



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



**OTOİMMÜN HEPATİTLERDE ASPARTAT  
AMİNOTRANSFERAZ, ALANİN AMİNOTRANSFERAZ VE  
İMMÜNGLOBULİN G DÜZEYİNİN HASTALIK  
PROGRESYONU VE PROGNOZUNA ETKİSİ**

**Dr. Sinem ÜNSAL**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hale GÖKCAN**

**ANKARA  
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**OTOİMMÜN HEPATİTLERDE ASPARTAT  
AMİNOTRANSFERAZ, ALANİN AMİNOTRANSFERAZ VE  
İMMÜNGLOBULİN G DÜZEYİNİN HASTALIK  
PROGRESYONU VE PROGNOZUNA ETKİSİ**

**Dr. Sinem ÜNSAL**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hale GÖKCAN**

**ANKARA  
2025**

## ETİK BEYAN

**Ankara Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanlığına,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Otoimmün Hepatitlerde Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz ve İmmünglobulin G Düzeyinin Hastalık Progresyonu ve Prognozuna Etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 21.05.2024 tarihinde, i04-369-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı:** Sinem ÜNSAL

**Tarih:**

**İmza:**

## ÖZGÜNLÜK RAPORU



### Dijital Makbuz

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

|                    |                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|
| Gönderen:          | sinem ünsal                                                 |
| Ödev başlığı:      | Sinem Ünsal- Otoimmün Hepatitlerde Aspartat Aminotransf...  |
| Gönderi Başlığı:   | Otoimmün Hepatitlerde Aspartat Aminotransferaz, Alanin A... |
| Dosya adı:         | sinem_nsal_tez.docx                                         |
| Dosya boyutu:      | 1.15M                                                       |
| Sayfa sayısı:      | 45                                                          |
| Kelime sayısı:     | 10,384                                                      |
| Karakter sayısı:   | 67,218                                                      |
| Gönderim Tarihi:   | 04-Oca-2025 08:34ÖÖ (UTC+0300)                              |
| Gönderim Numarası: | 2559676084                                                  |

### Otoimmün Hepatitlerde Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz ve İmmünglobulin G Düzeyinin Hastalık Progresyonu ve Prognozuna Etkisi

#### ORJİNALLİK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN                    |                                   |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|
| Adı, Soyadı: Sinem ÜNSAL                    | Sınav tarihi:<br><br>03/ 02/ 2025 |
| Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D. |                                   |
| Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hale GÖKCAN        |                                   |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tezin Başlığı:</b> Otoimmün Hepatitlerde Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz ve İmmünglobulin G Düzeyinin Hastalık Progresyonu ve Prognozuna Etkisi |
| <b>Tezin Niteliği:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi                                     |
| <b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b> <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3                                       |

| III. KARAR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak<br><input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne<br><input type="checkbox"/> Reddine<br><input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine<br><br><input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.,</i> |

**Prof. Dr. A. İrfan SOYKAN**  
Jüri Başkanı  
Gastroenteroloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN**  
Jüri Üyesi  
Gastroenteroloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Hale GÖKCAN**  
Jüri Üyesi  
Gastroenteroloji Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi ve tez sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle bana her daim yol gösteren, her aşamasında sabırla ve özveriyle destek olan, hekimliği ve kişiliği ile örnek aldığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Hale GÖKCAN'a,

Tezimin istatistik kısmında büyük emeği olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Serdar SEZER'e

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca emeği olan tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Her daim her koşulda beni destekleyen canım aileme ve hayat enerjiminin kaynağı biricik yeğenim Ece ÜNSAL'a,

Saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Sinem ÜNSAL**  
**ANKARA-2025**

## İÇİNDEKİLER

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| Etik Beyan                                         | ii        |
| Özgünlük Raporu                                    | iii       |
| Kabul Onay Sayfası                                 | iv        |
| Önsöz                                              | v         |
| İçindekiler                                        | vi        |
| Simgeler ve Kısaltmalar                            | viii      |
| Şekiller Dizini                                    | x         |
| Tablolar Dizini                                    | xi        |
| <b>1. ÖZET</b>                                     | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRACT</b>                                 | <b>3</b>  |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                            | <b>5</b>  |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>                           | <b>7</b>  |
| 4.1. Otoimmün Hepatit                              | 7         |
| 4.1.1. Tanım                                       | 7         |
| 4.1.2. Epidemiyoloji                               | 7         |
| 4.1.3. Etiyoloji ve Genetik Yatkınlık              | 8         |
| 4.1.4. Patogenez                                   | 9         |
| 4.1.5. Klinik Özellikler                           | 9         |
| 4.1.6. İlişkili Ekstrahepatik Bulgular             | 10        |
| 4.1.7. Laboratuvar Özellikler                      | 11        |
| 4.1.8. Otoantikörler                               | 12        |
| 4.1.9. OİH Tipleri                                 | 13        |
| 4.1.10. Görüntüleme                                | 14        |
| 4.1.11. Histolojik Bulgular                        | 14        |
| 4.1.12. Tanı Kriterleri                            | 15        |
| 4.1.13. Ayırıcı Tanı                               | 15        |
| 4.1.14. Tedavisi                                   | 16        |
| 4.1.15. Hastalık Progresyonu                       | 20        |
| 4.1.16. Tedaviye ve Prognozuna Etki Eden Faktörler | 21        |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                          | <b>24</b> |
| 5.1. Çalışmaya Alınan Hastalar                     | 24        |
| 5.2. Çalışmaya Dahil Edilme kriterleri             | 24        |

|                                                                                                       |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri                                                                    | 24        |
| 5.4. Hastaların Takibi                                                                                | 25        |
| 5.5. Etik Kurul Onayı                                                                                 | 25        |
| 5.6. İstatiksel Analiz                                                                                | 25        |
| <b>6. BULGULAR</b>                                                                                    | <b>27</b> |
| 6.1. Demografik Özellikleri                                                                           | 27        |
| 6.2. Klinik Özellikler ve Eşlik Eden Ekstrahepatik Otoimmün Hastalıklar                               | 27        |
| 6.3. Tanı Anındaki Biyokimyasal ve Serolojik Özellikleri                                              | 28        |
| 6.4. Takiplerdeki AST, ALT ve IgG değerlerinin değişimleri                                            | 30        |
| 6.5. Tanı anındaki Biyopsi                                                                            | 30        |
| 6.6. Hastaların Tanı Anında ve Son Başvuruda USG ve USG Elastografi ( <i>Fibroscan</i> )<br>Bulguları | 31        |
| 6.7. Verilen Tedaviler ve Sonlanım Noktaları                                                          | 32        |
| 6.8. Tedavisiz Takip Edilen Grup                                                                      | 35        |
| 6.9. Karaciğer Sirozu Olan ve Olmayan Grup                                                            | 35        |
| 6.10. Remisyona Giren ve Tedaviye Yanıtsız Grubun Karşılaştırılması                                   | 35        |
| <b>7. TARTIŞMA</b>                                                                                    | <b>43</b> |
| <b>8. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>                                                                           | <b>49</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                                                                   | <b>50</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                    |                                                       |
|--------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>AASLD</b>       | : Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği |
| <b>ALP</b>         | : Alkalen fosfataz                                    |
| <b>ALT</b>         | : Alanin transaminaz                                  |
| <b>AMA</b>         | : Antimitokondriyal antikor                           |
| <b>ANA</b>         | : Antinükleer antikor                                 |
| <b>Anti ds DNA</b> | : Anti double stranded DNA                            |
| <b>Anti LC-1</b>   | : Anti Liver-cytosolic antijen 1                      |
| <b>Anti LKM</b>    | : Anti Liver-kidney mikrozomal                        |
| <b>Anti SLA/LP</b> | : Anti Soluble liver antijen / liver pancreas         |
| <b>Anti-Hbc</b>    | : hepatitis B core antibody                           |
| <b>Anti-Hbs</b>    | : hepatitis B surface antibody                        |
| <b>Anti-Tg</b>     | : Anti tiroglobulin                                   |
| <b>Anti-TPO</b>    | : Tiroid peroksidaz antikor                           |
| <b>APCA</b>        | : Anti parietal hücre antikor                         |
| <b>ASKH</b>        | : Aterosklerotik koroner kalp hastalığı               |
| <b>ASMA</b>        | : Anti düz kas antikor                                |
| <b>AST</b>         | : Aspartat transaminaz                                |
| <b>AZA</b>         | : Azatiopürin                                         |
| <b>CAP</b>         | : Controlled attenuation parameter                    |
| <b>CTLA-4</b>      | : Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4            |
| <b>CYP</b>         | : Sitokrom                                            |
| <b>DILI</b>        | : İlaç ilişkili karaciğer hasarı                      |
| <b>DM</b>          | : Diabetes Mellitus                                   |
| <b>DNA</b>         | : Deoksiribonükleik asit                              |
| <b>EASL</b>        | : Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği                |
| <b>GGT</b>         | : Gama glutamil transferaz                            |
| <b>HAİ</b>         | : Hepatik aktivite indeksi                            |
| <b>HAV</b>         | : Hepatit A virüsü                                    |
| <b>HBsAg</b>       | : Hepatitis B surface antigen                         |
| <b>HBV</b>         | : Hepatit B virüsü                                    |

|               |                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>HDV</b>    | : Hepatit Delta virüsü                                             |
| <b>HLA</b>    | : İnsan lökosit antijeni                                           |
| <b>HSK</b>    | : Hepatosellüler karsinom                                          |
| <b>HT</b>     | : Hipertansiyon                                                    |
| <b>IAHG</b>   | : International Autoimmune Hepatitis Group                         |
| <b>İBH</b>    | : İnflamatuvar Barsak Hastalığı                                    |
| <b>IFN</b>    | : İnterferon                                                       |
| <b>IG</b>     | : İmmünglobulin                                                    |
| <b>INR</b>    | : International Normalized Ratio                                   |
| <b>KMD</b>    | : Kemik Mineral Dansitometrisi                                     |
| <b>KOAH</b>   | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı                              |
| <b>kPa</b>    | : Kilopaskal                                                       |
| <b>MASH</b>   | : Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit                  |
| <b>MASLD</b>  | : Metabolik disfonksiyonla ilişkili steattotik karaciğer hastalığı |
| <b>MELD</b>   | : Model for End-Stage Liver Disease                                |
| <b>MHC</b>    | : Majör histokompatibilite kompleksi                               |
| <b>MMF</b>    | : Mikofenolat mofetil                                              |
| <b>MRCP</b>   | : Manyetik rezonans kolanjiografi                                  |
| <b>MRG</b>    | : Manyetik rezonans görüntüleme                                    |
| <b>NÜS</b>    | : Normalin üst sınırı                                              |
| <b>OİH</b>    | : Otoimmün hepatit                                                 |
| <b>p-ANCA</b> | : Perinüklear nötrofilik sitoplazmik antikor                       |
| <b>PBK</b>    | : Primer biliyer kolanjit                                          |
| <b>PSK</b>    | : Primer sklerozan kolanjit                                        |
| <b>RA</b>     | : Romatoid artrit                                                  |
| <b>RF</b>     | : Romatoid faktör                                                  |
| <b>RNA</b>    | : Ribonükleik asit                                                 |
| <b>SLE</b>    | : Sistemik lupus eritematozus                                      |
| <b>SPSS</b>   | : Statistical Package for Social Sciences                          |
| <b>STAT-4</b> | : Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 4                |
| <b>TG</b>     | : Trigliserid                                                      |
| <b>TNF</b>    | : Tumor necrosis factor                                            |
| <b>TPMT</b>   | : Thiopurine S-methyltransferase                                   |
| <b>USG</b>    | : Ultrasonografi                                                   |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1. OİH'in karakteristik histopatolojik özellikleri ..... | 14 |
|------------------------------------------------------------------|----|



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1.</b> Otoimmün hepatite eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalık sıklığı.....                                                                                          | 11 |
| <b>Tablo 4.2.</b> OİH’de saptanan antikorlar ve tanısal önemi .....                                                                                                                  | 12 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Tip 1 ve Tip 2 OİH’in karşılaştırılması .....                                                                                                                      | 13 |
| <b>Tablo 4.4.</b> 2008 yılı OİH basitleştirilmiş skollama sistemi .....                                                                                                              | 15 |
| <b>Tablo 4.5.</b> OİH’nin ayırıcı tanısı.....                                                                                                                                        | 16 |
| <b>Tablo 4.6.</b> OİH tedavisi öncesi dikkat edilmesi gereken noktalar .....                                                                                                         | 17 |
| <b>Tablo 6.1.</b> Demografik özellikleri.....                                                                                                                                        | 27 |
| <b>Tablo 6.2.</b> Klinik özellikler ve eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalıklar.....                                                                                            | 28 |
| <b>Tablo 6.3.</b> Tanı anındaki biyokimyasal özellikleri .....                                                                                                                       | 29 |
| <b>Tablo 6.4.</b> Takiplerdeki AST, ALT ve IgG değerleri .....                                                                                                                       | 30 |
| <b>Tablo 6.5.</b> Tanı anındaki biyopsi bulguları.....                                                                                                                               | 31 |
| <b>Tablo 6.6.</b> Tanıda ve son başvuru anında abdominal USG ve “fibroscan” bulguları .....                                                                                          | 32 |
| <b>Tablo 6.7.</b> Birinci basamak tedavi seçenekleri .....                                                                                                                           | 33 |
| <b>Tablo 6.8.</b> Verilen tedaviler ve sonlanım noktaları .....                                                                                                                      | 34 |
| <b>Tablo 6.9.</b> Remisyona giren ve tedaviye yanıtssız grubun karşılaştırılması.....                                                                                                | 36 |
| <b>Tablo 6.10.</b> AST, ALT, IgG takiplerinin remisyona giren ve tedaviye yanıtssız grupta karşılaştırılması .....                                                                   | 38 |
| <b>Tablo 6.11.</b> Abdominal USG ve Fibroscan bulgularının tanı anı ve son başvurudaki değerlerine göre remisyona giren ve tedaviye yanıtssız grup açısından karşılaştırılması ..... | 40 |
| <b>Tablo 6.12.</b> Aldıkları tedavilerin remisyona giren ile tedaviye yanıtssız grupta karşılaştırılması .....                                                                       | 41 |
| <b>Tablo 6.13.</b> OİH’de tedaviye yanıtla ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizi .....                                                                                  | 42 |

## 1. ÖZET

**Giriş:** Otoimmün hepatit, nedeni belli olmayan, kronik, bağışıklık sistemi kaynaklı bir karaciğer hastalığıdır ve zamanında tanınıp tedavi edilmezse karaciğer sirozuna ve son dönem karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir.

