country, there are studies showing that 1.5-1.9% of chronic hepatitis in Turkey is autoimmune hepatitis. The incidence of the disease has been increasing in recent years.

The gold standard method used to determine the prognosis of AIH is liver biopsy. This method is both risky and costly in terms of complications. Therefore, non-invasive laboratory parameters that can be used to determine the prognosis of AIH were evaluated retrospectively in our study.

The aim of our study; The aim of this study is to compare the ratios of hemogram, transaminases and liver function tests to each other, liver fibrosis levels at the time of admission and first-line treatment responses of autoimmune hepatitis patients, and to evaluate their relationship with the disease prognosis, especially in terms of easy accessibility and cost-effectiveness.

In our study, after our patients with AIH who were followed up in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine were screened, the files of 95 patients

who met the criteria of our study were examined in detail, and their last disease status was checked and recorded. The patients were classified according to the fibrosis levels in the liver biopsies performed at the time of diagnosis and as present/absent remission. Afterwards, statistical analyzes were created by comparing them with the determined parameters.

After statistical analyzes, no statistically significant relationship could be established between RDW, NLR, LMR, PLR, AAR, FIB-4, IGPR, PIIV values and the presence of remission (respectively $p=0.210$, $p=0.633$, $p=0.316$, $p=0.176$, $p=0.753$, $p=0.115$, $p=0.058$, $p=0.794$). A statistically significant relationship was established between GPR and the presence of remission ($p=0.019$). Our study reveals that the GPR value can be used to determine the prognosis of the disease. Patients with a $GPR > 0.29$ have been shown to be significantly less responsive to first-line therapy.

Considering the side effects and costs of the drugs used in all treatment steps, the benefits of predicting the prognosis of the disease are obvious. Therefore, our study may contribute to the literature in terms of showing that the GPR value is significant in terms of non-invasively determining the prognosis of AID.

Keywords: Autoimmune hepatitis, fibrosis, remission, GGT-platelet ratio.

1. GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH), aminotransferazların yükselmesi, anti-nükleer antikor veya anti-düz kas antikorunun varlığı, yüksek immünoglobulin G (IgG) ve histolojiye dayanarak interfaz hepatit veya plazma-lenfositik inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır(1).

OİH tanısı, 1993 yılında kurulan ve 1999'da revize edilen Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG) tarafından belirlenen kriterlerle standardize edilmiştir. 2008 yılında bu kriterler sadeleştirilmiş olup halen bu düzenlenmiş kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterlerle hesaplanan puanlama sonuçlarına göre olası ya da kesin OİH tanısı konulabilmektedir (2).

Hastalık dolaşımdaki otoantikorların varlığına göre ikiye ayrılır. Tip 1, antinükleer antikor ve/veya anti düz kas antikoru varlığı ile tanımlanır. Tip 2, anti liver kidney mikrozomal 1 antikorunun ve/veya anti karaciğer sitozol antijeni 1 varlığı ile tanımlanır (2).

OİH tedavisi, 2019 Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışma Derneği (AALSD) Uygulama Kılavuzunda önerilen şekliyle; prednizolon tekli tedavisi (40-60 mg/gün) veya azatiyopürinin (50-100 mg/gün) prednizolon (20-40 mg/gün) veya budesonide (9 mg/gün) ile kombinasyonu rejimine dayanmaktadır (3).

Tedavi ile hastaların yüksek oranda bir bölümü remisyona girebilmekle beraber, yine önemli bir kısmında tedavi kesildikten sonra nüks etme ihtimali mevcuttur. Dolayısıyla OİH, asemptomatik hastalıktan ilerleyici karaciğer fonksiyon bozukluğuna kadar gidebilen bir yelpazede seyir gösterebilir.

Bu çalışmadaki amacımız; özellikle kolay ulaşılabilirlik ve maliyet açısından önemli katkı sağlayabilecek olması yönüyle hemogram, transaminazlar ve karaciğer fonksiyon testlerinin birbirlerine oranlarının, otoimmün hepatit hastalarının başvuru anındaki karaciğer fibrozu düzeyleri ve birinci basamak tedaviye yanıtlarının karşılaştırılması ve hastalık prognozu ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

1.1. Otoimmün Hepatit

1.1.1. Epidemiyoloji

OİH, nedeni bilinmeyen nispeten nadir bir hastalıktır. İnsidansı artmakla beraber yaygınlığı ve klinik özellikleri etnik kökene göre farklılık gösterir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, OİH'de kadın üstünlüğü belirgindir ve kadın/erkek oranı 4:1 ila 6:1 civarındadır (1). Başka bir çalışmada da kadın/erkek oranı benzer şekilde 3:1 olarak görülmektedir (4)

OİH, özellikle genç ve orta yaşlı kadınları etkilemekte ve biri çocuklarda diğeri 40 yaş civarı yetişkinlerde olmak üzere iki kez pik yapmaktadır. Bununla beraber son zamanlarda hastalığın yaşlı popülasyonu da etkileyebileceği ve ilk belirtilerin ileri yaşlarda da ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. Hastaların %20'sine 60 yaş ve üzerinde tanı konulmaktadır (5).

Avrupa'da, OİH prevalansı 15-25 vaka/10⁵ olarak tahmin edilmektedir ve her iki cinsiyette de artmaktadır (6). Yapılan başka bir çalışmaya göre ise OİH prevalansı Avrupa'da 100.000 nüfus başına 10 ile 25 arasında iken Asya-Pasifik bölgesinde bulunan ülkelerde 100.000 nüfus başına 5 ile 25 arasında olarak gösterilmiştir (1). Ülkemiz için kesin bir prevalans belirtilmemekle birlikte Türkiye'deki kronik hepatitlerin %1.5-1.9'unun otoimmün hepatit olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3).

1.1.2. Patogenez

Otoimmün hepatitin patogenezi günümüzde bile net anlaşılabilmiş değildir. Fakat oluşmasında; genetik faktörler, immün tolerans mekanizmasındaki bozukluklar ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (7).

OİH için Human Lökosit Antijen (HLA) ve HLA dışı gen sistemleri ile ilişkili genetik bir yatkınlığın olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (8). OİH ile en sıkı şekilde ilişkili olan genler, özellikle HLA sınıf II bölgesi içinde kromozom 6'nın kısa kolu DRB1'in alelik varyantlarını kodlayan genlerdir (5). HLA sisteminin dışında, özellikle Çin nüfusu üzerinden yapılan çalışmalarda; tümör nekrosis faktör ilişkili protein 3 ve CTLA-4 kodlama bölgelerindeki tek nükleotid varyantlarının otoimmün hepatit gelişimi ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (9,10).

Nitrofurantoin, minosiklin, metildopa, hidralazin ve en son olarak statinler ilaç ilişkili otoimmün hepatitin iyi bilinen nedenleridir (11). Yapılan bir çalışmada ilaç ilişkili otoimmün hepatit vakalarının %70 oranında nitrofurantoin ile minosiklin ve %40-50 oranında hidralazin ve metildopa ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Bununla beraber CD4 T-helper hücrelerinin (Th0); interferon- γ salgılayan Th1 hücrelerine, proinflamatuvar sitokin interlökin-17 salgılayan patogenetik Th17 hücrelerine veya IL-13, IL-14 ve IL-10 salgılayan Th-2 hücrelerine dönüşümünü sağlayan bazı sitokinlerin bozulmuş immunoregülatuar sistemler yoluyla OİH patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (12).

OİH patogenezinde otoantikorların hangi yolla katkıda bulunduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Otoantikorların potansiyel patogenetik rollerine ilişkin en fazla bilgi anti-LKM analizlerinden elde edilmiştir. Anti-LKM ile CYP2D6 ve hepatit c homolog bölgeleri arasındaki çapraz reaksiyon tip-2 OİH için olası bir tetikleyicidir. Aynı mekanizma sitomegalovirus ve herpes simplex virus tip 1 antijenleri ile de olmaktadır. İmmün sistemin bu viral proteinleri antijen olarak tanıması ve reaksiyon vermesi sonucunda hastalık ortaya çıkabilmektedir. (13).

1.1.3. Otoantikorlar

Serolojik belirteçlere dayalı olarak iki tip OİH (tip 1 ve tip 2) tanımlanmıştır, ancak bu ayırım klinik veya patolojik özelliklere göre belirlenmemiştir (14). Anti Nükleer Antikor (ANA) ve Anti Smooth Muscle Antikor (ASMA) otoantikorları tip-1 OİH ve LKM-1 otoantikoru tip-2 OİH için ayırt edicidir. Anti Solubl Liver Antijen (Anti-SLA) otoantikorları ise her iki fenotipe de görülebilmektedir (15).

Hastaların yaklaşık %10'unda tanı anında bahsedilen otoantikorlar olmayıp, seroloji negatif de saptanabilir (16).

1.1.3.1. Antinükleer antikor (ANA)

ANA, OİH ile açık ilişkisi gösterilen ilk otoantikordur. Daha sık olarak tip 1 OİH'te görülse de genel olarak en sık rastlanan otoantikordur (15).

1.1.3.2. Anti smooth muscle antikor (ASMA)

ANA hem sistemik lupus eritematozus hem de OİH'te mevcut olmasına rağmen yüksek titreli ASMA pozitifliği OİH için karakteristiktir (15).

1.1.3.3. Anti liver-kidney mikrozomal 1 antikor (Anti LKM 1)

Tip 2 OİH'e daha spesifik olan otoantikordur (15).

1.1.3.4. Liver sitosol antikor (Anti-LC1)

Karaciğer sitozol tip 1'e karşı antikorlar, anti-LKM1'li hastaların %32'sinde bulunur ve bunlar esas olarak ciddi karaciğer hastalığı olan çocuklarda görülür (17).

Tablo 1: OİH'te görülen antikorlar ile tanı ve tedavideki önemleri (19).

Otoantikorlar	Hedef Moleküller	Tanı/Tedavideki Önemi
Anti-SLA	Sep tRNA:SEC tRNA sentaz	▪ Hastalığa en spesifik ▪ Karaciğer yetmezliğinden ölüm daha sık
Anti-LKM1	Sitokrom 450 2D6	▪ Tip 2 OİH için tanısız
ASMA	Aktin ve aktin olmayan kısımlar	▪ Tip 1 OİH için tanısız
Anti-LKM3	Üridin difosfat glukronozil transferaz	▪ HCV ile birlikte olan OİH vakalarının %7'sinde pozitif
Anti LC1	Formiminotransferaz siklodeaminaz	▪ Erken yaşta başlangıç ▪ Diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik ▪ İnflamasyon belirteci ▪ Siroza hızlı gidiş
Antiactin	Polimerize F aktin	▪ ASMA'nın alt tipi ▪ Erken başlangıçlı ve ağır hastalıkla ilişkili
ASGPR	Asiyaloglikoprotein reseptörü	▪ Histolojik aktivite ile ilişkili
Anti-dsDNA	Histon, dsDNA	▪ Steroid tedavisine yanıtızlılıkla ilişkili
pANCA	Periferel nükleer membran	▪ Diğer testler negatif olduğunda tip 1 OİH tanısına yardımcı

Anti LC 1:Anti Lİver Sitozol Antikor 1, Anti LKM:Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikor 1, Anti SLA/LP: Anti Soluble Liver Antijen/Liver Pankreas Antikoru, ASGPR: Anti Asiyaloglikoprotein Reseptörü, ASMA: Anti Smooth Muscle Antikor, pANCA: Perinükleer nötrofilik sitoplazmik antikor, Anti ds DNA: Anti Double Stranded DNA.

1.1.3.5. Anti soluble liver antijen/liver pankreas antikor (Anti SLA/LP) OİH-1'de anti-SLA sıklığının yetişkinlerde ve çocuklarda %6 ile %58 arasında olduğu bildirilmiştir.

Anti-SLA; OİH için yüksek derecede özgüllüğe sahiptir, tek bir antijene yöneliktir ve kortikosteroid tedavisinin kesilmesinden sonra nüksetme

ile ilişkilidir. ASMA veya ANA'ya göre patolojik süreci daha iyi yansıtılabileceği düşünülmektedir (18).

Yukarıda sayılan otoantikolar OİH de sıklıkla görülenlerdir. Bunlar ve daha az sıklıkla görülebilen otoantikolar Tablo 1'de gösterilmiştir (19).

1.1.4. Klinik Özellikler

OİH'in değişken ve dalgalı bir doğasının olması klinik olarak ortaya çıkışının da birçok varyasyonu olmasına neden olmaktadır. Hastalık prezentasyon aşamasında asemptomatik ya da hafif ve spesifik olmayan semptomlarla kendini gösterebileceği gibi akut viral hepatiti taklit ederek de ortaya çıkabilir. OİH nadiren fulminan karaciğer yetmezliği şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (20).

OİH, kronik bir karaciğer hastalığı olarak kabul edilmiştir. Öte yandan bazı hastalarda akut prezentasyon dahil atipik özellikler de olabilir. Japonya'da ülke çapında yakın zamanda yapılan bir araştırma; kronik hepatit, akut hepatit ve siroz prevalansının sırasıyla %79,6, %11,7 ve %6,7 olduğunu ortaya koydu (21).

Akut başlangıçlı OİH iki tipte sınıflandırılır (21):

1) hastaların akut hepatitin klinik özelliklerini gösterdiği ve histolojik kronik hepatit kanıtı olan akut alevlenme evresi.

2) hastaların akut hepatitin histolojik özellikleri ile başvurduğu akut hepatit fazı.

Akut başlangıçlı hastalarda, tanı anında biyopsi ile kanıtlanmış siroz da karşılaşılabileceğimiz bir prezentasyon şeklidir. Hastalığın ileri düzeyde olduğu bu olgularda kronik karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonun tüm bulguları tanı anında gözlenebilir (22).

Kronik hepatitli hastalarla karşılaştırıldığında, akut hepatitli hastalarda tanı konulduktan sonra serum AST, ALT, ALP ve toplam bilirubin düzeyleri anlamlı derecede yüksektir ve serum IgG ile ANA titreleri önemli ölçüde daha düşüktür (21).

Hastalığın en yaygın klinik fenotipi (hastaların üçte ikisi), spesifik olmayan, sinsi bir başlangıç ile karakterizedir. Bazı durumlarda yıllar öncesine dayanan yorgunluk, sağ üst kadranda ağrısı, uyuşukluk, halsizlik,

iştahsızlık, bulantı, kaşıntı, dalgalı sarılık ve artritsiz poliartralji ilk geliş semptomları arasında yer almaktadır (12). Tanı konulan hastaların üçte biri hastalığa alışık olmayan hekimler, histopatologlar ve laboratuvarlar nedeniyle tanının gecikmesi sonrası semptomların varlığından bağımsız olarak siroz geliştirmiştir (12).

1.1.5. Ekstrahepatik Bulgular

OİH, genellikle karaciğere sınırlıdır ancak otoimmün birtakım hastalıklarla beraber görülebilmektedir. OİH en sık birlikte görüldüğü otoimmün ya da immun aracılı hastalıklar arasında hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, vitiligo, alopesi, romatoid artrit, tip-1 diyabetes mellitüs, inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriasis, Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE), sjögren sendromu ve çölyak hastalığı bulunmaktadır.

Otoimmün poliglandüler sendrom tip-1tanılı hastaların %10-18'inde alışılmadık bir OİH formu bildirilmiştir (12).

Yapılan çalışmalarda OİH ile en yüksek oranda birliktelik gösteren ekstrahepatik hastalık otoimmün tiroid hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak OİH ile ekstrahepatik bu hastalıkların birlikteliğinin klinik seyir üzerinde bir etkisi olmadığı görülmektedir.

Hastalarda ekstrahepatik otoimmün hastalık varlığında (özellikle tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı varlığında) OİH geliştirme riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurularak karaciğer fonksiyon testleri ve otoantikörler hastanın takibi sırasında rutin olarak değerlendirilmelidir (23).

1.1.6. Otoimmün Hepatit Tipleri

OİH'yi farklı otoantikör tiplerine sınıflandırmak için çeşitli öneriler olmuştur. Yaygın kullanımda olan sınıflandırmaya göre OİH tip-1 (ANA/SMA pozitif) ve OİH tip-2 (LKM-1 pozitif) olarak ayrılmıştır. Tip-2 OİH hastaları hemen hemen her zaman ciddi hastalığı olan genç kadınlardır, ancak yine de toplam OİH vakalarının ancak küçük bir bölümünü temsil eder ve şiddetli hastalığı olan genç kadınların büyük çoğunluğu Tip-1 OİH grubundadır. Bunlara ek olarak, uzun vadeli sonuçlar ve veriler iki grup için benzerdir (2).

Ayrıca, OİH'nin diğer karakteristik özelliklerinin (seronegatif OİH) varlığına rağmen, OİH vakalarının %20'ye kadarı ANA, SMA ve LKM1

otoantikörleri için negatiftir (24).

Seronegatif OİH'den şüpheleniliyorsa, Tablo-1'de gösterilmiş olan diğer otoantikörler aranabilir (19).

1.1.6.1. Tip-1 Otoimmün Hepatit

Tip 1 OİH, serumda ANA veya ASMA varlığı ile ilişkilidir ve hastaların yaklaşık %75'ini oluşturur (25).

Tablo 2: Tip 1 ve Tip 2 OİH'in Karakteristik Özellikleri (24).

Özellikler	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH
Sıklık	ABD'deki yetişkinlerde %96	ABD çocuklarda %9-%12 BK'da çocuklarda %38
Tanı yaşı	Ergenlik ve yetişkinlik	Genellikle 14 yaş altı çocukluk dönemi
Prezantasyon	Asemptomatik %25-34 Akut hepatit %25-75 Fulminan hepatit %2-%6	Akut hepatit %40 Akut karaciğer yetmezliği Sık tekrarlar
Labaratuvar Bulgular	Hipergamaglobulinemi	Düşük IgA düzeyleri görülebilir
Otoantikörler	ANA, ASMA, SLA/LP	Anti-LKM1, Anti-LC1
Otoimmün Hastalıklar	Otoimmün tirodit Romatizmal hastalıklar İnflamatuvar barsak hastalıkları	Otoimmün tirodit Diyabetes mellitüs Vitiligo
PSK ile örtüşme sendromu	Çocuklarda sık Atipik pANCA pozitif	Nadir Atipik pANCA negatif
PBS ile örtüşme sendromu	Yetişkinlerde görülür	Rapor edilmemiş
Tanı anında siroz varlığı	Yetişkinlerde %28-33 (özellikle yaşlı hastalar) Çocuklarda ≤%33	Nadir
İlaç kesilmesinden sonra remisyon	Mümkün	Nadir, genellikle uzun süreli immunsupresif tedavi gerektirmekte

ANA hem SLE hem de OİH'te mevcut olmasına rağmen yüksek titreli ASMA pozitifliği OİH için karakteristiktir (26).

ANA ve SMA otoantikörleri, OİH-1'li Kafkas ırkı (beyaz Avrupalılar) hastaların neredeyse yarısında önemli titrelerde (yetişkinlerde $\geq 1:80$ ve çocuklarda $\geq 1:40$) tespit edilirken, tek başına ANA %15 ve %35'te tek başına SMA oranında pozitif olarak görülmektedir (27).

Tedavi sırasında antikör titreleri dalgalansa da, hastalık aktivitesi titrelerle yakından ilişkili değildir (26).

1.1.6.2. Tip 2 Otoimmün Hepatit

Tip 2 AIH, ya anti-karaciğer böbrek mikrozomal-1 ya da anti-karaciğer sitozolik-1 antikörlerinin varlığı ile ilişkilidir. Anti-LKM-1 antikörleri, hepatic sitokromların birkaç epitopunu, özellikle sitokrom P-4502D6'yı hedefler (26).

Tip 2 OİH, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki tüm vakaların %10'undan azını oluşturur, ancak Güney Avrupa'da daha yaygındır (28).

OİH tiplerinin karakteristik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir(24).

1.1.7. Otoimmün Hepatit Prognozunu Etkileyen Faktörler

Siroz komplikasyonları, diğer kronik karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin olduğu gibi otoimmün hepatitte de ölümlerin ana nedenleridir. Siroz gelişimi ile ilerleyen karaciğer fibrozu, kronik karaciğer hastalığı vakalarının çoğunda bir özelliktir. Bu nedenle, karaciğer fibrozisi evresi, karaciğer komplikasyonlarına bağlı mortalite için önemli bir prediktif faktör olabilir (29).

Biyopsinin 3 ana sınırlaması nedeniyle - ciddi komplikasyonlar, örnekleme hatası ve gözlemciler arası değişkenlik - birkaç biyobelirteç, invaziv olmayan alternatifler olarak onaylanmıştır ve bu biyobelirteçler pratikte giderek daha fazla kullanılmaktadır (29). Gerçekten de, karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi için çeşitli belirteçler geliştirilmiştir; FIB-4 ve Aspartat aminotransferaz Platelet Oranı indeksi (APRI) bunlardan bazılarıdır (30).

Klinik kullanımda umut verici sonuçları olan diğer belirteçler, AST ALT oranı, AST ALT Oranı (AAR), Platelet (PLT) sayısının dalak çapına oranı ve RDW olarak örnek verilebilir (30).

1.1.8. Örtüşme Sendromları

OİH'li hastalarda tanıda ya da takip sürecinde başka karaciğer hastalıkları da saptanabilir. Bu tablo varyant form ya da örtüşme sendromu olarak isimlendirilir. Otoimmün hepatitli hastalar, primer biliyer siroz (%7 ila %13), primer sklerozan kolanjit (%6 ila %11) veya başka tanısız özellikleri olmayan kolestatik sendrom (%5 ila %11) özellikleri sergileyebilir (28).

1.1.9. Otoimmün Hepatit Tanısı

OİH tanısı histolojik anormallikler (interfaz hepatiti), karakteristik klinik ve laboratuvar bulguları (yüksek serum aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz seviyeleri ve artmış serum IgG konsantrasyonu) ve karakteristik otoantikörlerin bir veya daha fazlasının varlığına dayanır. OİH'in kendine özgü bir tanı belirteci yoktur ve tanı, karakteristik özellikler ve ona benzeyebilecek diğer hastalıkların (örn. viral hepatit, ilaca bağlı karaciğer hasarı, Wilson hastalığı, kalıtsal hemokromatoz) dışlanmasını gerektirir.