**Amaç:** Çalışmamızın amacı otoimmün hepatitte remisyona ulaşmayı zorlaştıran faktörleri değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2000 ile Nisan 2024 tarihleri arasında Hepatoloji Polikliniğimizde OİH tanısı konulan ve en az 1 yıl takip edilen 54 hasta çalışmaya dahil edildi. OİH varyant formları çalışma dışı bırakıldı. Demografik veriler, tanı ve takipteki AST, ALT, IgG değerleri, radyolojik görüntüleme, tedavi modaliteleri ve tedaviye yanıt analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların 43'ü (%79,6) kadın olup, kadın/erkek oranı 3,9/1 idi. Tanı anındaki ortalama yaş  $39,2 \pm 17,5$  yıldır. Hastaların 4'ünde (% 7,4) tanı sırasında siroz saptandı. Ortalama  $98,6 \pm 71,5$  ay takip süresince hastaların %63'ü remisyona girerken, sırası ile %22,2'sinde ileri fibrozis veya siroz geliştiği, %7,4'ünün de karaciğer nakil ihtiyacı olduğu, %7,4'ünün de ex olduğu izlendi. Tanı sırasında karaciğer sirozu olan tüm hastalar tedaviye dirençli grupta yer aldı. Tedaviye yanıt kriterleri değerlendirildiğinde, çeşitli belirteçlerin remisyon durumu ile ilişkili olduğu görüldü; AST düzeyleri 3. ay (remisyon olan/olmayan ortanca: 24/36.5,  $p=0.001$ ), 6. ay (22.5/29,  $p=0.014$ ), 12. ay (22.5/31,  $p=0.003$ ) ve beşinci yılda (22.5/31.5  $p=0.022$ ) remisyon olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık izlendi. Benzer şekilde, 3. aydaki ALT düzeyleriyle de (remisyon olan/olmayan ortanca: 32/42,  $p=0.036$ ) anlamlı bir ilişki izlendi. Başlangıçtaki (0. ay; 18.65/23.4,  $p=0.037$ ), 12. aydaki (12.75/18.75  $p=0.004$ ) ve üçüncü yıldaki (13.1/15.1  $p=0.036$ ) IgG düzeyleri de tedavi yanıtıyla güçlü bir şekilde ilişkiliydi. ASMA pozitifliği ( $p=0.024$ ), tanı anında siroz varlığı ( $p=0.015$ ) ve düşük trombosit sayısı ( $p<0.001$ ) remisyona ulaşmada güçlükle ilişkili önemli faktörler olarak belirlendi. Alt grubun çok değişkenli analizi, 3. aydaki yüksek AST seviyelerinin (OR: 24.17, %95 GA: 2.04-286.58) ve başlangıçtaki yüksek IgG seviyelerinin (0. ay; OR: 14.26, %95 GA: 1.02-199.09) remisyona girmeyi zorlaştıran bağımsız değişken bir risk faktörü olarak izlendi.

**Sonuç:** Tanı anında ve takip sırasında AST, ALT ve IgG düzeylerinin yanı sıra tanı anında siroz varlığı tedaviye yanıtı öngörebilir. Bu bulguları doğrulamak için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Otoimmün hepatit, AST, ALT, immünglobulin G, prognoz



## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Autoimmune hepatitis is a chronic, immune-driven liver disease with an unclear cause, which can advance to liver cirrhosis and end-stage liver failure if not promptly diagnosed and treated.

**Objective:** The aim of our study was to evaluate the factors that make achieving remission difficult in autoimmune hepatitis.

**Materials and Methods:** Between January 2000 and April 2024 in our Hepatology Outpatient Clinic, 54 patients with a diagnosis of AIH with a follow-up of at least 1 year were included in the study. AIH variant forms were excluded. Demographic data, AST, ALT, IgG values at diagnosis and follow-up, radiologic imaging, treatment modalities and response to treatment were analyzed.

**Results:** Forty-three (79.6%) of the patients were female. The mean age at diagnosis was  $39.2 \pm 17.5$  years. There were 4 (7.4%) cirrhotic patients at the time of diagnosis. During a mean follow-up of  $98.6 \pm 71.5$  months, 34 (63%) patient went into remission, 12 (22.2 %) developed advanced fibrosis and cirrhosis, 4 (7.4%) went to liver transplantation and 4 (7.4%) died. All patients with liver cirrhosis at diagnosis ended up in the treatment-refractory group. When evaluating the criteria for treatment response, several markers were found to be associated with remission status; AST level at month 3 (median with/without remission: 24/36.5,  $p=0.001$ ), month 6 (22.5/29,  $p=0.014$ ), month 12 (22.5/31,  $p=0.003$ ) and at the fifth year (22.5/31.5  $p=0.022$ ) were significantly different between those with and without remission. Similarly, ALT levels at month 3 (median with/without remission: 32/42,  $p=0.036$ ) showed a significant association. IgG levels at baseline (month 0; 18.65/23.4,  $p=0.037$ ), month 12 (12.75/18.75  $p=0.004$ ) and the third year (13.1/15.1  $p=0.036$ ) were also strongly linked to treatment response. ASMA positivity ( $p=0.024$ ), the presence of cirrhosis at the time of diagnosis ( $p=0.015$ ), and a low platelet count ( $p<0.001$ ) were all identified as significant factors associated with difficulty in achieving remission. Multivariate analysis of the subgroup revealed that elevated AST levels at month 3 (OR: 24.17, 95% CI: 2.04–286.58) and elevated

IgG levels at baseline (month 0; OR: 14.26, 95% CI: 1.02–199.09) were independent risk factors associated with difficulty in achieving remission.

**Conclusion:** AST, ALT, and IgG levels at diagnosis and during follow-up, as well as the presence of cirrhosis at diagnosis, can predict the response to treatment. Larger-scale studies are needed to confirm these findings.

**Key words:** Autoimmune hepatitis, AST, ALT, immunoglobulin G, prognosis



### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hepatit (OİH), Türkiye'de ve dünya çapında kronik karaciğer hastalıklarının etiyolojisinde sıklıkla göz ardı edilen önemli bir hastalıktır. OİH immün aracılı kronik karaciğer hastalığıdır. Hastalık nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir. Her yaş grubu ve her iki cinsiyette görülmekle birlikte kadınlarda daha sıktır. OİH tüm etnik kökende görülebilmektedir. OİH'nin klinik özellikleri ve görülme sıklığı etnisite ve ırka göre değişkenlik göstermektedir [1].

OİH hastalığına özgü tanı belirteçlerinin olmaması, klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerinin heterojen olması nedeni ile tanı konulması zorlaşmaktadır [2].

Otoimmün hepatitin klinik seyri geniş bir yelpazeyi içerir. Asemptomatik veya hafif bulgulardan şiddetli akut hepatit veya karaciğer yetmezliğine kadar uzanan bir yelpazede seyredebilir. Hastaların çoğu (%65) herhangi bir spesifik semptom olmaksızın veya sadece halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, eklem ağrısı veya kilo kaybı gibi belirsiz bulgularla başvurabilmektedir [3].

Serolojik belirteçler göz önünde bulundurularak OİH 2 sınıfa ayrılmıştır. Tip 1 OİH'de Anti nükleer antikor (ANA) ve Anti düz kas antikoru (ASMA) pozitif görülmekteyken; Tip 2 OİH'de Anti liver kidney 1 (LKM-1) otoantikoru pozitifliği ayırt edicidir [4].

Otoantikor pozitifliği OİH tanısı için yeterli değildir. OİH tanısı için uyumlu histopatolojik bulgular gereklidir ancak tanıda klinik, laboratuvar, seroloji ve histopatolojik bulgular bir bütün halinde değerlendirilmelidir [5]. Tipik bir tanı koydurucu belirteci olmaması nedeniyle bu özellikleri göz önünde bulundurularak International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) tarafından skorlama sistemleri geliştirilmiştir [6].

OİH tedavisinde karaciğerdeki inflamatuvar süreci kontrol altına alarak, semptom kontrolü sağlayıp, biyokimyasal ve histolojik remisyon elde etmek amaçlanmaktadır. Aktif hastalığı olan tüm hastalar tedavi için adaydır. OİH tedavi edilmediğinde siroza, karaciğer yetmezliğine hatta ölüme yol açabilyorken, uygun şekilde tedavi edildiğinde prognozu iyi seyretmektedir [7].

OİH, karaciğer parankimine karşı gelişen otoimmüniteyi kontrol altına almak için kortikosteroid ve azatioprin gibi immünsupresan ajanlarla uzun süreli tedavi gerektiren kronik otoimmün hastalıktır. Bir grup hastada tedavi kesilmesi yönünden değerlendirme yapılabilmektedir. Tedavi altında 2 yıl ve daha fazla biyokimyasal remisyonunda seyreden hastalar bu açıdan değerlendirilebilir. Tedavi kesilmesi halinde hastalık nüks ihtimali nedeni ile yakın izlem gerekmektedir. Hastaların tedavi altında veya tedavi kesildikten sonra ömür boyu takibi gerekmektedir [8, 9].

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde Ocak 2000 - Mayıs 2024 tarihleri arasında OİH tanısı ile takip edilen hasta popülasyonunda serum aspartat aminotransferaz (AST), serum alanin aminotransferaz (ALT) ve immünglobulin G düzeylerinin hastalık gidişatına etkisi ve sağkalımın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Otoimmün Hepatit

#### 4.1.1. Tanım

OİH, hepatositlere karşı otoimmün reaksiyonların ön planda olduğu, karaciğerde kronik inflamasyon ve nekroza yol açan bir hastalıktır [10]. Hepatite neden olabilecek diğer tüm etkenler ekarte edildikten sonra, dolaşımdaki otoantikorların varlığı, artan immünglobulin G (IgG) konsantrasyonu ve ayırt edici histolojik özellikler ile tanısı konulmaktadır [11].

#### 4.1.2. Epidemiyoloji

OİH her yaş grubunu, her iki cinsiyeti, tüm etnik kökenden ve ırktan bireyleri etkileyebilen bir hastalıktır. Sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülmekle birlikte; çocukluk çağından yaşlılığa kadar bütün yaş gruplarında ve her iki cinsiyette ortaya çıkabilmektedir [1].

OİH'nin görülme sıklığı ile ilgili yapılan sistematik inceleme ve meta-analizler, dünya çapında yıllık insidansın 100.000 kişi başına 1,37 civarında olduğunu, prevalansın ise 100.000 kişi başına 17,44 civarında olduğunu göstermektedir. Asya popülasyonunda (1,31/100.000), Avrupa popülasyonunda (1,37/100.000) ve Amerikan popülasyonunda (1,00/100.000) benzer bir yıllık insidans görülmektedir. Prevalans oranları ise Asya'da 12,99/100.000, Avrupa'da 19,44/100.000 ve Amerika'da 22,80/100.000 olarak görülmektedir. Avrupa ve Amerika popülasyonu Asya popülasyonuna göre daha yüksek bir prevalansa sahiptir [12].

OİH bazı toplumlarda daha yaygın görülmektedir. Alaska yerli popülasyonunda görülme sıklığı 42,9/100.000 [13], Yeni Zelanda halkında 27,50/100.000 [14], Danimarka'da 23,9/100.000 [15], Japonya'da ise 23,9/100.000 [16] görülmektedir.

Türkiye'de OİH'nin görülme sıklığına dair kesin bir veri olmamakla birlikte ülkemizdeki

kronik hepatitlerin %1,5-1,9'unu bu hastalık grubunun oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [17].

Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek/kadın oranının zaman içinde değiştiği ve güncel epidemiyolojik verilerde erkek hasta sayısının göreceli artışı sonucunda yaklaşık 1:4 ile 1:6 olduğu görülmektedir [18]. Yaş olarak da dünya çapında en yüksek görülme sıklığı 50 ile 60 yaş civarındadır. Erkeklerdeki görülme oranı son zamanlarda artmış olsa da kadınlarda erkeklere göre daha yüksek insidans ve prevalans, yaşlılarda ise gençlere göre daha yüksek prevalans gözlenmiştir [12, 18, 19].

#### **4.1.3. Etiyoloji ve Genetik Yatkınlık**

OİH'nin etiyolojisi hala net olmamakla birlikte; hastalığın gelişiminde genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel ve epigenetik faktörler de rol oynamaktadır [20]. İnsan lökosit antijeninde (HLA) duyarlı çok sayıda bölge tanımlanmıştır. Ekzojen antijenlerin aynı zamanda moleküler benzerlik sebebiyle endojen antijenlere yönelik bir bağışıklık yanıtını tetiklediği bunun sonucunda da otoimmün hastalık gelişiminde potansiyel bir patolojik mekanizma olarak öne sürülmüştür [21]. Bu potansiyel tetikleyicilerden bazıları yalnızca belli HLA sınıf II molekülleri tarafından sunulabilir. OİH'de genetik yatkınlıkla en belirgin ilişkili olan HLA bölgeleri HLA-DRB1\*0301 ve HLA-DRB1\*0401'dir [22-24]. HLA-DRB1\*0301 genotipin varlığı adaptif bağışıklık sistemi üzerinden serum IgG düzeylerinin yükselmesi, OİH'nin erken başlangıç yaşı ve diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi ile güçlü bir ilişkiye sahipken; HLA-DRB1\*0401 genotipi ise daha düşük serum IgG seviyeleri ve başlangıç yaşının geç olmasıyla ilişkilidir [23].

Ayrıca HLA kompleksi dışında SH2B3 genindeki rs3184504\*A aleli ve CARD10 polimorfizmlerinin de önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. SH2B3, T hücresi aktivasyonunun, tümör nekroz faktörünün (TNF) ve Janus kinaz 2 ve 3 sinyalinin negatif düzenleyicisinde görevlidir. OİH risk aleli rs3184504\*A, SH2B3 proteininin 262 pozisyonundaki (R262W) bazik polar arjininin, polar olmayan triptofanla değiştirilmesiyle sonuçlanır. Böylece interferon gama üretiminde yer alan çeşitli genlerde üretim artmasıyla adaptif bağışıklık yanıtı artmaktadır. Bu da otoimmün hastalık riskini arttırmaktadır [23].

Sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4), TNF- $\alpha$ , Fas, CD95 veya apoptoz antijeni-1, D vitamini reseptörü, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 4 (STAT4), transforme büyüme faktörü-beta 1(TGF- $\beta$ 1), interlökin-23 (IL-23) reseptörü gibi diğer HLA dışı genleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerle de ilişkilendirilmiştir [25-29].

Genetik olarak yatkın bireylerin belirli çevresel faktörlere (virüsler, ilaçlar) maruz kalması da OİH'nin gelişimiyle ilişkilendirilmiştir [30].

#### **4.1.4. Patogenez**

OİH, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle immün sistemin karaciğer antijenlerini hedef alarak birtakım T ve B hücre aracılı sistemler üzerinden karaciğer dokusunda inflamatuvar süreci başlatmaktadır [31]. Kronik inflamasyon özellikle portal kanalların etrafında başlayıp karaciğer parankiminde ilerleyici yıkım ve fibrozise yol açmaktadır [32].

#### **4.1.5. Klinik Özellikler**

OİH, asemptomatik klinikten akut karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede karşımıza gelebilmektedir [3].

OİH klinik olarak dört şekilde prezente olabilmektedir. Sarılık kliniği ile akut hepatit tablosu olduğunda 'akut' olarak, karaciğer hastalığıyla doğrudan ilişkili olmayan semptomların kronik olarak gözlendiği durumlarda (yorgunluk, kilo kaybı, ateş, halsizlik, iştahsızlık) 'kronik' olarak veya herhangi bir semptomu olmadan bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik tespit edildiğinde 'asemptomatik' olarak karşımıza gelebilmektedir. Hastaların %3-6'sı da 'fulminan' hepatit tablosu ile başvurmaktadır [7].

Hastaların çoğu kronik olarak spesifik olmayan semptomlar ile başvurmaktadır. %85'i en sık şikayet olarak kolay yorulma ile gelmektedir. İlerlemiş kronik karaciğer hastalığı belirtileri (spider anjiyom, asit, splenomegali, caput medusa gibi) ve eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların belirtileri dışında fizik muayenede saptanan OİH hastalığına özgü belirti ve bulgusu yoktur [33].