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) tarafından 2010 yılında çıkarılan kılavuza göre, tanı konmadan önce aşağıda belirtilen basamaklar gözden geçirilmelidir (14):

1. Kronik hepatite neden olabilecek diğer durumlar ekarte edildikten sonra OİH ile uyumlu klinik belirti, semptom ve laboratuvar anormallikleri olan hastalarda tanıdan şüphelenilmelidir.

2. OİH ile uyumlu laboratuvar anormallikler arasında; karaciğer biyokimyasal testlerinde bozukluk, artmış total IgG seviyeleri ve OİH'e özgü konvansiyonel serolojik göstergeler (ANA, ASMA, Anti LKM 1, AntiLC1) yer alır.

3. Konvansiyonel otoantikörler açısından negatif olanlar bireylerde, ilave otoantikörler araştırılmalıdır. Bunların arasında; en azından anti SLA/LP ve perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikör (pANCA) bulunmalıdır.

4. Yukarıdaki kanıtlara rağmen tanıdan emin olunamayan durumlarda karaciğer biyopsisi yapılmalı ve standartlaştırılmış puanlama sistemi ile skorlanmalıdır.

5. Tanı konduktan sonra kortikosteroid tedavisi başlanan, fakat üç aylık kortikosteroid tedavisine rağmen yanıt vermeyen vakalarda primer

sklerozan kolanjit dışlanmalıdır, bunun için kolanjiyografi yapılabilir.

6. Otoimmün hepatit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan tüm hastalarda, primer sklerozan kolanjiti ekarte etmek için kolanjiografik incelemeler yapılmalıdır.

Tablo 3: OİH tanısında kullanılan 2008 yılı basitleştirilmiş kriterler (31).

Özellik	Puan
Otoantikörler*	
ANA ya da SMA \geq 1:40	+1
ANA ya da SMA \geq 1:80	+2
Anti-LKM1 \geq 1:40	+2
Anti SLA pozitifliği (herhangi titrede)	+2
Serum IgG Düzeyleri	
> Normalin üst sınırı	+1
> 1.1 x normalin üst sınırı	+2
Karaciğer Histolojisi	
OİH ile uyumlu	+1
OİH için tipik	+2
Viral Hepatit	
Var	0
Yok	+2
Değerlendirme	\geq 7 Kesin OİH \geq 6 Olası OİH

*Otoantikör pozitifliğinden en yüksek 2 puan alınabilir.

Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu'nun (IAIHG) tanısal puanlama sistemi, 1993 yılında uluslararası bir panel tarafından oluşturulmuş, 1999'da revize edilmiş ve 2008'de basitleştirilmiştir. Revize edilmiş puanlama sistemi, basitleştirilmiş puanlamaya kıyasla OİH için daha fazla duyarlılığa sahiptir. Sistem (%100'e karşı %95), basitleştirilmiş puanlama sistemi ise altın standart olarak klinik değerlendirmeyi kullanarak üstün özgüllüğe (%90'a karşı %73) ve doğruluğa (%92'ye karşı %82) sahiptir. Gözden geçirilmiş tanısal puanlama sistemi, karmaşık veya olağandışı özelliklere sahip hastalar için tercih edilirken, basitleştirilmiş puanlama sistemi tipik hastalar için tercih edilmektedir (24).

2008 yılı basitleştirilmiş kriterler, Tablo 3'te sunulmuştur (31).

OİH tanısı karaciğer biyopsisi ve uyumlu histolojik bulgular olmadan konulamaz. İnterface hepatiti OİH'in en tipik histolojik özelliği (hastaların %90'ında görülür) olmakla birlikte, hastaların %66'sında plazma hücre infiltrasyonu ve %47'sinde lobüler hepatitin eşlik ettiği görülmektedir. Sentrilobüler nekroz da %29 oranında bulunur ve sirozu olan ve olmayan hastalarda benzer sıklıkta görülür (24).

Yapılan geçerlilik çalışmalarında eşik değer ≥ 7 kabul edildiğinde, bu kriterlerin sensitivitesi %81, spesifitesi %99; eşik değer ≥ 6 kabul edildiğinde ise sensitivite %88, spesifite %97 olarak bulunmuştur (32).

Puanlama sisteminin potansiyel bir kısıtlılığı, otoantikörlerin farklı laboratuvarlarda standardize edilmemiş olmasıdır. Ayrıca otoimmün hepatiti overlap sendromlarından skorlama ile ayırt edememek, tanı koyarken daha ileri basamaklara ihtiyaç duyulacağını gösterir (33).

1.1.10. Otoimmün Hepatit Ayırıcı Tanısı

Otoimmün hepatitin ayırıcı tanısında, sıklıkla fibrozis ve sirozun eşlik ettiği kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalıkları bulunur.

Tablo 4: OİH Ayırıcı Tanısı (27).

Diğer otoimmün karaciğer hastalıkları
- Primer biliyer siroz
- Primer sklerozan kolanjit
Kronik Viral Hepatitler
- Kronik hepatit B
- Kronik hepatit C
İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonuna bağlı kolanjiyopati
Alkolik karaciğer hastalığı
İlaç ilişkili hepatit
Non-alkolik hepatosteatozis
Granülomatöz hepatit
Hemakromatozis
α-1 antitripsin eksikliği
Wilson hastalığı
Sistemik lupus eritematozus

OİH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 4'te özetlenmiştir (27).

1.1.11. Otoimmün Hepatit Komplikasyonları

Otoimmün hepatitin komplikasyonları, tedavi edilmemiş veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda meydana gelen ilerleyici karaciğer hastalığına bağlı semptomlar şeklindedir. Otoimmün hepatitin, siroza ilerleyip hepatosellüler karsinom meydana getirmesi diğer kronik hepatitlerden daha az oranda görülse de olasıdır (34). Buna ek olarak, azatiyopürin veya diğer immünosupresif ajanlara sekonder bazı malignitelerin gelişmesi de komplikasyonlar arasındadır. Bu konu üzerine yapılan bir çalışma, uzun süre immünsüpresif tedavi alan otoimmün hepatitli hastalarda malign melanom dışı deri kanseri riskini yüksek saptanmıştır (35).

1.1.12. Otoimmün Hepatit Tedavisi

OİH tedavisinin amaçları; önce semptomları hafifletmek ve daha sonra biyokimyasal bir yanıt elde etmek, hepatik inflamasyonu histolojik remisyona doğru kontrol etmek, hastalığın ilerlemesini önlemek ve fibrozisin gerilemesini sağlamaktır (3).

1.1.12.1. Otoimmün Hepatit Tedavi Endikasyonları

Aktif otoimmün hepatiti olan tüm hastalar; siroz, karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinoma ve herhangi bir karaciğer nakli ihtiyacını önlemek için başlangıçta tedavi edilmelidir. Bunların yanı sıra tanı anında karaciğer sirozu olan hastalar da tedavi edilmelidir (36).

Çok ileri yaş gruplarında, özellikle hafif hastalık aktivitesinde (ALT <3 x üst referans limiti) olan ve ilerlemiş fibrozis veya semptomu olmayan hastalarda tedaviden kaçınılması uygun olabilir, çünkü on yıllık sağkalım yüksektir (%67-90) ve tedavi sıklıkla yan etkilere sebep olur (36).

Hafif hastalık aktivitesi olan daha genç hastalarda, tedavi genellikle endikedir. Spontan klinik, laboratuvar ve histolojik remisyon durumunda (hepatit aktivite indeksi <4/18) tedavinin başlamasını beklemek bazen uygun olabilir. Subklinik hastalık ilerlemesini saptamak için her 3-6 ayda bir kan testleri ile takip önerilmektedir (36).

İleri yaş hastalarda otoimmün hepatit tedavi endikasyonları Tablo 5'te gösterilmiştir (37).

Tablo 5: İleri yaş hastalarda OİH tedavi endikasyonları (37).

Kesin Endikasyonlar	Rölatif Endikasyonlar	Endikasyon Yok
Karaciğer yetmezliği semptomları	Hafif / Asemptomatik	Asemptomatik
Progresif klinik ilerleme		Komorbit durumlar - Osteoporoz - Diyabetes Mellitus - Fiziksel durum - Malignite
Fulminan prezantasyon		
Serum ast $\geq 10xULN$	Serum ast $< 10xULN$	Serum ast $< 3xULN$
Serum ast $\geq 5xULN$ ve IgG $\geq 2xULN$	Serum ast $< 5xULN$ ve IgG $< 2xULN$	Ciddi sitopeni varlığında
Birleşme eğilimindeki interfaz hepatit	Hafif interface hepatit	İnaktif siroz
Köprüleşme nekrozu varlığı		Fokal interfaz hepatiti
Multilobular nekroz		Portal hepatit

ULN: Normalin üst sınırı.

1.1.12.2. Otoimmün Hepatit Birinci Basamak Tedavisi

Birinci basamak tedavinin amaçları, semptomları iyileştirmek, hepatik inflamasyonu kontrol etmek, biyokimyasal remisyon sağlamak, hastalığın ilerlemesini önlemek ve ilaca bağlı komplikasyon riski en düşük olan fibrozisin gerilemesini teşvik etmektir. İdeal laboratuvar yanıtı, serum ALT, AST ve IgG düzeylerinin normalleşmesidir (24).

İndüksiyon tedavisi olarak tek başına prednizon yetişkinlerde 40-60 mg/gün veya daha düşük dozda prednizon (günde 20-40 mg) Azatiyopürin (AZA) ile kombinasyon halinde (AZA yetişkin dozu günde 50-150 mg), bir antasit ile birlikte başlanır. Bazı merkezler, yetişkin hastalar için prednizon 1 mg/kg kullanılmasını ve tedaviye yanıt alındıktan sonra dozun azaltılmasını savunmaktadır (24).

Bazı merkezlerde, AZA'ya glukokortikoidlerle aynı zamanda başlanırken, çoğu merkezde steroid yanıtını doğrulamak, thiopurine-S methyl transferase (TPMT) durumunu değerlendirmek ve nadir görülen AZA kaynaklı hepatit olasılığını dışlayarak tedavi yanıtını değerlendirmek için AZA'ya

başlamadan önce 2 hafta beklenmektedir (24).

Mayo Klinik çalışmasında, tek başına prednizolon veya prednizolon ile azatiyoprin kombinasyon tedavisi alan hastaların %80'i, 6 ay içinde normalin üst sınırının iki katından daha az serum ALT düzeyine ulaşmıştır. Histolojik remisyon (6 aylık karaciğer biyopsisinde interfaz hepatitinin kaybı) klinik ve biyokimyasal remisyonun birkaç ay gerisinde kalmış, ancak 18 aylık aktif tedaviden sonra hastaların %75'inde elde edilmiştir (yalnızca azatiyopürin veya plasebo verilenlerin sadece %20'sinin aksine) (26).

9 mg/gün dozunda budesonid, OİH'te alternatif bir indüksiyon ajanı olarak kullanılabilir ve steroide bağlı daha az yan etki gelişimi ile ilişkilidir. Ancak portosistemik şantın bir sonucu olarak ilacın etkinliğinin azalması ve artan sistemik yan etkiler nedeniyle sirozlu hastalarda kontrendikedir (38).

1.1.13. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Önerilen tedavi yaklaşımını kullanarak kullanarak, altı ay içinde hastaların %91,2'sinde normal transaminaz seviyeleri olarak tanımlanan tam remisyon ve hastaların %98,1'inde normal üst sınırın iki katının altında transaminaz seviyeleri olarak tanımlanan inkomplet remisyon sağlanabilmektedir (4).

1.1.13.1. Remisyon

OİH'in histolojik ve biyokimyasal remisyonu her hastada temel tedavi hedefi olmalıdır. Histolojik remisyonu tanımlamak için Histolojik Aktivite Endeksi (HAI) kullanılır. Sık biyopsiler çekici olmayan bir seçenek olduğundan, tekrar tekrar normal serum transaminazları ve normal serum IgG olarak tanımlanan biyokimyasal remisyonun belirlenmiş son noktaları kullanılmaktadır (38).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, biyokimyasal remisyonun fibrozisin gerilemesi ve düşük histolojik hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (39). Farklı bir çalışma, biyokimyasal remisyona ulaşmış olmalarına rağmen, hastaların yaklaşık %50'sinde histolojik hepatit aktivitesinin hala mevcut olduğunu göstermiştir (40). Ayrıca OİH öngörülemez seyirli ve sık tekrarlayan bir hastalıktır. Bu nedenle OİH

hastaları, uzun süreli biyokimyasal remisyonda olsalar bile en az altı aylık aralıklarla transaminazlar ve IgG açısından izlenmelidir. Karaciğer elastografisi kullanımı, hastalık seyri sırasında fibroz progresyonunun saptanmasında yardımcı olabilir (38).

1.1.13.2. İnkomplet yanıt

Üç yıllık tedaviye rağmen klinik, laboratuvar ya da histolojik olarak hiç veya belirgin düzelme olmaması ancak beraberinde klinik olarak da kötüleşme olmaması olarak tanımlanır ve bu durum hastaların yaklaşık olarak %13'ünde görülmektedir (41).

1.1.13.3. Tedaviye yanıtızsızlık

Tedaviye rağmen, hastaların yaklaşık %10'unda klinik, laboratuvar ve histolojik olarak progresyon olması. Tedaviye yanıtızsızlık, siroz ile ortaya çıkan, genç yaşta tanı alan, tedavi öncesi uzun süre semptomatik hastalığı olan ve HLA B8 veya DR 3 pozitifliği olan hastalarda daha sık görülmektedir (42).

Bu hastalarda, OİH tanısı yeniden gözden geçirilmeli; histolojik bulguları otoimmün hepatitle büyük benzerlik gösterdiğinden, wilson hastalığı ve otoimmün hepatit/primer sklerozan kolanjit overlap sendromu ekarte edilmelidir. Tanıda şüphe olmaması halinde ise tedaviye diğer immünsupresif ajanlarla devam edilmelidir (43).

1.1.13.4. Relaps

Tedavi kesildikten sonra hastalığın tekrar alevlenmesi; semptomların ortaya çıkması, serum aminotransferaz düzeylerinin normalden 3 kat daha fazla yükselmesi, gama globulin düzeyinin iki katından fazla yükselmesi veya histolojik incelemede en azından periportal hepatitin tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanır (41).

Montano-Loza ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, OİH hastalarının %86'sında ilk tedavinin kesilmesinden sonraki 1 yıl içinde nüks görülmektedir. Bu hastaların yaklaşık %50'si 3 ay içinde nüks eder. Karaciğer biyopsi örneklerinde portal plazma hücre infiltrasyonu, ilacın kesilmesinden sonra nüksün habercisidir (44).

Tekrarlayan hastalarda gama globulin ve immünooglobulin G serum

seviyeleri, sürekli remisyona sahip olanlara kıyasla daha yüksektir (45).

Başvuru anında sirozu olan ve olmayan hastalar arasında ilacı bıraktıktan sonra nüks sıklığı açısından fark yoktur. Hastalar, normal serum transaminaz, gama globulin ve İgG seviyelerine ulaşmak için tedavi edilmelidir. Öte yandan, ilk kortikosteroid tedavisine yanıt veren hastalar, tedavinin kesilmesinden sonra veya nüks ve tekrar tedaviden sonra sürekli bir remisyon sağlayabilir (46).

1.1.14. Alternatif Tedavi Seçenekleri

Bu tedaviler birinci basamak tedavi sonrası tedaviye yanıtız olan ya da birinci basamak tedavi ilaçlarını tolere edemeyen hastalarda kullanılmak üzere belirlenmiş tedavi seçenekleridir.

1.1.14.1. Budesonid

Azatiyopürin (günde 1 ila 2 mg/kg) ile kombinasyon halinde budesonidin (günde 6 ila 9 mg) 6 ay boyunca uygulandığında prednizon (günde 40 mg'dan günde 10 mg'a azaltılarak) ve azatioprin (günde 1 ila 2 mg/kg) ile konvansiyonel kombinasyon tedavisine göre serum AST ve ALT düzeylerini daha sık ve daha az yan etkiyle normalleştirdiği (%47'ye karşı %18) randomize klinik deneylerle gösterilmiştir (47).

Bununla birlikte, azatioprin ile kombinasyon halinde yeni nesil bir glukokortikoid olan budesonid, otoimmün hepatit için alternatif bir 1. basamak tedavisi olarak ortaya çıkmıştır (45).

1.1.14.2. Mikefenolat mofetil (MMF)

Mikofenolat mofetil, mikofenolik asidin ön ilacıdır. Diğer hücrelerin aksine B ve T lenfosit proliferasyonunun dayandığı de novo purin sentezindeki hız sınırlayıcı enzim olan inosin monofosfat dehidrojenazın bir inhibitörüdür (48).

MMF, hem azatiopurin intoleransı olan hastalarda hem de standart azatiopurin/prednizon tedavisine tatmin edici yanıt vermeyen hastalarda çoğunlukla prednizon ile kombine edilen ikinci basamak OİH tedavisi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. OİH'de kullanımı, tedavi edilen toplam 313 hastayı içeren retrospektif serilere dayanmaktadır. MMF'nin azatioprine karşı toleransı olmayan hastalarda kısmen etkili olduğu, ancak azatioprine zayıf

yanıt durumunda etkili olmayabileceğini düşünölmektedir (48).

MMF, azatioprine göre yaklaşık daha pahalı olması ve en önemlisi teratojenik olması gibi büyük dezavantajlara sahiptir, çünkü OİH esas olarak genç kadınları etkiler. En sık görölen yan etkiler gastrointestinal semptomlardır (46).

1.1.14.3. Siklosporin A

Siklosporin, siklofiline bağlanır ve kalsinörinin fosfataz aktivitesini inhibe eder. Sonuç olarak, interlökin-2'nin transkripsiyonunu ve bu sitokine bağlı olarak aşağı akış aktivasyon olaylarını bozar (48).

Malekzadeh ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada siklosporin ile tedavi edilen otoimmün hepatitli 19 hasta 26 haftalık süreçte takip edilmiştir. On beş hasta 26 haftalık tedaviyi tamamlamış ve dördü yan etkiler nedeniyle siklosporini bırakmıştır. Tedaviyi tamamlayan hastaların tümünde remisyon elde edilmiş ve karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite skorları düzelme göstermiştir (49).

Siklosporin, otoimmün hepatitte 5-6 mg/kg/gün dozunda kullanılması ve hedef dip seviyeleri 100 ile 250 ng/mL arasında olarak hedeflenmesi önerilmiştir. Böbrek fonksiyonu (kreatinin, kan üre azotu), elektrolit durumu, glukoz, karaciğer inflamasyonu (AST, ALT, bilirubin, IgG) ve siklosporin düzeyleri laboratuvar testleri ilk ay boyunca haftada bir, 2. aydan 6. aya kadar 2-4 haftada bir ve daha sonra ayda bir olarak yapılmalıdır (50).

1.1.14.4. Takrolimus

Takrolimus, siklosporinden daha güçlü bir kalsinörin inhibitörüdür, kozmetik yan etkileri daha azdır, ancak benzer toksisitesi vardır. OİH'de hem dirençli vakalarda hem de diğer immünosupresif rejimlere karşı toleransı olmayan hastalarda kullanılmıştır (48).

Steroide dirençli olan bazı vakalarda kullanımının faydalı olduğu görölmüştür (48).

1.1.14.5. Ursodeoksikolik asit (UDKA)

Ursodeoksikolik asitin, otoimmün hepatitli hastalarda, primer biliyer siroz overlap sendromu olmadığı sürece etkisinin olmadığı saptanmıştır (51).

1.1.14.6. Diğer tedaviler

Bazı vaka sunumlarında everolimus, sirolimus, infliksimab, 6-merkaptopürin ve 6-tioguanin ilaçlarının alternatif tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (48).

1.1.15. Tedavi Kesilmesi ve Yönetimi

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) (14) ve Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL) (52) kılavuzları sırasıyla en az 2 ve 3 yıllık bir tedavi süresi önerir ve her ikisi de 2 yıllık tam biyokimyasal remisyondan önce tedavinin kesilmemesi konusunda birleşir. Her iki kılavuz da tedaviyi bırakma girişiminde bulunmadan önce bir karaciğer biyopsisi yapılmasını önerirler, çünkü biyokimyasal remisyona rağmen histolojik inflamatuvar aktivite hala mevcut olabilir ve nüksü öngörebilir (48).

Tedavinin kesilmesinden sonra nüks siktir ve hastaların yaklaşık %80'inde rapor edilmiştir. Tekrarlayan relapslar, daha kötü bir prognoz ve daha yüksek oranda ilaç yan etkileri ile ilişkilidir. Bu nedenle, hastalık remisyonunun uygun şekilde değerlendirilmesinden sonra ilk nüks epizodu yaşayan hastalar, yaşam boyu düşük doz immünosupresif tedavi görmelidir (46).

OİH tip 2 için, tedavi tamamen kesilirse nüks hemen hemen her zaman görülmektedir. Bu nedenle tanıdan itibaren uzun süreli düşük doz idame tedavisi planlanmalıdır (46).

1.1.16. Gebe Hastaların Yönetimi

OİH'de hamilelik genellikle hem anne hem de çocuk için güvenlidir. Bazı çalışmalarda normale göre biraz daha yüksek (çoğunlukla erken) düşük oranı var gibi görünse de bunun verilen tedaviyle ilgisi yok gibi görünmektedir. Azatioprin, gebelikte güvenliliği belirsiz D sınıfı bir ilaç olmasına rağmen, düşük veya diğer gebelik komplikasyonları ile ilişkili olarak saptanmamıştır (4).

OİH aktivitesinin, diğer otoimmün hastalıklar için de tarif edildiği gibi, hamilelik sırasında sıklıkla daha hafif olduğu gözlenir ve bu özellikle erken evrelerde immünosupresyonun azalmasına izin verebilir. Bununla birlikte, hamilelik sırasında ara sıra fulminan karaciğer yetmezliğine kadar

alevlenmeler meydana gelebilir, bu nedenle immünosupresyon için her hasta için ayrı ayrı değerlendirilen makul bir seviyede desteklenmelidir (4).