OİH hastalarının %25-75'i de akut başlangıçla ortaya çıkmaktadır. Histolojik olarak kronik OİH'nin akut alevlenmesiyle ya da histolojik olarak kronik karaciğer hastalığına dair kanıt olmadan akut hepatit tablosu kliniği ile hastalar başvurmaktadır [34].

OİH hastalarının %25-34'ü asemptomatik olarak rutin bakılan testler sırasında tanımlanmaktadır. Bu hastaların takiplerinde sıklıkla ortalama 32 ay içinde %26-70'inde semptomlar gelişmektedir [35, 36].

Hastaların yaklaşık %20'sinde ANA, ASMA, anti-LKM 1 negatif şekilde kriptojenik hepatit tanısı alıp takibe alınan hastalar şeklinde de karşımıza gelebilmektedir. Bu hastalarda SLA ve atipik pANCA'nın gösterilmesi tanıyı OİH lehine yönlendirebilir [37].

Özetle hastaların yaklaşık üçte ikisi tamamen asemptomatik ya da spesifik olmayan semptomlar (halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı, kilo kaybı vb.) ile karşımıza gelmektedir. Semptomu olmayan ya da karaciğer hastalığı düşündürecek spesifik semptomu olmasa bile yapılan tetkikler sırasında karaciğer enzim yükseklikliği saptanan kişilerde ayırıcı tanıda akla getirilmesi gereken, diğer bazı karaciğer hastalıklarına göre nispeten nadir görülen bir hastalıktır [3]. Hastaların kalan yaklaşık üçte biri de kronik OİH'nin akut alevlenmesi şeklinde ya da akut karaciğer yetmezliği şeklinde başvurabilmektedir. Bu tür akut başvuru durumlarında IgG ve otoimmün seroloji negatif olabilmektedir. Kuşku durumunda klinik, ileri serolojik ve histolojik testler ile OİH tanısı konularak tedavi gecikmelerinin önüne geçilebilmektedir. Böylece OİH tanısının özellikle akut karaciğer yetmezliği ya da akut hepatit kliniği ile gelen hastalarda atlanmaması immünsupresyon tedavisi ile karaciğer nakline gidişatı önlerken, tanı ve tedavide gecikme ölüm dahil olumsuz sonuçlanımlara yol açabilmektedir [38]. Kısa ve uzun vadede olumlu bir sağkalım sağlamak için, uygun tanı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

#### **4.1.6. İlişkili Ekstrahepatik Bulgular**

Otoimmün hastalıklar sıklıkla birbiriyle örtüşmektedir. OİH'li hasta grubunun %14-44'üne bir otoimmün hastalık eşlik etmektedir [33]. Tip 1 OİH ve tip 2 OİH'de en sık eşlik eden otoimmün hastalık otoimmün tiroid hastalığıdır [39].

**Tablo 4.1.** Otoimmün hepatite eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalık sıklığı [39, 40]

| <b>Ekstrahepatik otoimmün hastalıklar</b> | <b>Sıklığı (%)</b> |
|-------------------------------------------|--------------------|
| Otoimmün tiroid hastalığı                 | 8,4-18             |
| Hipotiroidizm                             | 3,1-14             |
| Hipertiroidizm                            | 3,9-5,1            |
| Tip 1 diabetes mellitus                   | 3,7-15,3           |
| Bağ dokusu hastalıkları                   | 12,3-36,9          |
| Romatoid artrit                           | 3,4-12,1           |
| Sistemik lupus eritematozus               | 2,8-6,2            |
| Sjögren sendromu                          | 2,8-7,9            |
| Seronegatif poliartrit                    | 1-1,4              |
| Otoimmün cilt hastalığı                   | 5-8                |
| Vitiligo                                  | 0,2-1              |
| Alopesi areata                            | 1                  |
| Gastrointestinal bozukluklar              | 5,9-25,5           |
| İnflamatuvar bağırsak hastalıkları        | 3,7-22             |
| Çölyak hastalığı                          | 1,4-3,5            |

Eş zamanlı ortaya çıkan otoimmün hastalıklarda immünsüpresif ilaçların dozu hastalık aktivitelerini kontrol edecek şekilde olmalıdır [41]. Bazı durumlarda eş zamanlı eşlik eden otoimmün hastalığın kendine özgü semptomların şiddeti, altta yatan karaciğer hastalığını gizleyebilmektedir [33].

OİH'li hastalarda çölyak hastalığı prevalansı %1,1 ile %11,5 arasında değişen aralıkta genel popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Çölyak hastalarında izole hipertransaminazemi (%27) olmak üzerine karaciğer testlerinde yükselmeler görülebilmektedir. Bu sebeple OİH ile laboratuvar ve serolojik özellikleri ile karışabilmektedir ve eş zamanlı olduğu zaman karaciğer hasarına katkıda da bulunabilmektedir. Çölyak hastalığının tedavisi ile yükselen karaciğer enzimleri de normale dönebilmektedir.

Güncel kılavuzlara göre OİH hastaları tanı anında çölyak ve tiroid hastalıkları açısından taranmalıdır. Klinik şüphe halinde diğer eşlik edebilecek otoimmun hastalıklar açısından değerlendirilmelidir [42, 43].

#### **4.1.7. Laboratuvar Özellikler**

OİH ile uyumlu kliniği olup viral hepatit parametreleri negatif olan hastalarda, serum AST ve ALT değerlerinde yükseklik, serum immünglobulinlerde artış ve bazı otoantikörlerin

yüksek titreleri ( $\geq 1:40$ ) OİH'de önemli laboratuvar özellikleridir. Ancak tanı koyduran spesifik belirteci yoktur [44].

Hastaların yaklaşık %85'inde serum gamaglobülin ve IgG düzeyleri yükselmiş görülmektedir. IgG seviyesi özellikle şiddetli akut başlangıçlı hastalarda, çocuklarda ya da yaşlı hasta grubunda normal olabilir. Normal olması OİH tanısını dışlamaz [45].

#### 4.1.8. Otoantikorlar

OİH hastalarında saptanan otoantikorlar tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** OİH'de saptanan antikorlar ve tanısal önemi [46-50]

| Antikoru Adı    | Tanısal Önemi                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANA             | -OİH tip 1'i tanımlar<br>-Nadiren OİH tip 2'de bulunur                                                                                                                                                            |
| ASMA            | -Özellikle ANA ile birlikte pozitifliği OİH tip 1'i tanımlar<br>-Nadiren OİH tip 2'de bulunur                                                                                                                     |
| Anti-LKM 1      | -OİH tip2'yi tanımlamaktadır, oldukça spesifiktir.<br>-ANA ASMA negatifliğinde değerlendirilmesi önerilmektedir [50].<br>-OİH tip1'de bulunmaz                                                                    |
| Anti-SLA/LP     | -OİH tip 1'e özgül (%99 oranında özgül)<br>-OİH tip 2'de nadiren pozitifleşmektedir.<br>-Şiddetli hastalık ile ilişkilidir.<br>-Tedavi tamamlandıktan sonra nüksü öngörmeye yararlı<br>-Kötü prognoz ile ilişkili |
| p-ANCA (atipik) | -OİH tip 1'de pozitif<br>-PSK, ÜK hastalarında da mevcut                                                                                                                                                          |
| Anti-Aktin      | -OİH tip 1'de pozitif<br>-ASMA pozitif saptanan hasta grubunun %86-100'ünde pozitif<br>-Kötü prognozla ilişkili                                                                                                   |
| Anti-LKM3       | -OİH tip 2'de pozitif, spesifik<br>-Ancak HDV hastalarının %13'ünde pozitif                                                                                                                                       |
| Anti-LC-1       | -OİH tip 2'de pozitif<br>-OİH tip 1'de saptanmaz<br>-Anti-LKM1 pozitif hastaların %32'sinde pozitif<br>-Şiddetli hastalık ile ilişkilidir.                                                                        |

*Kısaltmalar:* ANA= Antinükleer antikor, ASMA= Anti düz kas antikoru, Anti LKM-1= Anti Liver-kidney mikrozomal-1, Anti SLA/LP= Anti Soluble liver antijen / liver pancreas, Anti LKM-3= Anti Liver-kidney mikrozomal-3, Anti LC-1= Anti Liver-cytosolic antijen 1, cyp= sitokrom HDV= Hepatit Delta virüsü, OİH= Otoimmün Hepatit, p-ANCA= Perinükleer nötrofilik sitoplazmik antikor, PSK= Primer sklerozan kolanjit, ÜK= Ülseratif kolit

#### 4.1.9. OİH Tipleri

Otoantikorların tespiti sadece tanı için değil, aynı zamanda OİH'nin sınıflandırması için de gereklidir. Serolojik belirteçlere bağlı olarak OİH'nin 2 tipi tanımlanmıştır ancak bu sınıflandırmada klinik ve histopatolojik özellikler dikkate alınmamıştır.

Tip 1 OİH klasik tiptir. OİH vakaların %80'ini oluşturmaktadır ve daha çok yetişkin yaş grubunda görülmektedir. ANA ve/veya ASMA antikorların varlığı ile karakterizedir. Genellikle yorgunluk, bulantı gibi kronik ve karaciğer hastalığına özgü olmayan semptomlar ile gelmektedirler [2].

Tip 2 OİH tipik olarak saptanabilir ANA ve ASMA antikorları olmaksızın, anti LKM1 antikoru varlığı ile karakterizedir. Bu alt tipi daha çok çocuklarda ve genç erişkin yaş grubunda teşhis edilir. Genelde akut başlangıçlı semptomlarla hatta bazı durumlarda fulminan karaciğer yetmezliği ile başvurabilmektedirler [2, 4].

Anti SLA/LP antikorları pozitif olan grup OİH tip 3 olarak adlandırılabilir. Ancak tip 3'ün ayrı bir grup olarak tanımlanması konusunda fikir birliğine varılamamıştır [51].

**Tablo 4.3.** Tip 1 ve Tip 2 OİH'in karşılaştırılması [46, 47, 52]

| Özellikler                   | OİH tip 1                                                       | OİH tip 2                          |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Sıklığı                      | %96                                                             | %9-12                              |
| Tanın anındaki yaşı          | Genç erişkin ve yetişkin grup                                   | Genellikle çocukluk çağında        |
| Kadın/erkek oranı            | 4/1                                                             | 10/1                               |
| Klinik prezentasyon          | Genelde kronik nonspesifik semptomlar ile başvuru               | Genelde akut başlangıç (~%40)      |
| Başvuru anında siroz tablosu | Yetişkinlerde %28-33<br>(özellikle yaşlılar)<br>Çocuklarda <%33 | Nadir                              |
| Seroloji                     | ANA<br>ASMA<br>Anti-aktin<br>Anti-SLA/LP                        | Anti-LKM1<br>Anti-LKM3<br>Anti-LC1 |
| Tedaviye yanıtı              | Nadir                                                           | Sık                                |
| Remisyon sonrası nüks        | Değişken                                                        | Yaklaşık hepsi                     |

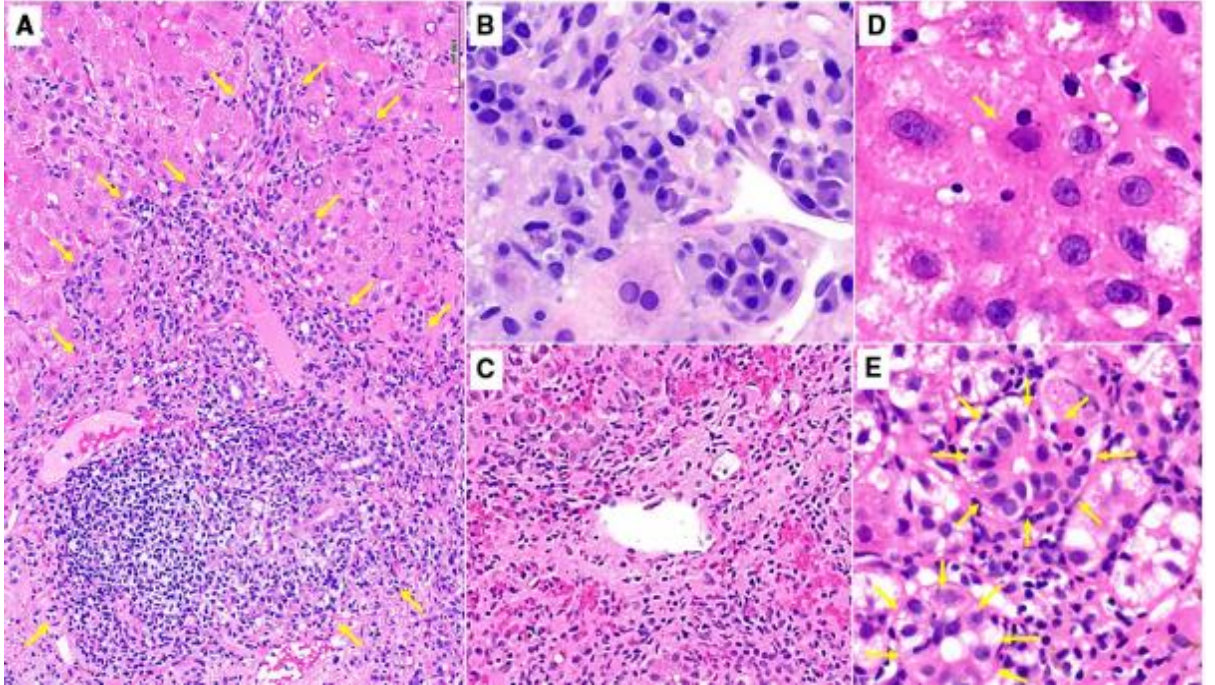
*Kısaltmalar: ANA= Antinükleer antikor, ASMA= Anti düz kas antikoru, Anti LKM-1= Anti Liver-kidney mikrozomal-1, Anti SLA/LP= Anti Soluble liver antijen / liver pancreas, Anti LKM-3= Anti Liver-kidney mikrozomal-3, Anti LC-1= Anti Liver-cytosolic antijen 1, OİH= Otoimmün hepatit*

#### 4.1.10. Görüntüleme

OİH tanısında direkt kullanılan görüntüleme yöntemi yoktur. Görüntüleme yapıldığında kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu bulgular ya da hastalığın komplikasyonları görülebilmektedir. Diğer karaciğer hastalıklarından ayırımında da görüntüleme ile ayırıcı tanıya gidilebilmektedir [53].

#### 4.1.11. Histolojik Bulgular

OİH tanısında karaciğer biyopsisinde uyumlu histopatolojik bulgular tanı için gereklidir. Ancak tek başına tanı için yeterli değildir. OİH ile uyumlu klinik, laboratuvar bulgular ve serolojisi ile tanı açısından değerlendirilmelidir [5]. Histolojik inceleme ile hastalığın tanısı, tedaviye yanıtı, inflamasyonun ve fibrozisin derecesinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [2]. Histopatolojik bulgular şekil 4.1’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** OİH’in karakteristik histopatolojik özellikleri [54, 55]

A) İnterfaz hepatit, B) Portal alan lenfoplazmositik inflamasyonu, C) Santral vende perivenülit, D) Emperipolezis, E) Rozet formasyonu

#### 4.1.12. Tanı Kriterleri

OİH'nin tipik tanı koydurucu belirteci olmadığı için tanı koymada yardımcı olacak farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. IAHG tarafından 1993 yılında kapsamlı puanlama sistemi oluşturulmuştur. Çalışma grubunca, 1999 yılında histolojik bulgular ve tedaviye yanıt gibi ek kriterler dahil edilerek skorlama sistemi revize edilmiştir. OİH'nin kolestatik hastalık grubundan ayırımında kısıtlılıkları olması üzerine 2008 yılında basitleştirilerek tekrar yayımlanmıştır (Tablo 4.4). OİH tanısında 1999 yılında yayımlanan revize edilmiş skorlama sisteminin duyarlılığı %100 iken, basitleştirilmiş skorlama sisteminin duyarlılığı %95'tir [56]. Basitleştirilmiş skorlama sistemiye OİH tanısında daha yüksek özgünlüğe sahiptir ve klasik OİH kliniği ile başvuran hasta grubunda doğruluk oranı en yüksektir. Atipik OİH kliniği ile başvuran hasta grubunda ise 1999 yılındaki revize edilmiş puanlama sistemi tercih edilmektedir [9]. Puanlama sistemleri tanı için yeterli değildir. OİH tanısında kontraendikasyonu olmayan tüm hasta grubuna karaciğer biyopsisi yapılması altın standarttır [6].

**Tablo 4.4.** 2008 yılı OİH basitleştirilmiş skorlama sistemi

| KRİTER                       | 1 PUAN                                | 2 PUAN                           |
|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| ANA (+) veya ASMA (+)        | $\geq 1/40$                           | $\geq 1/80$                      |
| Anti LKM-1                   |                                       | $\geq 1/40$                      |
| Anti SLA/LP                  |                                       | Pozitif olması                   |
| IgG veya gamaglobulin düzeyi | >Normalin üst sınırı                  | >Normalin üst sınırının 1,1 katı |
| Karaciğer biyopsisi          | OİH ile uyumlu bulgular               | Tipik bulgular                   |
| Viral hepatit                |                                       | Yok                              |
| Teşhis Skoru                 | $\geq 7$ : Kesin OİH<br>6 : Olası OİH |                                  |

*Kısaltmalar: ANA= Antinükleer antikor, ASMA= Anti düz kas antikor, Anti LKM-1= Anti Liver-kidney mikrozomal-1, Anti SLA/LP= Anti Soluble liver antijen / liver pancreas, IgG= İmmünglobulin G*

#### 4.1.13. Ayırıcı Tanı

Karaciğer hasarına neden olabilecek diğer nedenler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Kontraendikasyon olmaması halinde tanıda ve diğer nedenlerinden ayırımı için karaciğer biyopsisinin yapılması son derece önemlidir [6].

**Tablo 4.5.** OİH'nin ayırıcı tanısı [3]

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| - Viral hepatitler                                                                |
| - İlaça bağlı hepatit                                                             |
| - Alkole bağlı karaciğer hasarı                                                   |
| - Primer sklerozan kolanjit                                                       |
| - Primer biliyer kolanjit                                                         |
| - Otoimmün hepatitin varyant formları (örtüşme sendromları ile seyreden tablolar) |
| - Metabolik bozukluk ilişkili yağlı karaciğer hastalığı                           |
| - Wilson hastalığı                                                                |
| - Hemokromatozis                                                                  |
| - $\alpha 1$ antitripsin eksikliği                                                |
| - Çölyak hastalığı                                                                |

#### 4.1.14. Tedavisi

OİH'de tedavinin esas amacı, semptomların kontrolünü sağlayıp, biyokimyasal ve histolojik remisyonu amaçlamaktadır. Otoimmün aktivite kontrolü ile karaciğerdeki inflamatuvar aktivite baskılanarak, hasar ve fibrozisin ilerlemesini engellemesi hatta gerilemesi sağlanır [7]. Aktif hastalık saptanması OİH'de tedavi için tek ve yeterli kriterdir. Yalnızca yaşlı hasta grubunda, biyopside hafif düzeyde inflamatuvar aktivitesi olan, hafif düzeyde semptomu olan ya da semptomu olmayan, steroide bağlı yan etki gelişme riski olan grupta yakın takip şartıyla tedavisiz takibe alınabileceği konusunda görüş birliği mevcuttur ancak bu hasta grubunun yönetimi hala tartışmalıdır. Hafif hastalığı olup tedavisiz takibe alınmış hasta grubunda 10 yıllık sağkalım %67-90 olduğu görülmüştür. Tedavi kararının hasta özelinde verilmesi gerekmektedir [57].

**Tablo 4.6.** OİH tedavisi öncesi dikkat edilmesi gereken noktalar [9, 58]

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bağışıklama                         | Tedaviye başlamadan önce HAV ve HBV'ye karşı bağışıklığı olmayan hasta grubu aşılanmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Azatiopürin etkililiği ve güvenliği | Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) aktivitesi test edilmeli dir (rutin değil).                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hepatit B reaktivasyon riski        | Tedavi öncesi rutin olarak HBsAg ve antiHbc total bakılmalı HBsAg (+) veya HBsAg (-) anti HBc (+) olan hasta grubunda immunsupresif tedavinin türüne göre hepatit B reaktivasyon riski belirlenmelidir. Reaktivasyon riski yüksek veya orta grupta tedavi sırasında ve tedaviden 6/12 ay sonrasında da devam edecek şekilde hepatit B profilaksi tedavisi verilmelidir. |
| Kemik Sağlığı                       | 25-OH vitamin D düzeyleri ölçülüp uygun şekilde replasman yapılmalıdır. Osteoporoz için risk faktörü olanlarda KMD taraması ve takiplerinin yapılmalıdır.                                                                                                                                                                                                               |
| Metabolik sendrom                   | İmmunsupresif tedavi özellikle steroid tedavisi ile şiddetlenebilecek metabolik sendrom açısından değerlendirilmeli, gerekirse tedavilerin değişimi yapılmalıdır.                                                                                                                                                                                                       |
| Aile planlaması                     | OİH'li kadınların tavsiye edilen gebe kalmadan önceki 1 yıllık süreçte remisyonda olmalıdır. Gebelikte MMF kontrendike olduğu için kullanılmamalıdır, AZA ve prednizolon tedavisine devamı önerilmektedir.                                                                                                                                                              |

*Kısaltmalar: AZA= Azatiopürin, anti-hbc= hepatitis B core antibody, HAV= Hepatit A virüsü, HBsAg= Hepatitis B surface antigen, HBV= Hepatit B virüsü, KMD= Kemik Mineral Dansitometrisi, MMF= Mikofenolat mofetil, OİH= Otoimmün hepatit, TPMT= Thiopurine S-methyltransferase*

Birinci basamaktaki tedavideki amaç; tedaviye bağlı gelişebilecek olası komplikasyon risklerini en aza indirerek karaciğerdeki inflamasyonu baskılamaktır. İndüksiyon ve idame olmak üzere tedavinin iki aşaması mevcuttur [59]. İndüksiyon tedavisinde inflamatuvar süreci hızlı bir şekilde kontrol altına almak için daha yüksek dozda immunsüpresif tedavi uygulanır. Laboratuvar testleri indüksiyon tedavisi sırasında başlangıçta 1-2 hafta ara ile devamında 4-8 haftada bir olacak şekilde daha yakın takip gerekmektedir. Biyokimyasal yanıt yeterli düzeyde olduğunda remisyonun sürdürülmesi için immunsüpresif dozu azaltılarak devam edilir. İdame tedavi sırasında remisyon devamı amaçlandığı için laboratuvar testlerin 3-4 ayda bir takip edilmesi yeterlidir [44].

OİH birinci basamak tedavide AASLD'ye göre prednizon 40-60 mg/gün ya da azatiopürin (AZA) 50-150 mg/gün ile kombinasyon şeklinde daha düşük dozda (20-40 mg/gün) indüksiyon tedavisinde önerilmektedir. EASL'ye göre kombinasyon halinde prednizolon 0,5-1 mg/kg ile azatiopürin 1-2 mg/kg önerilir [8, 9]. AZA steroid tedavisinden 2 hafta sonra ya da eş zamanlı başlanabilir. AZA'nın tedaviye geç eklenmesindeki amaç, steroide yanıtı değerlendirmek, TPMT aktivite durumunu değerlendirmek, AZA'ya bağlı gelişebilecek

kolestatik hepatit olasılığını dışlayabilmektir [60]. Laboratuvar testleri ile 2 haftada bir değerlendirilerek biyokimyasal yanıt durumuna göre kademeli olarak azaltılarak 20 mg/gün ya da biyokimyasal remisyon için yeterli steroid dozu ile devam edilmektedir. Otoimmün hepatitte steroid tedavisinin süresi kesin olarak belirlenemese de genel olarak hastalığın kontrol altına alınması ve mümkün olan en kısa sürede en düşük dozda steroid kullanılması hedeflenmektedir [8, 9].

İndüksiyon tedavisinde sirozu ya da akut ciddi OİH olmayan hasta grubunda prednizon/prednizolon'a alternatif olarak budesonid 9 mg/gün AZA ile kombinasyon şeklinde önerilmektedir. Kombinasyon tedavisinde budesonid'in prednizon/prednizolona göre başta osteoporoz olmak üzere steroide bağlı yan etki gelişimi karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasından dolayı daha az, 6 aylık süreçte biyokimyasal remisyona ulaşma oranlarının daha yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [61, 62].

Ortalama 6 aylık süreçte AZA ve steroid kombinasyonu ile biyokimyasal remisyon sağlandıktan sonra prednizon dozu 5-10 mg/gün'e (budesonid kullanılmaktaysa 3-6 mg/gün) düşürülür. Histolojik remisyon sağlanana kadar AZA ile birlikte steroid devam edilebilir ya da steroid kademeli şekilde dozu azaltılarak kesilip sadece AZA ile devam edilebilmektedir [63]. Prednizolonun 10 veya 20 mg/gün'ün altına düşürülmesi transaminazların normal aralıkta olduğu teyit edildikten sonra yapılmalı ve 3 aylık aralıklarla 2,5 mg'lık bir azaltma şeklinde 5-10 mg/gün'e kadar yavaşça azaltılmalıdır. Tedavi yanıt durumuna göre tahmini birinci yılın sonunda remisyon idame fazı noktasında tamamen kesilmesi hedeflenmelidir. Steroid azaltımı daha önce seçilen tedavi şemasına göre farklılık gösterebilmekle birlikte esas önemli nokta steroid azaltımı sırasında transaminazlarda bir artış varsa azaltımın daha yavaş yapılması gerektiğidir. Bu rejimler benzer faydalı etkilere sahiptir ancak kombinasyon rejimi tek başına prednizolondan daha az yan etkiyle ilişkilendirilmiştir. Otoimmün hepatit tedavisinde kullanılan ilaçların optimal dozajı konusunda konsensus sağlanamamış olmakla birlikte, tedavi süresinin ve doz planlamasının hasta özelinde ve tedaviye yanıt doğrultusunda belirlenmesi gerektiği konusunda genel bir kabul vardır. Yeterli yanıt alınamaması durumunda tanı yeniden gözden geçirilmeli ve tedaviye uyum değerlendirilmelidir. Tanı ve tedaviye uyumun yeniden teyit edilmesine rağmen suboptimal yanıt alınan hastalarda prednizolon ve azatioprin dozu artırılmalı veya alternatif ilaçlar kullanılmalıdır. Remisyon tedavisindeki amaç en düşük ancak yeterli düzeyde immünsüpresif dozu ile immün baskılanmanın sürdürülmesidir [8, 9, 64].

EASL kılavuzu 3 yıl, AASLD ise 2 yıl süresince tedavi devamı önermektedir. Her iki kılavuz da ilaç kesilmesini en az 2 yıl boyunca transaminaz düzeylerinin ve IgG düzeyleri normal seyreden hasta grubunda düşünülmesi konusunda görüş birliğine varmaktadır [8, 9]. Standart tedaviye tam yanıt alınamayan hastalarda ya da uzun süredir remisyonda takip edilip immünsüpresif tedaviyi kesme planı olan hasta grubunda biyopsi yapılması önem arz etmektedir [9, 65, 66]. Vibrasyon kontrollü elastografi biyokimyasal remisyondan en az 6 ay sonra yapılmak şartıyla, karaciğerdeki fibrozisi ve sertliğindeki değişim üzerinden immünsüpresif tedavi kesilmesinde yardımcı noninvaziv yöntemdir. Tam biyokimyasal yanıt sağlanan hasta grubunda karaciğer sertliğinin yılda %7,5 oranında azaldığı çalışmalarda görülmüştür. Ancak biyokimyasal remisyonun sağlandığı karaciğer sertliğindeki eşik değer hala bilinmemektedir [67].

Tedavi sırasında 2 yıl ve üstü biyokimyasal olarak remisyonda seyreden hasta grubunda nüks etme sıklığı yetişkinlerde %50-87'sinde iken çocuklarda %60-80'dir [9, 68]. Nükslerde genelde semptomu olmadan takiplerinde AST-ALT değerlerinde hafif düzeyde artışlar şeklinde görülmektedir. Nüksler genel olarak yarısı tedavi kesilmesinden ilk 3 ay içinde olmaktadır ve ortalama %90'ı ilk 28 ay içinde meydana gelmektedir. Nükseden hastalar genelde standart rejimle yeniden tedavi edildiğinde yanıt vermektedir. Ancak tekrarlayan nükslerle siroza gidiş, karaciğer ile ilişkili ölüm ve karaciğer nakline gidiş riski artmaktadır. Bu nedenle tedavi kesildikten sonra tedavisiz takip edilen OİH'li hasta grubu da ilk 12 ay yakın takip edilmeli ve ömür boyu da nüks riski devam etmesinden dolayı yıllık takiplere devam edilmelidir [69].

Birinci basamak tedaviyi tolere edemeyen ya da tedaviye yanıtı olmayan hasta grubunda ikinci basamak tedavi düşünülmelidir. OİH'li hasta grubunun yaklaşık %20'si birinci basamak tedaviye yanıt vermemektedir. İkinci basamak tedavi seçenekleri mikofenolat mofetil (MMF) ve kalsinörin inhibitörleri bulunmaktadır. MMF; birinci basamak tedavinin başarısız olduğu veya AZA'yi tolere edemeyen OİH hasta grubunda verilmektedir. Çalışmalarda birincil tedaviye yanıtı olmayan gruba oranla AZA'yı tolere edemeyen grupta başarısının daha yüksek olduğu (%62'ye karşı %38) görülmüştür [70]. İkinci basamak tedavide kullanımına ilişkin çalışmalar yetersiz olmakla birlikte kalsinörin inhibitörleri de serum transaminaz seviyelerini %75-94 oranında iyileştirdiği görülmüştür [71].

Ritüksimab, infliksimab; birinci ve ikinci basamak tedavilere yanıtı olmayan grupta olası alternatif tedavilerdir ancak kullanımını destekleyecek çalışmalar yetersizdir [72].

#### 4.1.15. Hastalık Progresyonu

##### ➤ **Mortalite**

OİH, uzun dönemde takiplerinde genellikle iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir. 10 yıllık mortalite oranı ortalama %13 iken 20 yıllık mortalite oranı %31'dir. Standartlaştırılmış ölüm oranında karaciğer naklini karaciğere bağlı ölümlerinde dışında tutulduğunda oran olarak 1,4 ile 2,3 arasındadır [73].