Hastalığın doğum sonrası alevlenmeleri sıktır ve beklenen doğum tarihinden kısa bir süre önce steroid dozunun artırılmasını ve doğumdan sonraki haftalarda karaciğer enzimleri ve IgG düzeylerinin yakından izlenmesini önerilmektedir (4).

1.1.17. Karaciğer Nakli

Tedavi sırasında veya tedaviden sonra dekompanse olan OİH hastaları karaciğer nakli için aday olarak değerlendirilmelidir. Nakil sonrası 5 yıllık sağkalım oranı genellikle %90'ın üzerindedir (53).

Allograft nakilde hastalığın rekürrensi nadirdir ve genellikle de yetersiz immünosupresif tedavi alan veya HLA DR3 uyumsuz olan hastalarda görülmektedir. Rekürrens olması halinde immünosupresif tedavi gözden geçirilmeli ve gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır (51).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Çalışmanın şekli

Çalışmamız gastroenteroloji kliniğinde takip edilen otoimmün hepatit hastaların dahil edilmiş olduğu retrospektif verilerinin değerlendirildiği bir çalışma olarak planlanmıştır.

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28 Temmuz 2021 tarih ve 2021-10/29 no'lu kararı ile etik kurul onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır. Otoimmün hepatit tanılı hastalarımız tarandıktan sonra çalışmamız kriterlerine uyan 95 hastanın dosyası ayrıntılı olarak incelenmiş ve son hastalık durumları kontrol edilerek kaydedilmiştir.

2.2. Hasta seçimi ve verilerin toplanması

Hastaların seçimi için gastroenteroloji kliniğinde otoimmün hepatit tanısı ile takip edilen hastalar taranarak 2010-2021 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takip ve tedavi edilen 95 hastanın dosyası incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Karaciğer Biyopsisi yapılmış olması,
- Biyopsi sonucu, serum IgG düzeyleri ve serum otoimmün antikor düzeyleri birlikte değerlendirilerek 'Otoimmün Hepatit' tanısı konulmuş olması,
- Hastaların tanı anında 18 yaşında veya 18 yaşından büyük olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan hariç bırakılma kriterleri:

- Hastanın tanı anında 18 yaşından küçük olması olarak belirlenmiştir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde karaciğer biyopsisi yapılmış, serum otoimmün belirteçleri ve IgG düzeyleri ile değerlendirilerek otoimmün hepatit tanısı almış olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların mia sisteminden dosyaları tarandı. Dosyalarından hemogram parametreleri, AST, ALT, ALP, GGT, sedimentasyon, CRP, IgG değerlerine bakılarak tedavi öncesi hemogram parametrelerinin birbirlerine ve diğer parametrelere oranları (Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Platelet Lenfosit Oranı (PLR), Gama-glutamil Transpeptidaz Platelet Oranı (GPR) vb.) ile hastalık prognozu arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların fibrozis düzeyleri karaciğer biyopsi raporlarında belirtilen 'fibrozis skoru'na göre belirlenmiştir. Bu durumda fibrozis yok (F0), hafif derece fibrozis (F1-3) ve ileri derece fibrozis (F4-6) olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur.

Hastalar remisyon açısından değerlendirilirken de biyokimyasal remisyon kriterleri baz alınmıştır. Birinci sıra tedavi sonrası 6 aylık izlem boyunca AST, ALT, bilirubin ve IgG düzeyleri normal değerlerde olan hastalar 'biyokimyasal remisyon' olarak gruplandırılmıştır. Takiplerinde yukarıda bahsedilen parametrelerde bozulma olan hastalar ise 'remisyon yok' olarak gruplandırılmıştır.

2.3. İstatistiksel yöntem

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak ifade edilmişlerdir.

Kategorik değişkenler ise n(%) şeklinde ifade edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda gruplar arası

karşılaştırmalarda ANOVA testi, normal dağılıma uygunluğun sağlanamaması durumunda remisyona giren ve girmeyen hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi ve normal dağılıma uygunluğun gözlenmediği durumda ileri derecede fibrozisli hastalar, hafif fibrozisli hastalar ve fibrozis gözlenmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Kruskal Wallis testi sonrasında genel anlamlılık elde edilmesi durumunda alt grup analizler Dunn-Bonferroni yaklaşımı ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak analiz edilmiştir.

Hastanın remisyona girme durumunu tahmin edebilmek amacıyla GPR ölçümü için ROC (Receiver operator characteristic curve) analizi kullanılarak kesim noktası değeri belirlenmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Tablo-6 ileri fibrozisli, hafif fibrozisli ve fibrozis gözlenmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmaları içermektedir. Tanı yaşının gruplar arasında yapılan karşılaştırmaları sonucunda farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,424$). İleri fibrozis gözlenen hastalarda medyan tanı yaşı 51 yıl, hafif derecede fibrozis gözlenen hastalarda 45,50 yıl ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 43 yıl olarak belirlenmiştir.

Cinsiyet dağılımına göre çalışma grupları arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0,450$). Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunun kadın olduğu görülmekle birlikte, ileri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda kadınların oranı %80, hafif derecede fibrozis gözlenen hastaların oluşturduğu grupta %64,80 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise %66,70 olarak saptanmıştır.

Medyan beyaz kan hücresi (WBC) ölçümünün gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p=0,046$). İleri derecede fibrozis gözlenen hastalarda medyan WBC düzeyi 5,49, hafif derecede fibrozis gözlenen hastalarda 6,83 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 7,89 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizlerde ise fibrozis gözlenmeyen grupta medyan WBC düzeyinin, ileri derecede fibrozis gözlenen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,039$).

Alt grup analizler kapsamında hafif derece fibrozis gözlenen hasta grubunun, ileri derecede fibrozis gözlenen hastalar ve fibrozis gözlenmeyen grubu ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları sonucunda WBC düzeyinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,343$ ve $p=0,479$).

Nötrofil düzeyinin çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,078$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan nötrofil düzeyi 2,91, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 3,63 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 4,44 olarak belirlenmiştir.

Lenfosit düzeyinin çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,205$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan lenfosit düzeyi 1,74, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 2,28 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 2,39 olarak belirlenmiştir.

Monosit düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,697$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda ortalama monosit düzeyi 0,50, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 0,56 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 0,57 olarak belirlenmiştir.

Trombosit düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,117$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda ortalama trombosit düzeyi 185,95, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 231,98 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 239,81 olarak belirlenmiştir.

Total bilirübin seviyesine göre de çalışma grupları arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0,934$). Total bilirübin seviyesinin ileri derecede fibrozisli hastalarda gözlenen medyan ölçüm değeri 0,92, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 0,83 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,34 olarak belirlenmiştir.

Albümin düzeyine göre de çalışma grupları farklılık göstermemekteydi ($p=0,107$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan albümin düzeyi 3,80, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 4,10 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 4,05 olarak belirlenmiştir.

Alanin transaminaz (ALT) düzeyinin çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,750$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan ALT düzeyi 95, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 101,50 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 114 olarak belirlenmiştir.

Aspartat transaminaz (AST) düzeyine göre de çalışma grupları farklılık göstermemekteydi ($p=0,815$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan AST düzeyi 83,50, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 82,50 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 94 olarak belirlenmiştir.

Gama-glutamyl transpeptidaz (GGT) düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,389$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan GGT düzeyi 157, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 116 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 77 olarak belirlenmiştir.

ALT düzeyinin çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,750$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan ALT düzeyi 95, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 101,50 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 114 olarak belirlenmiştir.

Alkalin fosfataz (ALP) düzeyinin çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,807$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan ALP düzeyi 182,50, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 148,50 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 166 olarak belirlenmiştir.

Benzer şekilde kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (RDW) ölçümü de gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,517$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan RDW düzeyi 15,35, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 15,35 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 14,80 olarak belirlenmiştir.

Çalışma grupları arasında Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) düzeyinin de farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,843$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan NLR düzeyi 1,77, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 1,70 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,82 olarak belirlenmiştir.

Benzer şekilde Lenfosit Monosit Oranı (LMR) düzeyine göre de gruplar arasında farklılık oluşmadığı görülmektedir ($p=0,412$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan LMR düzeyi 3,73, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 4,02 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 4,59 olarak belirlenmiştir.

Platelet Lenfosit Oranı (PLR) düzeyine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0,853$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda

medyan PLR düzeyi 104,41, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 106,77 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 100,84 olarak belirlenmiştir.

AST-ALT Oranı (AAR) düzeyine göre de gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir ($p=0,282$). İlgili ölçümün çalışma grupları için belirlenen medyan düzeyleri incelendiğinde İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan AAR düzeyi 1,03, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 0,85 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 0,79 olarak belirlenmiştir.

Fibrozis skoru (FIB-4) düzeyinin çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,328$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan FIB-4 düzeyi 2,05, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 1,64 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,96 olarak belirlenmiştir.

Gama-glutamil transpeptidaz Platelet Oranı (GPR) düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık belirlenmezken ($p=0,377$), ileri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan GPR düzeyi 0,85, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 0,54 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,01 olarak belirlenmiştir.

Medyan IgG Platelet Oranı (IGPR) ölçümünün gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p=0,006$). İleri derecede fibrozis gözlenen hastalarda medyan IGPR düzeyi 2,05, hafif derecede fibrozis gözlenen hastalarda 1,64 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,96 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizlerde ise ileri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan IGPR düzeyinin, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,004$). Alt grup analizler kapsamında fibrozis gözlenmeyen grup ile, hafif derece fibrozis gözlenen hasta grubu ve ileri derecede fibrozis gözlenen hastalar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalar sonucunda IGPR düzeyinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,999$ ve $p=0,101$).

Pan-immün İnflamatuvar Değer (PIIV) düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık belirlenmezken ($p=0,249$), ileri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan PIIV düzeyi 139,47, hafif derecede fibrozis

gözlenen hasta grubunda 183,91 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 239,99 olarak belirlenmiştir.

Tablo-6: Fibrozis grupları arasında yapılan karşılaştırmalar

	Fibrozis Düzeyi			p- değeri
	İleri (n=20)	Hafif (n=54)	Yok (n=21)	
Tanı Yaşı (Yıl)	51(18:69)	45,50(18:70)	43(22:70)	0,424 ^a
Cinsiyet				
Kadın	16(%80)	35(%64,80)	14(%66,70)	0,450 ^b
Erkek	4(%20)	19(%35,20)	7(%33,30)	
WBC	5,49(2,68:13,90)	6,83(1,77:19,60)	7,89(4,57:15,60)	0,046^a
NEU	2,91(1:13,30)	3,63(1,20:15,70)	4,44(1,54:9,95)	0,078 ^a
LENF	1,74(0,47:3,74)	2,28(0,25:5,63)	2,39(0,31:5,19)	0,205 ^a
MONO	0,50±0,21	0,56±0,24	0,57±0,18	0,697 ^c
PLT	185,95±87,95	231,98±92,66	239,81±96,33	0,117 ^c
TBIL	0,92(0,30:5,70)	0,83(0,20:20,40)	1,34(0,10:12,50)	0,934 ^c
Albumin	3,80(2,30:4,60)	4,10(2,90:4,80)	4,05(2,20:4,60)	0,107 ^c
ALT	95(28:701)	101,50(13:4113)	114(25:1423)	0,750 ^c
AST	83,50(18:640)	82,50(10:4200)	94(25:1495)	0,815 ^c
GGT	157(35:645)	116(12:1756)	177(12:1106)	0,389 ^c
ALP	182,50(73:622)	148,50(46:1045)	166(35:1573)	0,807 ^c
RDW	15,35(13:24)	15,35(11:45)	14,80(11:19)	0,517 ^c
NLR	1,77(0,59:28,30)	1,70(0,39:13,07)	1,82(0,57:27,31)	0,843 ^c
LMR	3,73(1,97:10,37)	4,02(1,02:12,05)	4,59(1,31:7,29)	0,412 ^c
PLR	104,41(25,33:574,47)	106,77(29,15:534,88)	100,84(58,89:536,74)	0,853 ^c
AAR	1,03(0,51:2,29)	0,85(0,38:3,25)	0,79(0,28:2,52)	0,282 ^c
FIB_4	2,05(0,76:22,49)	1,64(0,36:14,16)	1,96(0,36:13,12)	0,328 ^c
GPR	0,85(0,11:3,32)	0,54(0,03:4,27)	1,01(0,04:5,49)	0,377 ^c
IGPR	12,86(3,44:55,25)	7,61(3,41:69,33)	7,91(4,98:28,57)	0,006^c
PIIV	139,47(19,49:1451,68)	183,91(32,53:2227,48)	233,99(38,27:1131,51)	0,249 ^c

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir

a: Kruskal Wallis Testi, b: Ki-kare Testi, c: ANOVA Testi

Remisyona giren hastalar ve remisyona gözlenmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar ise Tablo-7'de verilmiştir.

Tanı yaşının remisyona giren ve girmeyen hasta grupları arasında farklılık göstermediği görülmektedir (p=0,908). Remisyona giren hastalarda medyan tanı yaşı 51 yıl ve remisyona girmeyen hasta grubunda ise 45 yıl olarak bulunmuştur.

Cinsiyet dağılımına göre de gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır (p=0,359). Remisyona giren hastaların %70,40' ının kadın

ve remisyona girmeyen hastaların ise %57,10' unun kadın olduğu saptanmıştır.

Medyan RDW ölçümü de gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,210$). Remisyona giren hasta grubunda medyan RDW düzeyi 15,10 olarak belirlenirken, remisyona girmeyen hasta grubunda ise 15,95 olarak belirlenmiştir.

Tablo-7: Remisyona giren hastalar ve remisyon gözlenmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar

	Remisyon				p-değeri
	n	Var	n	Yok	
Tanı Yaşı (Yıl)	81	46(18:70)	14	45(18:70)	0,908 ^d
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	81	57(%70,40)	14	8(%57,10)	0,359 ^e
<i>Erkek</i>		24(%29,60)		6(%42,90)	
RDW	81	15,10(11:45)	14	15,95(13,24)	0,210 ^d
NLR	81	1,74(0,39:28,30)	14	1,87(0,67:13,09)	0,633 ^d
LMR	81	4,05(1,02:12,05)	14	3,60(1,31:7,44)	0,316 ^d
PLR	66	104,99(29,15:536,74)	9	74,29(50:195,39)	0,176 ^d
AAR	81	0,88(0,28:3,25)	14	0,88(0,38:2,29)	0,753 ^d
FIB 4	81	1,67(0,36:13,12)	14	2,94(0,36:22,49)	0,115 ^d
GPR	81	0,70(0,03:5,21)	14	1,44(0,30:5,49)	0,019^d
IGPR	78	8,18(3,41:41,27)	13	13,04(4,04:69,33)	0,058 ^d
PIIV	66	200,04(32,53:2227,48)	9	112,43(39,14:1864,44)	0,794 ^d

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir
d: Mann-Whitney U Testi, e: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

Gruplar arasında NLR düzeyinin de farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,633$). Remisyona giren hasta grubunda medyan NLR düzeyi 1,74 olarak belirlenirken, remisyona girmeyen hasta grubunda ise 1,87 olarak belirlenmiştir.

Benzer şekilde LMR düzeyine göre de gruplar arasında farklılık oluşmadığı görülmektedir ($p=0,316$). Remisyona giren hasta grubunda medyan LMR düzeyi 4,05 olarak belirlenirken, remisyona girmeyen hasta grubunda ise 3,60 olarak belirlenmiştir.

PLR düzeyine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0,176$). Remisyona giren hasta grubunda medyan PLR düzeyi 104,99 olarak belirlenirken, remisyona girmeyen hasta grubunda ise 74,29 olarak belirlenmiştir.

AAR düzeyine göre de gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0,753$). İlgili ölçümün çalışma grupları için belirlenen medyan düzeyleri incelendiğinde, remisyona giren hasta grubunda medyan AAR düzeyi 0,88 olarak belirlenirken, remisyona girmeyen hasta grubunda ise yine 0,88 olarak hesaplanmıştır.

FIB-4 düzeyinin de çalışma remisyona giren ve girmeyen hastalara arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,115$). Remisyona giren hasta grubunda medyan FIB-4 düzeyi 1,67 olarak belirlenirken, remisyona girmeyen hasta grubunda ise 2,94 olarak belirlenmiştir.

GPR düzeyine göre remisyona giren ve girmeyen hasta grupları arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ($p=0,019$). Remisyona giren hasta grubunda medyan GPR düzeyi 0,70 ve remisyona girmeyen hastaların oluşturduğu grupta ise 1,44 olarak belirlenmiştir.

Medyan IGPR ölçümünün gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,058$). Remisyona giren hasta grubunda medyan IGPR düzeyi 8,18 ve remisyona girmeyen hastaların oluşturduğu grupta ise 13,04 olarak belirlenmiştir.

PIIV düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık belirlenmezken ($p=0,794$), remisyona giren hasta grubunda medyan PIIV düzeyi 200,04 ve remisyona girmeyen hastaların oluşturduğu grupta ise 112,43 olarak belirlenmiştir.

Remisyona giren hastaların GPR ölçümü için kesim noktası belirleyebilmek adına ROC (Receiver Operator Charecteristics Curve) analizi gerçekleştirilmiştir (şekil-1). GPR ölçümünün $\leq 0,29$ olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,70 (duyarlılık %100, özgüllük %30, $p=0,005$) olarak hesaplanmış olup; GPR $\leq 0,29$ düzeyinin, hastanın remisyona girme olasılığının artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirlenmiştir.

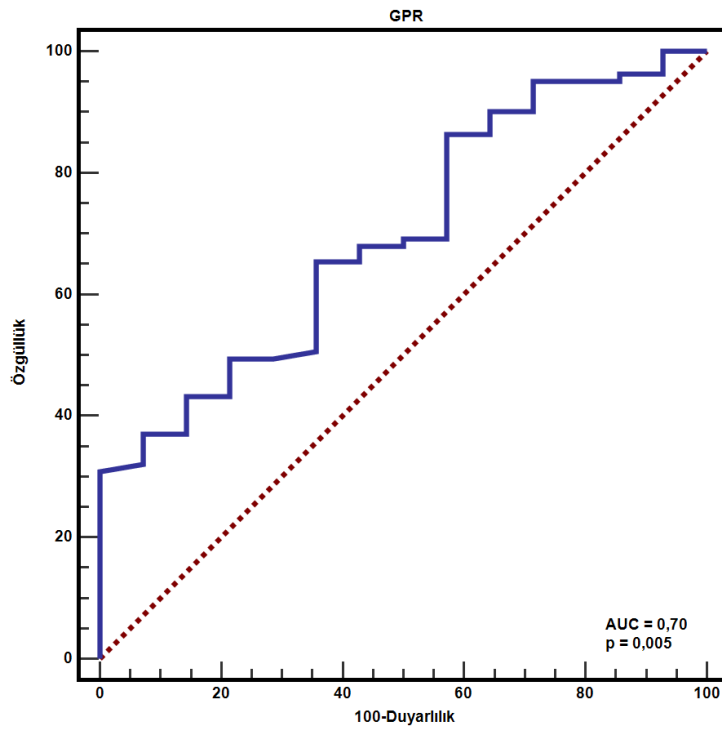
Hastaların tanı anında yapılan biyopsilerindeki fibrozis düzeyleri ile remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar Tablo-8'de verilmiştir.

Fibrozis düzeyinin remisyona giren ve remisyon gözlenmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p=0,279$).

Tablo-8: Fibrozis grupları ile remisyon arasındaki ilişki.

	Remisyon			p-değeri
	Var	Yok	Toplam	
Fibrozis				
Yok (F0)	18	3	21	
Hafif derece fibrozis (F1-3)	48	6	54	
İleri derece fibrozis (F4-6)	15	5	20	
Total	81	14	95	0,279^a

a: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi



Şekil-1. Hastanın remisyon girme durumunu belirlemeye yönelik ROC analizi. GPR ölçümü için eğri altında kalan alan AUC = 0,70 (Kesme noktası $\leq 0,29$, Duyarlılık = %100 ve Özgüllük=%30) olarak hesaplanmıştır.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda retrospektif olarak otoimmün hepatit tanısı almış olan hastaların demografik özellikleri, hemogram parametreleri, AST, ALT, ALP, GGT, sedimentasyon, CRP, IgG değerlerine bakılarak tedavi öncesi hemogram parametrelerinin birbirlerine ve diğer parametrelere oranları (Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Platelet Lenfosit Oranı (PLR), Gama-glutamil transpeptidaz Platelet Oranı (GPR) vb.) ile hastalık prognozu arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu sonuçlar ile hastaların remisyona girip girmemeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bununla beraber bu parametreler ile tanı anında hastaların karaciğer biyopsilerinde görülen fibrozis düzeyleri arasındaki ilişki de incelenmektedir. Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Ocak 2010 ve Haziran 2020 tarihleri arasında otoimmün hepatit tanısı almış 95 hasta dahil edilmiştir.

Hastalar remisyon açısından değerlendirilirken en az 6 aylık glukokortikoid + azatiyopurin tedavisi sonrası semptomatik ve biyokimyasal-labaratuar iyileşme göz önünde bulundurulmuştur. Hastanemizde ilk sıra tedavi sonrası kontrol karaciğer biyopsisi yapılmamış olduğu için histopatolojik remisyon değerlendirilememiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma biyokimyasal remisyonun, fibrozisin gerilemesi ve düşük histolojik hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (39).

Çalışmamızda hastaların fibrozis düzeyleri karaciğer biyopsi raporlarında belirtilen 'fibrozis skoru'na göre belirlenmiştir. Bu durumda fibrozis yok, hafif derece fibrozis ve ileri derece fibrozis olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Bu gruplar içerisinde fibrozis ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki ele alınmıştır.

Çalışmamızda fibrozis düzeyinin remisyona giren ve remisyon gözlenmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0,279$).