Mortalite ile sonlanmasına etki eden faktörler: [74]

- 1- Tanı anında siroz olma durumu
- 2- Takiplerinde karaciğer dekompanzasyonu ya da karaciğer sirozu gelişmesi
- 3- 12 ay içinde biyokimyasal yanıt alınamaması
- 4- Tekrarlayan nüksler

##### ➤ **Siroz**

Hastaların yaklaşık %30'unda tanı anında siroz mevcuttur [1, 75, 76]. Sirozu olan hasta grubunda 10 yıllık sağkalım oranı %61,9 iken sirozu olmayan grupta %94'tür. Tanı anında siroz varlığı sağkalım oranında ve tedaviye yanıtta azalmayla ilişkilendirilmektedir [36, 77]. OİH hastaların takiplerinde siroz gelişme oranı 10 yıl sonunda %12, 20 yıl sonunda %34 olduğu görülmektedir [74]. Siroz gelişimini öngörmeye serum transaminazların normal aralığa dönmesinde gecikme ve tekrarlayan nüksler yol göstermektedir. Tanı anında sirozu olan grupta ise serum transaminaz, bilirubin, immünglobulin ve INR değerleri siroza bağlı olarak daha yüksek görülebilmektedir.

##### ➤ **Hepatoselüler karsinom (HSK)**

HSK, OİH'nin olası komplikasyonlarından biridir. OİH'li hastaların %3-6'sında, tanı anında sirozu olan OİH'li hasta grubunun ise %9-10'unda HSK gelişmektedir. HSK yıllık insidansı ise %1,1'dur [78]. HSK'ye bağlı ölümler karaciğer ilişkili ölümlerin yaklaşık

%27'sini oluşturmaktadır [73]. 10 yıldan uzun süreli sirozu olması HSK gelişimi için risk faktörüdür [79].

HSK gelişim riski olmasından dolayı siroz olan hastalarda 6 ayda bir hepatobilier USG (Alfa fetoprotein değeri ile ya da olmadan) ile tarama yapılması önerilmektedir. Ancak USG HSK'yi erken aşamada tespit etmede az duyarlılığa sahiptir (%63). 6 aylık aralıklara takip edilerek duyarlılığı artırılmaktadır [80, 81]. Suboptimal durumlarda dinamik görüntüleme önerilmektedir [82].

#### ➤ Karaciğer nakli

OİH'ye bağlı fulminan karaciğer yetmezliği, dekompanse siroz gelişimi, HSK gelişimi sonunda hastalarda karaciğer nakli gerekebilmektedir [83]. OİH'li hastaların takibinde yaklaşık %10-20'si karaciğer nakli endikasyonu gelişmektedir [44]. OİH'li hastalar karaciğer naklinden sonraki birinci yılda %8-12'si, beşinci yıldan sonra da %36-68'i tekrarlamaktadır [9].

Eş zamanlı otoimmün hastalığın olması, nakil öncesi yüksek transaminaz ve IgG seviyeleri, karaciğer biyopsi örneğinde orta şiddetli inflamatuvar aktivitesi olan hastalarda nakil sonrası OİH tekrarlama riski açısından öngörücü öneme sahiptir [84].

#### 4.1.16. Tedaviye ve Prognozuna Etki Eden Faktörler

**Hepatik steatoz:** Steatozun varlığı fibrozisin ilerlemesiyle, tedaviye yetersiz yanıt ve uzun dönemde olumsuz sonuçlarla ilişkilidir [85-87]. OİH'ye metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) eşlik etmesi halinde her ikisi de histolojik olarak örtüşen özelliklere sahip olmasından dolayı aynı biyopside tanı koyması zorlaşmakta ve OİH tanısında gecikmeye yol açabilmektedir. Her ikisinde de portal inflamasyon olabilmektedir. OİH'nin ileri evrelerinde lobüllerde yaygın inflamasyon ve parankimal alanda yıkım ile MASH'i taklit edebilmektedir [88]. Ancak OİH'de plazma hücre infiltrasyonu ve lobüler nekroz metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) olmayan hasta grubuna göre daha fazla ilerlerken, MASLD'li olan grupta ise fibrozis daha fazla ilerlediği gösterilen çalışmalar mevcuttur. Ayrıca MASLD hastalarında düşük titrelerde de olsa otoantikör pozitifliği görülebilmektedir. Bu da tanıyı zorlaştıran faktörlerdendir [86].

OİH'in standart tedavi protokolünde yer alan steroid tedavisi ise altta yatan MASLD'yi kötüleştirebilmektedir. İki durumun birbirine eşlik ettiği hasta grubunda optimal tedavi rejimi şu aşamada belirsizdir [88].

OİH ile MASLD birlikteliğinde tedaviye yanıt takibindeki yüksek AST/ALT değerlerinin tedaviye yetersiz yanıt mı yoksa steroidle bağlı ya da steroidden bağımsız olarak MASLD aktivitesinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Biyokimyasal remisyonunda AST AST değerlerindeki normalizasyonu yerine başlangıca göre değerlendirme ya da hastalık aktivasyonu düşünülen durumlarda tekrar karaciğer biyopsisi yapılması konusunda çalışmalar mevcuttur [87].

**Trigliserid düzeyi:** OİH'si olan sirozlu hasta grubunda trigliserid düzeyi prognozu öngörmede, hastalığın şiddeti ve sağkalımda yol gösterici olabilmektedir. Sirozun ileri evresindeki hasta grubunda trigliserid düzeyi daha düşük görülmektedir. Karaciğer fibrozisi ve hepatositlerde hasar sonucunda lipid katobalizması artmakta, lipoprotein sentezleme kapasitesi azalmaktadır [89].

**Tanı anında siroz veya ileri karaciğer yetmezliği olması:** Siroz varlığı tedaviye yanıtta azalma ile ilişkilidir. Asit varlığı mortalitede 20 kat artış ile ilikili olduğu gösterilmiştir [90, 91]. Köprüleşme nekrozu, füzyon nekrozu, safra kanalı hasarı, ileri karaciğer fibrozis derecesi (grade 3 ve 4) karaciğer yetmezliği ile ilişkili histolojik özellikleridir ve kötü prognozla ilişkilidir [92]. Konfluent nekrozu (ışhak skoru  $\geq 5$ ) olan hasta grubu tedaviden önce daha ileri karaciğer fibrozisine sahipken, gecikmiş biyokimyasal yanıt ile de ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [93].

**Ekstrahepatik otoimmün hastalıkların eşlik etmesi:** Eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalık sayısı arttıkça mortalitenin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [40].

**OİH tanısının konulma yaşı:** Genç hasta grubuna göre yaşlı hastalarda kortikosteroid tedavisine direnç daha azdır. HLA gruplarının tedaviye direnç ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. HLA DR4 genotipi yaşlı grupta sık görülmekteyken, genç hasta grubunda HLA DR3 genotipi siktir [94].

**Etnik köken:** Klinik ve tedaviye yanıt coğrafi ve etnik kökene göre farklılık gösterebilmektedir [95]. Özellikle siyahi ırka sahip OlH hasta grubu kötü prognoza sahiptir [96].



## **5. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **5.1. Çalışmaya Alınan Hastalar**

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde Ocak 2000-Nisan 2024 tarihleri arasında OİH tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. 201 hasta dosyası incelendi. Overlap sendromu olan, OİH tanısında şüphe bulunan, 1 yıldan az süre ile takibi olan ve eksik verileri olan hastalar dışlandıktan sonra 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verilerine hasta dosyaları ve hastane bilgi işlem sisteminden ulaşıldı.

### **5.2. Çalışmaya Dahil Edilme kriterleri**

1- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde Ocak 2000-Nisan 2024 tarihleri arasında OİH ile takip edilen hastalar

2- En az 1 yıl boyunca OİH tanısı ile düzenli takibi olan olanlar

3- 18 yaş ve üzerinde olması

4- HSK dışı malignitesi olmaması

### **5.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

1- OİH yanında ikinci karaciğer hastalığı varlığı (viral hepatitler, ilaca bağlı hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, overlap durumlar, Wilson hastalığı, MASLD, antitripsin eksikliği, hemokromatoz )

2- 18 yaşından küçük olması

3- 1 yıldan daha kısa süreli takipli olmak, yeterli veri tabanı olmayan hasta grubu

4- HSK dışı malignitesi olan hastalar

#### 5.4. Hastaların Takibi

Hastaların yaş, tanı anında yaşı, cinsiyeti ve tanı tarihi gibi demografik bilgileri ile ek hastalıkları kaydedilmiştir. Otoimmün hastalığı olan hastaların otoantikör pozitiflik durumu ile ek otoimmün hastalığı kaydedilmiştir. Hepatosteatoz ve fibrozis için radyolojik olarak karaciğer USG ve vibrasyon kontrollü transient elastografi ile yapılan değerlendirmeler kullanılmıştır. Karaciğer biyopsisi olan hastaların karaciğer biyopsi raporları da kullanılmıştır. Hastaların tanı anındaki karaciğer hasar ve fonksiyon testleri (total bilirubin, albümin, AST, ALT, INR), lökosit, trombosit, hemoglobin değerleri ile otoantikör pozitiflik durumu ve IgG değerleri kullanılmıştır. Hastaların takiplerindeki AST, ALT ve IgG değerleri kaydedilmiştir. Hastaları takipleri süresince aldıkları tedavileri, tedaviye cevapları, tedavi değişimi olduysa sebepleri ve en son tedaviye yant durumları kaydedilmiştir. Takiplerinde tedaviye yanıtız grupta hepatoselüler kanser gelişmesi, karaciğer nakli ile sonuçlanması, karaciğer sirozu gelişmesi ve ölüm ile sonuçlanma durumları da kaydedilmiştir. Siroz gelişenlerde Child ve MELD skorları hesaplanmıştır.

#### 5.5. Etik Kurul Onayı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 21.05.2024 tarih ve i04-369-24 no'lu kararı ile onaylandıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

#### 5.6. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, uç değerler ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine

göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Tedaviye yanıtsızlık için risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli analiz yapıldı. Tek değişkenli analizlerde  $p < 0,25$  olan değişkenler dikkate alındı. İstatistiksel anlamlı olanlar veya klinik anlamlılığı olan parametreler modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi uygulandı. Korelasyon analizinde iki değişkenin arasındaki korelasyon katsayısı 0,6'nın üzerinde olduğunda p değeri daha büyük olan veya klinik anlamlılığı daha düşük olanı analizden çıkarıldı. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 6. BULGULAR

### 6.1. Demografik Özellikleri

Ocak 2000- Mayıs 2024 arasındaki kayıtlar incelendiğinde dahil edilme ve dışlama kriterleri dikkate alınarak otoimmün hepatit tanısı olan 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %79,6'sı kadın, %20,4'ü erkek idi. Kadın/erkek oranı 3,9/1 idi. Tanı anındaki yaş ortalaması  $39,2 \pm 17,5$  yıl idi. Takip süresi ortalama 89 ay (12,4- 286,2 ay) idi (Tablo 6.1).

**Tablo 6.1.** Demografik özellikleri

|                                             | <b>Tüm Hastalar n=54</b> |
|---------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Cinsiyet n(%)</b>                        |                          |
| Erkek                                       | 11 (20,4)                |
| Kadın                                       | 43 (79,6)                |
| <b>Tanı yaşı Ortalama<math>\pm</math>SS</b> | $39,2 \pm 17,5$          |
| <b>Takip süresi Ortanca (min-maks)</b>      | 89 (12,4-286,2)          |

### 6.2. Klinik Özellikler ve Eşlik Eden Ekstrahepatik Otoimmün Hastalıklar

Hastaların 37'sinde (%68,5) OİH dışında eşlik eden komorbiditesi mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık Hashimoto (%29,6) iken, ikinci sıklıkla Hipertansiyon (%24,1) idi.

Eş zamanlı ekstrahepatik otoimmün hastalık eşlik etme oranı % 48,1 idi. Ekstrahepatik otoimmün hastalık sayısı 2 ve daha fazla olanların oranı %18,5 idi. En sık eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalık otoimmün tiroid hastalığı (%68,5) idi. Alt grup olarak bakıldığında en sık üç hastalık Hashimoto (%29,6), Sjögren hastalığı (%9,3), Çölyak hastalığı (%7,4) oluşturmaktaydı (Tablo 6.2). Değerlendirilen hasta sayıları üzerinden eşlik eden ekstrahepatik hastalık oranları ve otoantikor pozitiflik oranları Tablo 6.2'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tanı anında karaciğer sirozu ile başvuran 4 hasta (%7,4) mevcuttu. Kalan 50 hastada (%92,6) başlangıçta karaciğer sirozu izlenmedi.

**Tablo 6.2.** Klinik özellikler ve eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalıklar

|                                        | <b>Tüm Hastalar n=54<br/>n (%)</b> |
|----------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Ek hastalık</b>                     | <b>37 (68,5)</b>                   |
| HT                                     | 13 (24,1)                          |
| DM                                     | 9 (16,7)                           |
| ASKH                                   | 4 (7,4)                            |
| KOAH / Astım                           | 4 (7,4)                            |
| <b>Tanıda siroz</b>                    | <b>4 (7,4)</b>                     |
| <b>Otoimmün hastalık varlığı</b>       | <b>26 (48,1)</b>                   |
| Yok                                    | 28 (51,9)                          |
| 1 tane                                 | 16 (29,6)                          |
| 2 ve daha fazla                        | 10 (18,5)                          |
| Otoimmün tiroid hastalığı              | 17 (68,5)                          |
| Hashimoto                              | 16 (66,6)                          |
| Graves                                 | 1 (1,9)                            |
| Otoimmün gastrointestinal hastalık     | 5 (9,3)                            |
| Çölyak                                 | 4 (7,4)                            |
| Otoimmün Gastrit                       | 1(1,9)                             |
| Otoimmün bağ doku hastalığı            | 9 (16,7)                           |
| Sjögren                                | 5 (7,6)                            |
| SLE                                    | 3 (4,6)                            |
| RA                                     | 2 (3,03)                           |
| Skleroderma                            | 1 (1,5)                            |
| Otoimmün cilt hastalığı                | 2 (3,7)                            |
| Liken planus                           | 1(1,85)                            |
| Vitiligo                               | 1 (1,85)                           |
| Endokrinolojik hastalık                | 1 (1,9)                            |
| Tip1 DM                                | 1 (1,9)                            |
| <b>Ekstrahepatik otoantikor durumu</b> |                                    |
| SSA pozitifliği, n=47                  | 2 (4,3)                            |
| SSB pozitifliği, n=47                  | 2 (4,3)                            |
| Anti Tg pozitifliği, n=51              | 15 (29,4)                          |
| Anti TPO pozitifliği, n=51             | 16 (31,4)                          |
| APCA pozitifliği, n=29                 | 5 (17,2)                           |
| Anti endomisyum, n=34                  | 4 (11,8)                           |
| Anti doku transglutaminaz, n=33        | 4 (12,1)                           |
| Anti gliadin, n=31                     | 3 (9,7)                            |

### 6.3. Tanı Anındaki Biyokimyasal ve Serolojik Özellikleri

54 hastadan 53 hastanın otoantikor değerleri değerlendirildi. ANCA pozitifliği 19 (%35,8), ANA pozitifliği 41 (%77,4), anti SLA pozitifliği 6 (%11,5), anti LKM-1 pozitifliği 2

(%3,8), anti LC-1 pozitifliği 2 (%3,8) hastada saptandı. Ayrıca AMA pozitif 9 (%17) hasta, ASMA pozitif saptanan 19 (%35,9) hasta mevcut idi. Ancak AMA pozitifliği zayıf olup overlap düşündürecek klinik ve laboratuvar özellikler yoktu. ANA ve ASMA birlikte pozitif saptanan grup 12 (%22,6) hasta idi.