Çalışmamızda tanı yaşları incelendiğinde; ileri fibrozis gözlenen hastalarda medyan tanı yaşı 51 yıl, hafif derecede fibrozis gözlenen hastalarda 45,50 yıl ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 43 yıl olarak belirlenmiştir. Tanı yaşı ile fibrozis düzeyi arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır ($p=0,424$). Yine hastaların cinsiyetleri ele alındığında tanı anı fibrozis düzeyi ile arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,450$). Lingyan ve arkadaşlarının (54) yaptığı Çin kaynaklı bir araştırmada ise tanı anındaki fibrozis düzeyi için cinsiyet açısından anlamlı bir fark olmadığı, ancak ilerlemiş karaciğer fibrozu grubundaki hastaların yaşının karaciğer fibrozu olmayan/minimal olan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Otoimmün hepatit birince basamak tedavisi sonrası remisyona giren ve girmeyen hastalar karşılaştırıldığında da yaş ($p=0,908$) ve cinsiyet ($p=0,359$) ile arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Sonuç olarak ileri derecede karaciğer fibrozisini ve otoimmün hepatit prognozunu belirlemede kesin bir yaş aralığı ve cinsiyet türü belirlenememiştir. Yaş ile birlikte karaciğerdeki fibrozis düzeyi bir çok sebebe bağlı olarak artabilmektedir.

Karaciğer fibrozis düzeyi ile serum AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albümin düzeyleri arasında da anlamlı ilişki kurulamamıştır (sırasıyla $p=0,815$, $p=0,750$, $p=0,807$, $p=0,389$, $p=0,934$, $p=0,107$). Çalışmamıza sadece otoimmün hepatit tanılı hastalar dahil edildiği için sağlıklı kontrol grubu bulunmamaktadır. Gruplar arasında bu nedenle anlamlı farklılık saptanmadığı düşünülmektedir.

Serum AST ve ALT düzeyleri akut karaciğer hastalığının göstergeleri olup, hepatosit hasarına bağlı olarak serumda yüksek saptanırlar. Çalışmamızda ast ve alt medyan değerlerinin her üç grupta da normalden yüksek olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Aynı şekilde total bilirubin düzeyi ve İNR de karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılan parametrelerdir. Bu değerlerdeki yükseklik daha çok akut ve fulminan hepatit tablosu olup olmadığını değerlendirmek için kullanılır. Biewenge ve ark(55) tarafından yapılan Hollanda kaynaklı bir çalışmada; 2 haftalık tedaviden sonra karaciğer

fonksiyon testlerinin bozulmaya devam etmesi durumunda ikinci basamak ilaçlar ve karaciğer nakli açısından hasta hızlıca değerlendirmeye alınmalıdır.

Bizim çalışmamızda anlamlılık saptanmamış olsa da yapılan birçok çalışmaya göre albümin karaciğer fibrozis düzeyini ve kronik karaciğer hastalığının prognozunu belirlemede önemli bir parametredir. Azalan serum albümin konsantrasyonu, sirozlu hastalarda yaygın bir özelliktir ve olumsuz bir prognostik anlam taşır, azalmış sağkalım ile ilişkilidir (56).

Kırmızı kan hücresi (RBC) boyutundaki değişkenlik RDW kullanılarak ölçülebilir. Birçok çalışmada sunulan sonuçlara göre RDW, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner hipertansiyon, akciğer kanseri ve sepsis dahil olmak üzere hastalıkların prognozunu tahmin etme potansiyeline sahiptir (57,58).

RDW ve kronik karaciğer hastalığı şiddeti arasında da önemli ilişkiler bulunmuştur. Baode Chen ve ark (59) yaptıkları çalışmalarda kronik hepatik B hastalarında HGB, RDW ve PLT değerlerinin karaciğer fibrozisi evresini öngörmek için kullanılabilir bağımsız parametreler olduğunu göstermiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve alkolik sirozu olan hastalarda, daha yüksek RDW değerleri hastalık şiddeti ile ilişkilidir (57). Yapılan birçok çalışmaya göre otoimmün karaciğer hastalığı olan hastalarda da (örneğin, OİH ve primer biliyer kolanjit) yüksek RDW seviyeleri görülebilir (60–62).

Bizim çalışmamızda RDW ölçümünde gruplar arasında farklılık görülmemektedir ($p=0,517$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan RDW düzeyi 15,35, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 15,35 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 14,80 olarak belirlenmiştir.

Remisyon açısından değerlendirildiğinde de RDW ölçümü gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,210$). Remisyona giren hasta grubunda medyan RDW düzeyi 15,10 olarak belirlenirken, remisyonu girmeyen hasta grubunda ise 15,95 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları RDW ölçümünün otoimmün hepatit hastalığı prognozunu öngörmek açısından kullanılmasını desteklememektedir.

Çalışma grupları arasında NLR düzeyinin de farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,843$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda

medyan NLR düzeyi 1,77, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 1,70 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,82 olarak belirlenmiştir. Lingyan ve ark (54) da yaptıkları çalışmada fibrozis yok/minimal karaciğer fibrozisi ve ileri karaciğer fibrozisi hastaları arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir (p=0,849). Tingting Zeng ve ark (63) çalışmasında ise sağlıklı kontrol grubu ve OİH tanısı almış hastalar arasında NLR açısından anlamlı bir farklılık olduğu gösterilmiştir (p=0,012). Yapılan benzer çalışmalar ile bizim çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde NLR düzeyinin OİH tanılı hastalarda karaciğer fibrozisi ve hastalık prognozunu belirlemede kullanılması desteklenmemekle birlikte sağlıklı popülasyona göre OİH tanılı bireylerde NLR düzeylerinin daha yüksek bulunabileceği görülmektedir.

Aynı şekilde LMR değerinin de çalışma grupları arasında farklılık göstermediği görülmektedir (p=0,412). Lingyan ve ark (54) ile Tingting Zeng ve ark (63) çalışmaları ile birlikte değerlendirildiğinde LMR değerinin de OİH tanılı hastalarda karaciğer fibrozisi ve hastalık prognozunu belirlemede kullanılması desteklenmemektedir ancak sağlıklı popülasyona göre OİH tanılı bireylerde LMR düzeylerinin daha yüksek bulunabileceği görülmektedir.

Çalışmamızda PLR değerinde de anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (p=0,853). Lingyan ve ark (54) ile Tingting Zeng ve ark (63) çalışmaları da bu durumu desteklemektedir. PLR değerinin karaciğer fibrozisi ve OİH hastalık prognozunu öngörebilmek için kullanılması mevcut verilerle desteklenmemektedir.

AAR düzeyine göre de gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir (p=0,282). İlgili ölçümün çalışma grupları için belirlenen medyan düzeyleri incelendiğinde İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan AAR düzeyi 1,03, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 0,85 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 0,79 olarak belirlenmiştir.

Yuan ve ark (64), Lingyan ve ark (54) ile Tingting Zeng ve ark (63) yaptıkları çalışmalarda AAR değeri karaciğer fibrozisi minimal/yok ve ileri derecede karaciğer fibrozisi olan gruplar arasında anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da AAR değeri medyan olarak ileri derecede fibrozisi olan grupta daha yüksek değerde çıkmış

olmakla birlikte anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki verileri destekler nitelikte çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Mesrobian ve ark (65) yaptıkları çalışmada karaciğer fibrozisi minimal/yok ve ileri derecede karaciğer fibrozisi olan gruplar arasında AAR değeri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak çalışmalar arasında değişik bulgular mevcuttur ve bu bulgular ışığında AAR değerinin karaciğer fibrozisi ve OİH prognozunu belirlemede kullanılması açısından daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

FIB-4 skorlaması genel olarak kabul görmüş ve karaciğer fibrozisinin olup olmadığının non-invaziv olarak değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir skorlamadır. Xiao-lan Xu ve ark (66) yaptıkları bir metaanaliz çalışmasında FIB-4 skorlamasının viral hepatit ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının neden olduğu karaciğer fibrozisinin tanısında büyük potansiyele sahip olduğunu ve uzun ya da kısa vadeli prognozda öngördürücü olduğunu ortaya koymuştur. Yuan ve ark (64), Lingyan ve ark (54) ile Tingting Zeng ve ark (63) da yaptıkları çalışmalarda FIB-4 skorlamasının hem OİH tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında, hem de karaciğer fibrozisi minimal/yok ve ileri derecede karaciğer fibrozisi olan gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık oluşturduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum da FİB-4 skorlamasının hem karaciğer fibrozisinin non-invaziv olarak ekarte edilmesinde hem de karaciğer fibrozisi varlığında fibrozis şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise FIB-4 düzeyinin çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,328$). İleri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan FIB-4 düzeyi 2,05, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 1,64 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,96 olarak belirlenmiştir. Yine de fibrozis gözlenen gruplarda FİB-4 medyan değerlerinin daha yüksek çıktığı görülmüştür.

Sterling ve ark'ın (67) yaptıkları 2006 tarihli çalışmaya göre FIB-4 için $<1,45$ eşik değerinde, ileri evre fibrozis (evre 4-6) ekarte etmek için negatif prediktif değer %70'lik bir duyarlılıkla %90 idi. Eşik değer $>3,25$ olduğunda %65'lik bir pozitif prediktif değere ve %97'lik bir özgüllüğe sahipti. Bu eşik

değerleri kullanılarak, FIB-4 değerleri 1.45-3.25 dışında olan 198 hastanın %87'si doğru bir şekilde sınıflandırılmış ve doğrulama grubunun %71'inde karaciğer biyopsisinden kaçınılabilmektedir. Çalışmamızda da medyan fib-4 skorları her 3 grupta da 1,45 üzerinde olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak bizim çalışmamız da FIB-4 skorunun karaciğer fibrozunu öngörmek için kullanılabilecek non-invaziv skorlama sistemlerinden biri olduğunu desteklemektedir. Ancak karaciğer fibrozunun şiddeti açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir.

Medyan IGPR ölçümünün gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p=0,006$). İleri derecede fibrozis gözlenen hastalarda medyan IGPR düzeyi 2,05, hafif derecede fibrozis gözlenen hastalarda 1,64 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,96 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizlerde ise ileri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan IGPR düzeyinin, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,004$). Alt grup analizler kapsamında fibrozis gözlenmeyen grup ile, hafif derece fibrozis gözlenen hasta grubu ve ileri derecede fibrozis gözlenen hastalar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalar sonucunda IGPR düzeyinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,999$ ve $p=0,101$).

Yuan ve ark (64) yaptıkları çalışmada karaciğer fibrozu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan analizlerde IGPR değerinin karaciğer fibrozu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da ileri derece fibrozu olan hasta grubunda IGPR düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin özellikle karaciğer sirozu olan hastalarda görülen trombositopeni olduğu düşünülmektedir.

Bununla beraber remisyona giren/girmeyen hasta grupları değerlendirildiğinde medyan IGPR ölçümünün gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,058$). Remisyona giren hasta grubunda medyan IGPR düzeyi 8,18 ve remisyona girmeyen hastaların oluşturduğu

grupta ise 13,04 olarak belirlenmiştir. IGPR düzeyinin hastalık prognozunu belirlemede kullanılması çalışmamız verilerince desteklenmemektedir.

GPR düzeyine göre remisyona giren ve girmeyen hasta grupları arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ($p=0,019$). Remisyona giren hasta grubunda medyan GPR düzeyi 0,70 ve remisyona girmeyen hastaların oluşturduğu grupta ise 1,44 olarak belirlenmiştir.