ANA pozitif saptanan 41 hastanın 27'sinde boyanma paternlerine ulaşıldı. Benekli boyanma paternine sahip olan 15 (%55,6), homojen boyanan, 7 (%25,9), nükleolar boyanan 4 (%14,8), anti sentromer boyanan 1 (%3,7) hasta vardı. Pozitiflik oranları ise 1 pozitif olan 19 (%35,8), 2 pozitif olan 14 (%26,4), 3 pozitif olan 5 (%9,4), 4 pozitif olan 3 (%5,7) hasta mevcuttu.

Tanı anındaki karaciğer enzimlerinden AST'nin tanı anındaki ortalama değeri 189 (28-1735) U/L, ALT'nin ortalama değeri 265 (13-1276) U/L idi. IgG tanı anındaki ortalama değeri 21,4 (10,1-74) g/L idi. Tanı anındaki trigliserid (TG) değerine ulaşılabilen 50 hastanın verileri incelendiğinde; TG ortalama değeri 87 mg/dl (46-711), trombosit ortalama değeri ise  $240,4 \pm 69,1 \times 10^9/l$  idi (Tablo 6.3).

**Tablo 6.3.** Tanı anındaki biyokimyasal özellikleri

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| AST 0. Ay, n=47    |                  |
| Ortanca (min-maks) | 189 (28-1735)    |
| ALT 0.ay, n=47     |                  |
| Ortanca (min-maks) | 265 (13-1276)    |
| IgG, 0. ay, n=43   |                  |
| Ortanca (min-maks) | 21,4 (10,1-74)   |
| Albumin            |                  |
| Ortalama $\pm$ SS  | 4,1 $\pm$ 0,5    |
| Total protein      |                  |
| Ortalama $\pm$ SS  | 7,8 $\pm$ 0,8    |
| Trigliserid, n=50  |                  |
| Ortanca (min-maks) | 87 (46-711)      |
| Bilirubin          |                  |
| Ortanca (min-maks) | 0,8 (0,28-12,1)  |
| Trombosit          |                  |
| Ortalama $\pm$ SS  | 240,4 $\pm$ 69,1 |
| INR                |                  |
| Ortanca (min-maks) | 1,03 (0,84-4,03) |

#### 6.4. Takiplerdeki AST, ALT ve IgG değerlerinin değişimleri

Takiplerdeki AST, ALT, IgG değerlerinin değişimleri Tablo 6.4’de detaylı gösterilmektedir.

**Tablo 6.4.** Takiplerdeki AST, ALT ve IgG değerleri

| AST Değeri         |               | ALT Değeri         |               | IgG Değeri         |                  |
|--------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|------------------|
| AST 0.ay, n=47     |               | ALT 0.ay, n=47     |               | IgG 0. ay, n=43    |                  |
| Ortanca (min-maks) | 189 (28-1735) | Ortanca (min-maks) | 265 (13-1276) | Ortanca (min-maks) | 21,4 (10,1-74)   |
| AST 3. ay, n=45    |               | ALT 3. ay, n=45    |               | IgG 3. ay, n=13    |                  |
| Ortanca (min-maks) | 29 (15-102)   | Ortalama±SS        | 40,9±19,4     | Ortalama±SS        | 15,25±4,51       |
| AST 6. ay, n=46    |               | ALT 6. ay, n=46    |               | IgG 6. ay, n=17    |                  |
| Ortanca (min-maks) | 27 (14-131)   | Ortanca (min-maks) | 25 (8-127)    | Ortalama±SS        | 13,5±3,45        |
| AST 12. ay, n=49   |               | ALT 12. ay, n=49   |               | IgG 12. ay, n=26   |                  |
| Ortanca (min-maks) | 27 (13-98)    | Ortanca (min-maks) | 22 (11-71)    | Ortanca (min-maks) | 13,75 (10,1-40)  |
| AST 3. yıl, n=38   |               | ALT 3. yıl, n=38   |               | IgG 3. yıl, n=22   |                  |
| Ortanca (min-maks) | 24 (14-52)    | Ortanca (min-maks) | 21 (9-61)     | Ortanca (min-maks) | 13,75 (9,57-52)  |
| AST 5. yıl, n=32   |               | ALT 5. yıl, n=32   |               | IgG 5. yıl, n=23   |                  |
| Ortanca (min-maks) | 26,5 (15-140) | Ortanca (min-maks) | 24,5 (11-204) | Ortanca (min-maks) | 14,1 (10,2-23,9) |
| AST 7. yıl, n=26   |               | ALT 7. yıl, n=26   |               | IgG 7. yıl, n=16   |                  |
| Ortanca (min-maks) | 28,5 (17-69)  | Ortanca (min-maks) | 26,5 (14-79)  | Ortalama±SS        | 16,48±4,41       |
| AST 10. yıl, n=17  |               | ALT 10. yıl, n=17  |               | IgG 10. yıl, n=14  |                  |
| Ortanca (min-maks) | 29 (13-129)   | Ortanca (min-maks) | 30 (10-109)   | Ortalama±SS        | 14,84±3,25       |
| AST 13. yıl, n=12  |               | ALT 13. yıl, n=12  |               | IgG 13. yıl, n=9   |                  |
| Ortanca (min-maks) | 22 (16-54)    | Ortanca (min-maks) | 16 (11-56)    | Ortalama±SS        | 13,59±2,39       |
| AST 15. yıl, n=7   |               | ALT 15. yıl, n=7   |               | IgG 15. yıl, n=5   |                  |
| Ortanca (min-maks) | 25 (15-27)    | Ortalama±SS        | 21±6,7        | Ortalama±SS        | 13,16±1,27       |
| AST 17. yıl, n=6   |               | ALT 17. yıl, n=6   |               |                    |                  |
| Ortalama±SS        | 19,7±4,5      | Ortalama±SS        | 19,2±7,3      |                    |                  |
| AST 20. yıl, n=3   |               | ALT 20. yıl, n=3   |               |                    |                  |
| Ortalama±SS        | 52,3±39,3     | Ortalama±SS        | 66±33,5       |                    |                  |

#### 6.5. Tanı anındaki Biyopsi

Tanı anındaki biyopsi bulgularına ulaşılan 42 hastanın patoloji raporları incelendiğinde görülen histopatolojik bulgular sırasıyla 36 hastada (%87,8) lenfoplazmositer hücre infiltrasyon, 21 hastada (%50) interfaz hepatit, 11 hastada (%26,8) köprüleşme fibrozisi, 6 hastada (%14,3) sentrilobüler nekroz görülmüştür. 5 hastada (%12,2) biliyer değişimi görülmüştür. Ancak overlap kriterlerini sağlamadığı için OİH olarak takip edilmiştir. Knodel ve ishak evresi ile fibrozis değerlendirilmesi yapılan toplam 26 hastadan evre 1 ve üzeri fibrozis %84,6, evre 2 ve üzeri ileri fibrozisi olan %57,7 oranında hasta izlendi. Modifiye İshak ile derecesi bakılan 19 hastada ortalama derece 8,3±2,4 idi. Knodel HAI ile derece bakılan 4 hastada ortalama derece 12,5±1,7 idi (Tablo 6.5).

**Tablo 6.5.** Tanı anındaki biyopsi bulguları

| <b>Biyopsi Bulguları</b>                   | <b>n (%)</b> |
|--------------------------------------------|--------------|
| Sentrilobüler nekroz, n=42                 | 6 (14,3)     |
| İnterfaz hepatit, n=42                     | 21 (50)      |
| Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, n=42 | 36 (87,8)    |
| Köprüleşme fibrozisi, n=42                 | 11 (26,8)    |
| Biliyer değişim, n=42                      | 5 (12,2)     |
| Knodel HAI derece, n=4                     |              |
| Ortalama±SS                                | 12,5±1,7     |
| Knodel HAI evre, n=6                       |              |
| 0                                          | 1 (16,7)     |
| 1                                          | 2 (33,3)     |
| 2                                          | 1 (16,7)     |
| 3                                          | 2 (33,3)     |
| Modifiye İshak derece, n=19                |              |
| Ortalama±SS                                | 8,3±2,4      |
| Modifiye İshak evre, n=21                  |              |
| 0                                          | 3 (14,3)     |
| 1                                          | 5 (23,8)     |
| 2                                          | 3 (14,3)     |
| 3                                          | 6 (28,6)     |
| 4                                          | 4 (19)       |
| Knodel veya İshak 1 ve üzeri, n=26         | 22 (84,6)    |
| Knodel veya İshak 2 ve üzeri, n=26         | 15 (57,7)    |

## 6.6. Hastaların Tanı Anında ve Son Başvuruda USG ve USG Elastografi (*Fibroscan*) Bulguları

### a) Abdominal USG

Tanı anında abdominal USG'si olan 50 hastanın verisi incelendiğinde; 23 (%46) hastada normal USG bulguları, 12 (%24) hastada karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz ile uyumlu bulguları, 15 (%30) hastada ise hepatosteatoz ile uyumlu bulgular saptanmış. Hepatosteatoz derecelerine bakıldığında %60'ında grade 1, %33,3'ünde grade 2, %6,7'sinde grade 3 ile uyumlu görüldü (Tablo 6.6).

Hastaların takip süresince son başvurusundaki abdominal USG'si olan 44 hastanın verisi incelendiğinde; 15 (%34,1) hastada normal USG bulguları, 17 (%38,6) hastada karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları ile uyumlu görüldü. Hepatosteatozu olan 12 (%27,3) hastanın 10 (%83,3) hasta grade 1, 1 (%8,3) hasta grade 2, 1 (%8,3) hasta grade 3 ile uyumlu olduğu görüldü (Tablo 6.6).

### b) "Fibroscan"

Tanı anında "fibroscan"i olan 14 hasta verisi mevcuttu. 14 hasta verisine göre tanı anındaki kPa ortanca değeri ise 8 (3,6-22,1) idi. CAP değeri ise ortalama  $228,2 \pm 66,6$  idi. Hastaların takip süresince son başvuruda "fibroscan"i olan 32 hasta verisine ulaşıldı. 32 hasta verisi incelendiğinde kPa ortanca değeri ise 6,7 (3-19,8) idi. CAP değeri ise ortalama  $227 \pm 65$  idi (Tablo 6.6).

**Tablo 6.6.** Tanıda ve son başvuru anında abdominal USG ve "fibroscan" bulguları

| USG Bulguları                                            | n (%)            |
|----------------------------------------------------------|------------------|
| <b>USG, bazal, n=50</b>                                  |                  |
| Normal                                                   | 23 (46)          |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları | 12 (24)          |
| <b>Hepatosteatoz</b>                                     | 15 (30)          |
| Grade 1                                                  | 9 (60)           |
| Grade 2                                                  | 5 (33,3)         |
| Grade 3                                                  | 1 (6,7)          |
| <b>USG, son başvuru, n=44</b>                            |                  |
| Normal                                                   | 15 (34,1)        |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları | 17 (38,6)        |
| <b>Hepatosteatoz</b>                                     | 12 (27,3)        |
| Grade 1                                                  | 10 (83,3)        |
| Grade 2                                                  | 1 (8,3)          |
| Grade 3                                                  | 1 (8,3)          |
| <b>Fibroscan Bulguları</b>                               |                  |
| <b>Fibroscan, bazal, n=14</b>                            |                  |
| <b>kPa</b>                                               |                  |
| Ortanca (min-maks)                                       | 8 (3,6-22,1)     |
| <b>CAP</b>                                               |                  |
| Ortalama $\pm$ SS                                        | $228,2 \pm 66,6$ |
| <b>Fibroscan, son başvuru, n=32</b>                      |                  |
| <b>kPa</b>                                               |                  |
| Ortanca (min-maks)                                       | 6,7 (3-19,8)     |
| <b>CAP</b>                                               |                  |
| Ortalama $\pm$ SS                                        | $227 \pm 65$     |

### 6.7. Verilen Tedaviler ve Sonlanım Noktaları

OİH'li hastalarda en çok tercih edilen birinci basamak tedavi kortikosteroid ile AZA tedavisinin birlikte verildiği tedavi rejimidir (Tablo 6.7).

**Tablo 6.7.** Birinci basamak tedavi seçenekleri

| Tedavi seçeneği | Tüm Hastalar n=54<br>n (%) |
|-----------------|----------------------------|
| AZA ve KS       | 42 (%77,7)                 |
| KS              | 4 (%7,4)                   |
| AZA             | 1 (%1,8)                   |
| TEDAVİSİZ TAKİP | 7 (%12,9)                  |

*Kısaltmalar: AZA= Azatiopürin, KS= Kortikosteroid*

Takiplerinde kortikosteroid alma süresi ortanca değeri 19,8 ay (2-272,2); AZA tedavisini alma ortanca süresi ise 88,8 (6,7-286,2) ay idi.

KS kullanan 46 hastanın takiplerinde 41'inde steroid kesildi. %68,3'ünde remisyona girmesi, %19,5 hastada yan etki, %7,3'ünde de nakil sebebi, %4,9'u kendi isteği ile bırakmasından dolayı kesildiği izlendi. Yan etki saptanan hastaların %37,5'unda en sık osteoporoz izlenirken, %12,5'ünde GİS intoleransı, %12,5'unda katarakt, %25'inde cushing, %12,5'unda avasküler nekroz görüldü.

AZA tedavisi alan 43 hastanın 12'sinde takipleri sırasında kesildiği izlendi. Kesilme sebepleri; 4 (%33,3) hasta kendi isteği ile bırakması, 3 (%25) hasta remisyona girmesi, 4 (%33,3) hasta nakile gitmesi, 1 (%8,3) hasta da progresyon nedeniyle kesildiği görüldü.

2. basamak tedavi olarak 1 hastada AZA'ya bağlı pankreatit öyküsü olması nedeniyle MMF'e geçildiği izlendi. 1 hasta da akut karaciğer yetmezliği nedeniyle başvurması üzerine steroid+ AZA+siklosporin ile takip edildiği görüldü.

Hastaların takiplerde remisyona giren 37 hasta değerlendirildiğinde ortanca remisyona girme süresi 12,6 ay idi. Remisyonda kalma süresi ise ortanca değeri 14 (0,7-130,5) ay idi. Remisyona giren 37 hastanın 10 (%27)'unun remisyon sonrası nüks ettiği görüldü. Nükste verilen tedaviler değerlendirildiğinde 7 (%70) hastaya steroid tedavisi, 6 (%60) hastaya AZA tedavisi, 2 (%20) hastaya MMF verildiği görüldü.

Elli dört hastanın tedavilerinin sonlanım noktaları değerlendirildiğinde; 34 (%63) hasta remisyona girdiği, 12 (%22,2) hastada ciddi fibrozis ve siroz, 4 (%7,4) hastanın nakile gittiği, 4 (%7,4) hastanın ex olduğu görüldü. Sonlanım noktası olarak siroz gelişen toplam 12 hasta varken 2'si siroza bağlı ex olurken, 4'ü siroz gelişmesi üzerine karaciğer nakline gittiği görüldü.

Siroz gelişen 12 hastanın Child-Pugh skoru ortanca değeri 8,5 (5-10),MELD-Na skoru ise ortanca değeri ise 16 (7-20) olduğu görüldü.

Tablo 6.8’de detaylı olarak verilen tedaviler ve sonlanım noktaları belirtilmiştir.

**Tablo 6.8.** Verilen tedaviler ve sonlanım noktaları

| <b>Tedaviler ve kesilme nedenleri</b>    | <b>Tüm Hastalar n=54 n (%)</b> |
|------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Kortikosteroid</b>                    | <b>46 (85,2)</b>               |
| Tedavi süresi (ay), n=46                 |                                |
| Ortanca (min-maks)                       | 19,8 (2-272,2)                 |
| <b>KS kesilme nedeni, n=41</b>           |                                |
| Remisyon                                 | 28 (68,3)                      |
| Yan etki                                 | 8 (19,5)                       |
| Hasta isteği                             | 2 (4,9)                        |
| Karaciğer Nakli                          | 3 (7,3)                        |
| <b>KS yan etki, n=8</b>                  |                                |
| GİS intoleransı                          | 1 (12,5)                       |
| Katarakt                                 | 1 (12,5)                       |
| Osteoporoz                               | 3 (37,5)                       |
| Cushing                                  | 2 (25)                         |
| Avasküler nekroz                         | 1 (12,5)                       |
| <b>AZA</b>                               | <b>43 (79,6)</b>               |
| Tedavi süresi (ay), n=43                 |                                |
| Ortanca (min-maks)                       | 88,8 (6,7-286,2)               |
| <b>AZA kesilme nedeni, n=12</b>          |                                |
| Remisyon                                 | 3 (25)                         |
| Progresyon                               | 1 (8,3)                        |
| Hasta isteği                             | 4 (33,3)                       |
| Karaciğer Nakli                          | 4 (33,3)                       |
| <b>MMF</b>                               | 1 (1,9)                        |
| <b>Siklosporin</b>                       | 1 (1,9)                        |
| Remisyona girme süresi (ay), n=37        |                                |
| Ortanca (min-maks)                       | 12,6 (0,9-195,4)               |
| Remisyonda kalma süresi (ay), n=10       |                                |
| Ortanca (min-maks)                       | 14 (0,7-130,5)                 |
| <b>Nüks sonrası verilen tedavi, n=10</b> |                                |
| KS                                       | 7 (70)                         |
| AZA                                      | 6 (60)                         |
| MMF                                      | 2 (20)                         |
| <b>Son durum, n=54</b>                   |                                |
| Remisyon                                 | 34 (63)                        |
| Ciddi fibrozis veya siroz                | 12 (22,2)                      |
| Nakil                                    | 4 (7,4)                        |
| Exitus                                   | 4 (7,4)                        |
| Child-Pugh skoru, n=12                   |                                |
| Ortalama±SS                              | 7,7±1,8                        |
| Meld-Na skoru, n=12                      |                                |
| Ortalama±SS                              | 13,6±4,9                       |

## 6.8. Tedavisiz Takip Edilen Grup

Tedavisiz takibi olan 7 hastanın; 3'ü ex olurken, 4'ü remisyonda izlendi.

## 6.9. Karaciğer Sirozu Olan ve Olmayan Grup

Tanı anında 54 hastanın 4'ü (%7,40) sirotikti. Bunların 4'ü kadın, 1'i erkek idi.

Sirotik hasta grubunda tanı anındaki ortalama değerleri AST'de 87,50 U/L, ALT'de 62 U/L, IgG 15,45 g/L idi. Başlangıçta sirotik olmayan 50 hastada; AST 0.ayda ortalama değeri ise 213 U/L idi. ALT değeri ise 0.ayda ortalama değeri ise 269 U/L idi. IgG ortalama değeri ise 22,8 g/L idi.

Ortalama değerlerini karşılaştırdığımızda hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak karaciğer sirozu olan grupta AST-ALT ve IgG değerlerini karaciğer sirozu olmayan grupla kıyasladığımızda anlamlı çıkmamakta idi. Sirozu olan ve olmayan grup sayısal yetersizlik nedeni ile AST-ALT ve Ig G değerleri açısından istatistiksel kıyaslama yapılamadı.

## 6.10. Remisyona Giren ve Tedaviye Yanıtsız Grubun Karşılaştırılması

Remisyona giren ile girmeyen grup karşılaştırıldığında cinsiyet ( $p=0,51$ ) ve tanı anındaki yaş ( $p=0,23$ ) açısından istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı. Komorbid hastalık ( $p=0,70$ ) ve ekstrahepatik otoimmün hastalık eşlik etmesinin ( $p=0,44$ ) prognoza istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi (Tablo 6.9).

Tanı anındaki serolojik özelliklerinde ASMA pozitifliği ( $p=0,024$ ) ile ANA ve ASMA birlikte pozitif olması ( $p=0,039$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde remisyona girmeyi zorlaştıran faktör olduğu görüldü. Anti-SLA/LP ve anti LC-1 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sayısal olarak tedaviye yanıtsız grupta, remisyona giren grupla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 6.9).

Tanı anındaki biyopsi bulguları değerlendirildiğinde, fibrozis varlığı ( $p>0,99$ ), ileri fibrozis ( $p=0,66$ ), köprüleşme nekrozu ( $p>0,99$ ), lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ( $p=0,65$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tedaviye yanıtız grupta sayısal olarak daha fazla oranda görüldü (Tablo 6.9).

Tanı anında siroz varlığı ( $p= 0,015$ ) ve düşük trombosit sayısı ( $p<0,001$ ) tedaviye yanıtta azalma ile ilişkili görüldü (Tablo 6.9).

**Tablo 6.9.** Remisyona giren ve tedaviye yanıtız grubun karşılaştırılması

|                                        | Remisyona giren n=34<br>n (%) | Remisyona girmeyen,<br>n=20<br>n (%) | p değeri           |
|----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| <b>Cinsiyet</b>                        |                               |                                      | 0,51 <sup>a</sup>  |
| Erkek                                  | 8 (23,5)                      | 3 (15)                               |                    |
| Kadın                                  | 26 (76,5)                     | 17 (85)                              |                    |
| <b>Tanı yaşı</b>                       |                               |                                      | 0,23 <sup>b</sup>  |
| Ortalama±SS                            | 37±16,7                       | 43±18,7                              |                    |
| <b>Takip süresi</b>                    |                               |                                      | 0,16 <sup>c</sup>  |
| Ortanca (min-maks)                     | 90 (12,8-286,2)               | 80,8 (12,4-194,3)                    |                    |
| <b>Sistemik hastalık</b>               | 24 (70,6)                     | 13 (65)                              | 0,70 <sup>d</sup>  |
| HT                                     | 8 (23,5)                      | 5 (25)                               | >0,99 <sup>a</sup> |
| DM                                     | 4 (11,8)                      | 5 (25)                               | 0,27 <sup>a</sup>  |
| ASKH                                   | 3 (8,8)                       | 1 (5)                                | >0,99 <sup>a</sup> |
| KOAH / Astım                           | 4 (11,8)                      | 0 (0)                                | 0,29 <sup>a</sup>  |
| <b>Ekstrahepatik otoimmün hastalık</b> |                               |                                      |                    |
| Otoimmün tiroid hastalığı              | 11 (32,4)                     | 6 (30)                               | 0,86 <sup>d</sup>  |
| Otoimmün gastrointestinal hastalık     | 2 (5,9)                       | 3 (15)                               | 0,35 <sup>a</sup>  |
| Otoimmün bağ doku hastalığı            | 5 (14,7)                      | 4 (20)                               | 0,71 <sup>a</sup>  |
| Otoimmün cilt hastalığı                | 0 (0)                         | 2 (10)                               | 0,13 <sup>a</sup>  |
| Endokrinolojik hastalık                | 1 (2,9)                       | 0 (0)                                | >0,99 <sup>a</sup> |
| Otoimmün hastalık varlığı              | 15 (44,1)                     | 11 (55)                              | 0,44 <sup>d</sup>  |
| Otoimmün hastalık varlığı, ≥2          | 4 (11,8)                      | 6 (30)                               | 0,15 <sup>a</sup>  |
| Otoimmün hastalık                      |                               |                                      | 0,25 <sup>d</sup>  |
| Yok                                    | 19 (55,9)                     | 9 (45)                               |                    |
| 1 tane                                 | 11 (32,4)                     | 5 (25)                               |                    |
| 2 ve daha fazla                        | 4 (11,8)                      | 6 (30)                               |                    |
| <b>Diğer otoantikörlerin varlığı</b>   |                               |                                      |                    |
| SSA pozitifliği, n=47                  | 1 (3,3)                       | 1 (5,9)                              | >0,99 <sup>a</sup> |
| SSB pozitifliği, n=47                  | 0 (0)                         | 2 (11,8)                             | 0,13 <sup>a</sup>  |
| Anti Tg pozitifliği, n=51              | 10 (30,3)                     | 5 (27,8)                             | 0,85 <sup>d</sup>  |
| Anti TPO pozitifliği, n=51             | 10 (30,3)                     | 6 (33,3)                             | 0,82 <sup>d</sup>  |
| APCA pozitifliği, n=29                 | 4 (20)                        | 1 (11,1)                             | >0,99 <sup>a</sup> |
| Anti endomisyum, n=34                  | 2 (8,7)                       | 2 (18,2)                             | 0,58 <sup>a</sup>  |
| Anti doku transglutaminaz, n=33        | 2 (9,1)                       | 2 (18,2)                             | 0,59 <sup>a</sup>  |
| Anti gliadin, n=31                     | 1 (4,8)                       | 2 (20)                               | 0,24 <sup>a</sup>  |
| <b>Tanı anındaki serolojik durumu</b>  |                               |                                      |                    |
| ANCA pozitifliği, n=53                 | 10 (30,3)                     | 9 (45)                               | 0,28 <sup>d</sup>  |
| AMA pozitifliği, n=53                  | 7 (21,2)                      | 2 (10)                               | 0,46 <sup>a</sup>  |
| ANA pozitifliği, n=53                  | 25 (75,8)                     | 16 (80)                              | >0,99 <sup>a</sup> |
| ANA titre, n=53                        |                               |                                      | 0,27 <sup>d</sup>  |
| Neg                                    | 8 (24,2)                      | 4 (20)                               |                    |
| +                                      | 14 (42,4)                     | 5 (25)                               |                    |
| ++                                     | 6 (18,2)                      | 8 (40)                               |                    |
| +++                                    | 4 (12,1)                      | 1 (5)                                |                    |
| ++++                                   | 1 (3)                         | 2 (10)                               |                    |

**Tablo 6.9.** (Devam) Remisyona giren ve tedaviye yanıtız grubun karşılaştırılması

|                                            | Remisyona giren<br>n=34<br>n (%) | Remisyona<br>girmeyen, n=20<br>n (%) | p değeri                     |
|--------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| ANA patern, n=27                           |                                  |                                      | 0,82 <sup>d</sup>            |
| Homojen                                    | 4 (22,2)                         | 3 (33,3)                             |                              |
| Benekli                                    | 10 (55,6)                        | 5 (55,6)                             |                              |
| Nükleolar                                  | 3 (16,7)                         | 1 (11,1)                             |                              |
| Anti sentromer                             | 1 (5,6)                          | 0 (0)                                |                              |
| ASMA, n=53                                 |                                  |                                      | 0,056 <sup>d</sup>           |
| Neg                                        | 25 (75,8)                        | 9 (45)                               |                              |
| +                                          | 6 (18,2)                         | 5 (25)                               |                              |
| ++                                         | 2 (6,1)                          | 4 (20)                               |                              |
| +++                                        | 0 (0)                            | 2 (10)                               |                              |
| ASMA pozitifliği, n=53                     | 8 (24,2)                         | 11 (55)                              | <b>0,024<sup>d</sup></b>     |
| ANA ve ASMA grup, n=53                     |                                  |                                      | 0,057 <sup>d</sup>           |
| Her ikisi negatif                          | 4 (12,1)                         | 1 (5)                                |                              |
| Herhangi biri pozitif                      | 25 (75,8)                        | 11 (55)                              |                              |
| Her ikisi pozitif                          | 4 (12,1)                         | 8 (40)                               |                              |
| ANA ve ASMA pozitifliği, n=53              | 4 (12,1)                         | 8 (40)                               | <b>0,039<sup>a</sup></b>     |
| Anti LKM1 pozitifliği, n=53                | 2 (6,1)                          | 0 (0)                                | 0,52 <sup>a</sup>            |
| Anti LC1 pozitifliği, n=52                 | 1 (3,1)                          | 1 (5)                                | >0,99 <sup>a</sup>           |
| Anti SLA pozitifliği, n=52                 | 3 (9,4)                          | 3 (15)                               | 0,66 <sup>a</sup>            |
| <b>Tanı anındaki biyopsi özellikleri</b>   |                                  |                                      |                              |
| Sentrilobüler nekroz, n=42                 | 6 (21,4)                         | 0 (0)                                | 0,083 <sup>a</sup>           |
| İnterfaz hepatit, n=42                     | 14 (50)                          | 7 (50)                               | >0,99 <sup>a</sup>           |
| Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, n=42 | 23 (85,2)                        | 13 (92,9)                            | 0,65 <sup>a</sup>            |
| Köprüleşme fibrozisi, n=42                 | 7 (25,9)                         | 4 (28,6)                             | >0,99 <sup>a</sup>           |
| Biliyer değişim, n=42                      | 3 (11,1)                         | 2 (14,3)                             | >0,99 <sup>a</sup>           |
| Modifiye İshak derece, n=19                |                                  |                                      | 0,97 <sup>c</sup>            |
| Ortanca (min-maks)                         | 8 (4-12)                         | 7,5 (6-13)                           |                              |
| Modifiye İshak evre, n=21                  |                                  |                                      | 0,29 <sup>d</sup>            |
| 0                                          | 2 (14,3)                         | 1 (14,3)                             |                              |
| 1                                          | 4 (28,6)                         | 1 (14,3)                             |                              |
| 2                                          | 3 (21,4)                         | 0 (0)                                |                              |
| 3                                          | 2 (14,3)                         | 4 (57,1)                             |                              |
| 4                                          | 3 (21,4)                         | 1 (14,3)                             |                              |
| Knodel veya İshak evre 1 ve üzeri, n=26    | 16 (84,2)                        | 6 (85,7)                             | >0,99 <sup>a</sup>           |
| Knodel veya İshak evre 2 ve üzeri, n=26    | 10 (52,6)                        | 5 (71,4)                             | 0,66 <sup>a</sup>            |
| <b>Tanıda siroz varlığı</b>                | 0 (0)                            | 4 (20)                               | <b>0,015<sup>a</sup></b>     |
| <b>Tanı anındaki biyokimyasal değerler</b> |                                  |                                      |                              |
| Albumin                                    |                                  |                                      | 0,17 <sup>b</sup>            |
| Ortalama±SS                                | 4,2±0,5                          | 4±0,5                                |                              |
| Total protein                              |                                  |                                      | 0,39 <sup>b</sup>            |
| Ortalama±SS                                | 7,7±0,8                          | 7,9±0,8                              |                              |
| Trigliserid (n=50)                         |                                  |                                      | 0,33 <sup>c</sup>            |
| Ortanca (min-maks)                         | 82 (46-410)                      | 90 (57-711)                          |                              |
| Bilirubin                                  |                                  |                                      | 0,89 <sup>c</sup>            |
| Ortanca (min-maks)                         | 0,85 (0,28-12,1)                 | 0,75 (0,3-5,5)                       |                              |
| Trombosit                                  |                                  |                                      | <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b> |
| Ortalama±SS                                | 264±56,1                         | 200,2±71,8                           |                              |
| INR                                        |                                  |                                      | 0,13 <sup>c</sup>            |
| Ortanca (min-maks)                         | 1,03 (0,84-4,03)                 | 1,05 (0,92-1,8)                      |                              |

<sup>a</sup>Fisher's Exact Test<sup>b</sup>Independent-Samples T Test<sup>c</sup>Mann-Whitney U<sup>d</sup>Chi-Square

Hastaların AST düzeylerinin 3.- 6.-12. ay ve 5. yılda bakılan değerlerin remisyonu öngörme ile ilişkili olduğu görüldü (p <0,05). ALT'de ise 3. aydaki değeri ile istatistiksel olarak

anlamlı ilişki görüldü ( $p < 0,05$ ). IgG'de tanı anındaki değeri ile takiplerindeki 12. ayda ve 3. yılda bakılan değerlerinin remisyona girmeyi öngörmeye anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Tanı anında bakılan abdominal USG bulgularında parankim heterojenitesi, kronik karaciğer hastalığı veya hepatosteatoz ile uyumlu bulguların saptanması da tedaviye yanıtızlılıkla ilişkili görüldü ( $p < 0,05$ ). Takiplerdeki AST, ALT ve IgG düzeylerinin remisyondaki ve tedaviye yanıtız grupta karşılaştırması Tablo 6.10'da detaylı şekilde gösterilmiştir.