Remisyona giren hastaların GPR ölçümü için kesim noktası belirleyebilmek adına ROC (Receiver Operator Charecteristics Curve) analizi gerçekleştirilmiştir (figür-1). GPR ölçümünün $\leq 0,29$ olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,70 (duyarlılık %100, özgüllük %30, $p=0,005$) olarak hesaplanmış olup; GPR $\leq 0,29$ düzeyinin, hastanın remisyona girme olasılığının artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirlenmiştir.

Ancak GPR düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık belirlenmezken ($p=0,377$), ileri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan GPR düzeyi 0,85, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 0,54 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 1,01 olarak belirlenmiştir.

Lingyan ve ark (54) da yaptıkları çalışmada GPR düzeyi ile karaciğer fibrozu şiddeti arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır.

Tingting Zeng ve ark'ın (63) yaptığı çalışmaya göre ise OİH tanılı hastalar arasında yapılan değerlendirmede, ileri evre karaciğer fibrozu olan hastalarda GPR değerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ortaya konulmuştur.

PIIV düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık belirlenmezken ($p=0,249$), ileri derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda medyan PIIV düzeyi 139,47, hafif derecede fibrozis gözlenen hasta grubunda 183,91 ve fibrozis gözlenmeyen grupta ise 239,99 olarak belirlenmiştir.

PIIV düzeyine göre de çalışma grupları arasında farklılık belirlenmezken ($p=0,794$), remisyona giren hasta grubunda medyan PIIV düzeyi 200,04 ve remisyona girmeyen hastaların oluşturduğu grupta ise 112,43 olarak belirlenmiştir.

PIIV değerleri açısından da gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir. PLT sayısı sirotik hastalarda hipersplenizme bağlı olarak düşük olarak

görülmektedir. Trombositopeni sirozun erken bulgularından bir tanesidir. Bu nedenle ileri derece fibrozis grubunda daha düşük çıktığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak,bizim yaptığımız çalışma ile diğer referans kaynakları değerlendirdiğimizde; tanı anındaki inflamatvuar parametreler OİH prognozunu belirlemede yetersiz kalmaktadır. Hastanın başvuru anındaki karaciğer yetmezliği düzeyi ve karaciğer biyopsisindeki fibrozisin şiddeti hastalığın prognozunu belirleme asıl yol göstericilerdir.

Yine de biyopsinin riskleri ve maliyeti düşünüldüğünde OİH prognozunu belirlemek için yeni non-invaziv parametrelerin ortaya konulması gerektiği gözükmemektedir.

Çalışmamız çeşitli non-invaziv belirteçler arasından GPR değerinin hastalığın prognozunun belirlenmesi için kullanılabileceğini göstermektedir. GPR >0,29 olan hastaların birinci basamak tedaviye anlamlı bir biçimde daha az yanıtı olduğu gösterilmiştir.

Tüm tedavi basamaklarında kullanılan ilaçların yan etkileri ve maliyetleri de göz önüne alınırsa hastalığın prognozunun önceden belirlenebilmesinin bize katacakları ortadadır.

Bu nedenle OİH prognozunun non-invaziv olarak belirlenmesinde GPR değerinin kullanılabileceği yönündeki çalışmamız literatüre katkıda bulunabilir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile daha kapsamlı yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Atsushi T. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver*. 2020; 14(4):430–8.
2. Alvarez F, Berg P, Bianchi B, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31(5):929–38.
3. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):58-69.
4. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011; 55(1):171–82.
5. Francque S, Vonghia L, Ramon A, et al. HMER-16321-epidemiology-and-treatment-of-autoimmune-hepatitis. *Hepatic Med Evid Res*. 2012; 2012:4–5.
6. Enomoto H, Nishiguchi S. Similarities and Differences in Autoimmune Hepatitis Epidemiology between East and West: Autoimmune Hepatitis in East Asia, Southeast Asia, and South Asia. 2017; 1(4):150-158.
7. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. 2008; 14(21):3306-12.
8. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, et al. Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. 2019; 2019:9437043.
9. Agarwal K, Czaja AJ, Jones J, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000; 31(1):49–53.
10. Enbin Xu, Hailian Cao, Liming Lin. Rs10499194 polymorphism in the tumor necrosis factor- α inducible protein 3 (TNFAIP3) gene is associated with type-1 autoimmune hepatitis risk in Chinese Han population. 2017;12(4):e0176471.
11. De Boer S, Kosinski S, Urban J, et al. Features of Autoimmune Hepatitis in Patients With Drug-induced Liver Injury. 2017;15(1):103-112.e2.
12. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(1):60.
13. Ludwig RJ, Eduardo CA L, Sebode M, et al. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. 2018; 9:609.
14. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. 2010; 51(6):2193-213.
15. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their Antigens in Autoimmune Hepatitis. 2009; 29(3):241-53.
16. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: A multicentre study. *Liver Int*. 2013; 33(2):190–6.

17. El-Din Elshazly LB, Youssef AM, Mahmoud NH, et al. Study of nonstandard auto-antibodies as prognostic markers in auto immune hepatitis in children. 2009; 35(1):22.
18. Johanet C, Ballot E. Auto-antibodies in autoimmune hepatitis: Antisoluble liver antigen (SLA). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36(3):244–6.
19. Homborg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology*. 1987; 7(6):1333-9.
20. Krawitt EL. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. 2008; 14(21):3301-5.
21. Takahashi A, Ohira H. Autoimmune hepatitis, fatty liver, and Fukushima. *J Med Sci*. 2019; 65(2):25-29.
22. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005; 42(1):53-62.
23. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(10):1175–9.
24. Mack CL, Adams D, Assis DN, 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.
25. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(10):1232-40.
26. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. 2011; 60(12):1611-29.
27. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis*. 2004; 1(1):2.
28. Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol*. 2009; 50(6):1210-8.
29. Poynard T, Ngo Y, Perazzo H, et al. Prognostic Value of Liver Fibrosis Biomarkers: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7(7):445-54.
30. Yuan X, Duan S-Z, Cao J, et al. Noninvasive inflammatory markers for assessing liver fibrosis stage in autoimmune hepatitis patients HHS Public Access. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31(11):1467–74.
31. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008; 48(1):169-76.
32. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008; 48(5):1540–8.
33. Czaja AJ. Comparability of Probable and Definite Autoimmune Hepatitis by International Diagnostic Scoring Criteria. *Gastroenterology*. 2011; 140(5):1472–80.
34. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology*. 2008; 48(3):863–70.

35. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, et al. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology*. 2012; 55(2):522-9.
36. Vesterhus M, Wiencke K, Haukeland JW, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Tidsskr Den Nor legeförening*. 2021; 141(10):15.
37. Czaja AJ. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging*. 2008; 25(3):219–39.
38. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. 2019; 7(9):1156-1163.
39. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2018; 68(4):754
40. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(7):993-9.
41. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010; 139(1):58-72.
42. A J Czaja, A M Wolf, A H Baggenstoss. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology*. 1981; 80(4):687-92.
43. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, et al. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology*. 2013; 57(6):2399-406.
44. Montano-loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2007; 27(4):507–15.
45. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(5):1005–12.
46. Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology*. 2002; 35(4):890–7.
47. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2016; 10(2):177–203.
48. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani Benedetta, et al. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6030–48.
49. Malekzadeh R, Nasserri-Moghaddam S, Kaviani MJ, et al. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2001; 46(6):1321–7.
50. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36(8):691–707.

51. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 13(5):490–5.
52. Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015; 63(4):971–1004.
53. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*. 2006; 12(12):1813–24.
54. Liu L, Cao J, Zhong Z, et al. Noninvasive indicators predict advanced liver fibrosis in autoimmune hepatitis patients. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33:e22922.
55. Biewenga M, Inderson A, Tushuizen ME, et al. Early Predictors of Short-Term Prognosis in Acute and Acute Severe Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl*. 2020; 26(12):1573–81.
56. Zaccherini G, Bernardi M. The role and indications of albumin in advanced liver disease. 2019; 82(2):301-8.
57. Hu Z, Sun Y, Wang Q, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(7):1403–8.
58. Lou YF, Wang MY, Mao WL. Clinical Usefulness of Measuring Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Hepatitis B. *PLoS One*. 2012;7(5).
59. Chen B, Ye B, Zhang J, et al. RDW to Platelet Ratio: A Novel Noninvasive Index for Predicting Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *PLoS One*. 2013; 8(7):e68780.
60. Zeng T, Yu J, Tan L, et al. Noninvasive indices for monitoring disease course in Chinese patients with autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta*. 2018; 486:135–41.
61. Wang H, Wang J, Huang R, et al. Red blood cell distribution width for predicting significant liver inflammation in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31(12):1527–32.
62. Wang H, Xu H, Wang X, et al. Red Blood Cell Distribution Width to Platelet Ratio is Related to Histologic Severity of Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(11):e3114.
63. Zeng T, Yu J, Tan L, et al. Noninvasive indices for monitoring disease course in Chinese patients with autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta*. 2018; 486:135–41.
64. Yuan X, Duan S-Z, Cao J, et al. Noninvasive inflammatory markers for assessing liver fibrosis stage in autoimmune hepatitis patients HHS Public Access. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31(11):1467–74.
65. Mesropyan N, Kupczyk P, Dold L, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis: Diagnostic value of liver magnetic resonance parametric mapping including extracellular volume fraction. *Abdom Radiol*. 2021; 46:2458–66.
66. Xu XL, Jiang LS, Wu CS, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? *J Formos Med Assoc*. 2022; 121(2):454-466.

67. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006; 43(6):1317–25.



TEŞEKKÜRLER

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Mahmut Enver Dolar, asistanlığım süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum başhekimimiz Prof. Dr. Rıdvan Ali ve anabilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ile Prof. Dr. Alparslan Ersoy başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Çalışma hayatının zorluklarına beraber göğüs gerdiğim dostlarım Dr. Volkan Ergünay, Uzm. Dr. Mehmet Refik Göktuğ, Dr. Yusuf Çeşmeci, Dr. Mirmehdi Mehdiyev, Dr. Mete Burtay Yalçın, Dr. Fatih İleri, Dr. Mehmet Hakan Mat, Dr. Melike Yakarözkan'a,

Asistanlık sürecim boyunca bana çok yardımları bulunun Uzm. Dr. Saide Elif Güllülü Boz ve Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan Şahin'e,

Beni ben yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi bir insan olabilmeyi öğreten, bana her zaman destek olan canım annem ve babam Semra Balkan ve Musa Balkan'a,

Bana olan sarsılmaz güvenleri ve sonsuz destekleriyle her zaman arkamda duran biricik eşim Büşra Balkan, oğlum Aybars Balkan ve kızım Aybike Balkan'a,

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Volkan BALKAN

ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ tarihinde ■■■■■■■■■■ doğdum. 17 Ocak 2016 tarihinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldum. 12 ay süreyle Ağrı ili, Hamur ilçesi Toplum Sağlığı Merkezinde mecburi hizmet görevimi tamamladım. 5 Ekim 2017 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

Dr. Volkan BALKAN