**Tablo 6.10.** AST, ALT, IgG takiplerinin remisyona giren ve tedaviye yanıtız grupta karşılaştırılması

|                    | Remisyona giren n=34<br>n (%) | Remisyona girmeyen,<br>n=20<br>n (%) | p değeri                 |
|--------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| AST, bazal, n=47   |                               |                                      | 0,55 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 213 (28-1735)                 | 154 (30-988)                         |                          |
| AST, 3. ay, n=45   |                               |                                      | <b>0,001<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 24 (15-48)                    | 36,5 (19-102)                        |                          |
| AST, 6. ay, n=46   |                               |                                      | <b>0,014<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 22,5 (14-55)                  | 29 (20-131)                          |                          |
| AST, 12. ay, n=49  |                               |                                      | <b>0,003<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 22,5 (13-45)                  | 31 (16-98)                           |                          |
| AST, 3. yıl, n=38  |                               |                                      | 0,11 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 23 (14-37)                    | 29 (17-52)                           |                          |
| AST, 5. yıl, n=32  |                               |                                      | <b>0,022<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 22,5 (15-47)                  | 31,5 (23-140)                        |                          |
| AST, 7. yıl, n=26  |                               |                                      | 0,18 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 26 (17-69)                    | 34 (20-63)                           |                          |
| AST, 10. yıl, n=17 |                               |                                      | 0,15 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 25 (13-129)                   | 34 (22-50)                           |                          |
| AST, 13. yıl, n=12 |                               |                                      | 0,28 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 21 (16-48)                    | 32 (17-54)                           |                          |
| AST, son, n=27     |                               |                                      | <b>0,002<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 24 (13-96)                    | 60 (21-1424)                         |                          |
| ALT, bazal, n=47   |                               |                                      | 0,10 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 313 (13-1082)                 | 185,5 (17-1276)                      |                          |
| ALT, 3. ay, n=45   |                               |                                      | <b>0,036<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 32 (9-92)                     | 42 (16-74)                           |                          |
| ALT, 6. ay, n=46   |                               |                                      | 0,12 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 24,5 (8-127)                  | 30,5 (15-101)                        |                          |
| ALT, 12. ay, n=49  |                               |                                      | 0,056 <sup>c</sup>       |
| Ortanca (min-maks) | 20 (11-63)                    | 30 (13-71)                           |                          |
| ALT, 3. yıl, n=38  |                               |                                      | 0,093 <sup>c</sup>       |
| Ortanca (min-maks) | 18 (9-38)                     | 23,5 (12-61)                         |                          |
| ALT, 5. yıl, n=32  |                               |                                      | 0,12 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 23 (11-47)                    | 25 (18-204)                          |                          |
| ALT, 7. yıl, n=26  |                               |                                      | 0,63 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 27 (14-79)                    | 24 (17-56)                           |                          |
| ALT, 10. yıl, n=17 |                               |                                      | 0,35 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 24 (10-109)                   | 36 (19-44)                           |                          |
| ALT, 13. yıl, n=12 |                               |                                      | 0,064 <sup>c</sup>       |
| Ortanca (min-maks) | 14 (11-30)                    | 34 (16-56)                           |                          |
| ALT, son, n=27     |                               |                                      | <b>0,039<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 20 (9-248)                    | 105,5 (13-1212)                      |                          |

**Tablo 6.10.** (devam) AST, ALT, IgG takiplerinin remisyona giren ve tedaviye yanıtız grupta karşılaştırılması

|                    | Remisyona giren n=34<br>n (%) | Remisyona girmeyen,<br>n=20<br>n (%) | p değeri                 |
|--------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| IgG, 0. ay, n=43   |                               |                                      | <b>0,037<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 18,65 (10,1-41,4)             | 23,4 (10,1-74)                       |                          |
| IgG, 3. ay, n=13   |                               |                                      | >0,99 <sup>c</sup>       |
| Ortanca (min-maks) | 14,45 (11-23,3)               | 14,7 (7,22-18,6)                     |                          |
| IgG, 6. ay, n=17   |                               |                                      | 0,32 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 12,45 (7,53-17,4)             | 13,6 (9,92-22,1)                     |                          |
| IgG, 12. ay, n=26  |                               |                                      | <b>0,004<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 12,75 (10,1-18,6)             | 18,75 (11,1-40)                      |                          |
| IgG, 3. yıl, n=22  |                               |                                      | <b>0,036<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 13,1 (9,57-20,5)              | 15,1 (10,9-52)                       |                          |
| IgG, 5. yıl, n=23  |                               |                                      | 0,21 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 13 (10,2-21,5)                | 14,35 (10,7-23,9)                    |                          |
| IgG, 7. yıl, n=16  |                               |                                      | 0,37 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 14,6 (10-21,3)                | 19,15 (12,4-26,7)                    |                          |
| IgG, 10. yıl, n=14 |                               |                                      | 0,24 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 13,4 (10,4-22,1)              | 15,5 (12,8-19)                       |                          |
| IgG, 13. yıl, n=9  |                               |                                      | 0,26 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks) | 12,8 (10,3-17,7)              | 15,1 (13-16,2)                       |                          |
| IgG, son, n=12     |                               |                                      | <b>0,030<sup>c</sup></b> |
| Ortanca (min-maks) | 14,7 (12,1-17,7)              | 21,35 (18,3-24,4)                    |                          |

<sup>a</sup>Fisher's Exact Test

<sup>b</sup>Independent-Samples T Test

<sup>c</sup>Mann-Whitney U

<sup>d</sup>Chi-Square

Tanı anındaki abdominal USG'de karaciğer parankiminde heterojenite varlığı tedaviye yanıtızlıkla istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ( $p=0,007$ ). Tanı anındaki USG bulgularında hepatosteatoz ile uyumlu olması remisyona giren ile tedaviye yanıtız grup karşılaştırıldığında sayısal olarak remisyona giren grupta fazla izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ( $p=0,059$ ) (Tablo 6.11).

Son başvuruda yapılan abdominal USG bulgularında ise karaciğer parankiminde heterojenite, tedaviye yanıtızlıkla istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Son başvuruda saptanan hepatosteatoz ile uyumlu USG bulgusunun ise remisyona girme ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu görüldü ( $p=0,032$ ). (Tablo 6.11)

Tanı anındaki fibroscan bulgularında kPa ortanca değeri remisyonda olan grupta 7 (3,6-13,7) iken, tedaviye yanıtız grupta 10,1 (5,5-22,1) idi ( $p=0,37$ ). Son başvuruda ölçülen kPa değerleri ise tedaviye yanıtız grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek görüldü ( $p=0,047$ ). Son başvuruda ölçülen CAP değeri ortalaması tedaviye yanıtız grupta remisyonda

olan gruba kıyasla daha düşük olduğu izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,89) (Tablo 6.11).

**Tablo 6.11.** Abdominal USG ve Fibroscan bulgularının tanı anı ve son başvurudaki değerlerine göre remisyona giren ve tedaviye yanıtız grup açısından karşılaştırılması

|                                                          | Remisyona giren<br>n=34<br>n (%) | Remisyona<br>girmeyen, n=20<br>n (%) | p değeri                     |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| <b>Abdominal USG (Tanı anındaki Değerlendirme), n=50</b> |                                  |                                      | <b>0,012<sup>d</sup></b>     |
| Normal                                                   | 15 (50)                          | 8 (40)                               |                              |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları | 3 (10)                           | 9 (45)                               |                              |
| Hepatosteatoz                                            | 12 (40)                          | 3 (15)                               |                              |
| Hepatosteatoz                                            | 12 (40)                          | 3 (15)                               | 0,059 <sup>d</sup>           |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları | 3 (10)                           | 9 (45)                               | <b>0,007<sup>a</sup></b>     |
| Hepatosteatoz grade, n=15                                |                                  |                                      | 0,38 <sup>d</sup>            |
| Grade 1                                                  | 8 (66,7)                         | 1 (33,3)                             |                              |
| Grade 2                                                  | 3 (25)                           | 2 (66,7)                             |                              |
| Grade 3                                                  | 1 (8,3)                          | 0 (0)                                |                              |
| <b>Abdominal USG (Son başvuru), n=44</b>                 |                                  |                                      | <b>&lt;0,001<sup>d</sup></b> |
| Normal                                                   | 13 (46,4)                        | 2 (12,5)                             |                              |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları | 4 (14,3)                         | 13 (81,3)                            |                              |
| Hepatosteatoz                                            | 11 (39,3)                        | 1 (6,3)                              |                              |
| Hepatosteatoz                                            | 11 (39,3)                        | 1 (6,3)                              | <b>0,032<sup>a</sup></b>     |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları | 4 (14,3)                         | 13 (81,3)                            | <b>&lt;0,001<sup>d</sup></b> |
| Hepatosteatoz grade, n=12                                |                                  |                                      | <b>0,002<sup>d</sup></b>     |
| Grade 1                                                  | 10 (90,9)                        | 0 (0)                                |                              |
| Grade 2                                                  | 0 (0)                            | 1 (100)                              |                              |
| Grade 3                                                  | 1 (9,1)                          | 0 (0)                                |                              |
| <b>Fibroscan tanı anındaki değerlendirme, n=14</b>       |                                  |                                      |                              |
| kPa                                                      |                                  |                                      | 0,37 <sup>c</sup>            |
| Ortanca (min-maks)                                       | 7 (3,6-13,7)                     | 10,1 (5,5-22,1)                      |                              |
| CAP                                                      |                                  |                                      | >0,99 <sup>c</sup>           |
| Ortanca (min-maks)                                       | 211 (100-353)                    | 236 (161-317)                        |                              |
| <b>Fibroscan son değerlendirmedeki sonuçları, n=32</b>   |                                  |                                      |                              |
| kPa                                                      |                                  |                                      | <b>0,047<sup>b</sup></b>     |
| Ortalama±SS                                              | 6,6±2,2                          | 10,7±5,5                             |                              |
| CAP                                                      |                                  |                                      | 0,89 <sup>b</sup>            |
| Ortalama±SS                                              | 228,2±66,3                       | 224,5±65,3                           |                              |

<sup>a</sup>Fisher's Exact Test

<sup>b</sup>Independent-Samples T Test

<sup>c</sup>Mann-Whitney U

<sup>d</sup>Chi-Square

Remisyona giren grupta kortikosteroid verilme ortalanca süresi 18 (2-272) ay iken, tedaviye yanıtızsız grupta ise 24,1 (6-128,2) ay idi. Kortikosteroidin yan etki ve karaciğer nakli sebebiyle kesilmesi, tedaviye yanıtızsız grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili olduğu izlendi (p=0,009).

Remisyona giren grupta AZA verilme ortalanca süresi 88 (6,7-286,2) ay iken, tedaviye yanıtızsız grupta ise 88,8 (16,9-194,3) ay idi. AZA tedavisinin karaciğer nakli sebebiyle kesilmesi tedaviye yanıtızsız grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili olduğu izlendi (p=0,030). Tablo 6.12’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 6.12.** Aldıkları tedavilerin remisyona giren ile tedaviye yanıtızsız grupta karşılaştırılması

|                                          | Remisyona giren n=34<br>n (%) | Remisyona girmeyen, n=20<br>n (%) | p değeri                 |
|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>Kortikosteroid</b>                    | 30 (88,2)                     | 16 (80)                           | 0,45 <sup>a</sup>        |
| Süre, ay, n=46                           |                               |                                   | 0,68 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks)                       | 18 (2-272)                    | 24,1 (6-128,2)                    |                          |
| Kesilme nedeni, n=41                     |                               |                                   | <b>0,009<sup>d</sup></b> |
| Remisyon                                 | 23 (79,3)                     | 5 (41,7)                          |                          |
| Yan etki                                 | 4 (13,8)                      | 4 (33,3)                          |                          |
| Hasta isteği                             | 2 (6,9)                       | 0 (0)                             |                          |
| Nakil                                    | 0 (0)                         | 3 (25)                            |                          |
| Yan etki, n=8                            |                               |                                   | 0,26 <sup>d</sup>        |
| GİS intoleransı                          | 0 (0)                         | 1 (25)                            |                          |
| Katarakt                                 | 1 (25)                        | 0 (0)                             |                          |
| Osteoporoz                               | 1 (25)                        | 2 (50)                            |                          |
| Cushing                                  | 2 (50)                        | 0 (0)                             |                          |
| Avasküler nekroz                         | 0 (0)                         | 1 (25)                            |                          |
| <b>AZA</b>                               | 28 (82,4)                     | 15 (75)                           | 0,73 <sup>a</sup>        |
| Süre, ay, n=43                           |                               |                                   | 0,96 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks)                       | 88 (6,7-286,2)                | 88,8 (16,9-194,3)                 |                          |
| Kesilme nedeni, n=12                     |                               |                                   | <b>0,030<sup>d</sup></b> |
| Remisyon                                 | 3 (42,9)                      | 0 (0)                             |                          |
| Progresyon                               | 1 (14,3)                      | 0 (0)                             |                          |
| Hasta isteği                             | 3 (42,9)                      | 1 (20)                            |                          |
| Nakil                                    | 0 (0)                         | 4 (80)                            |                          |
| <b>MMF</b>                               | 1 (2,9)                       | 0 (0)                             | >0,99 <sup>a</sup>       |
| <b>Siklosporin</b>                       | 0 (0)                         | 1 (5)                             | 0,37 <sup>a</sup>        |
| <b>Remisyona girme süresi, ay, n=37</b>  |                               |                                   | 0,40 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks)                       | 12,8 (0,9-195,4)              | 7,5 (1,8-49,3)                    |                          |
| <b>Remisyonda kalma süresi, ay, n=10</b> |                               |                                   | 0,48 <sup>c</sup>        |
| Ortanca (min-maks)                       | 34 (8,3-130,5)                | 11,7 (0,7-73,5)                   |                          |
| <b>Nüks sonrası verilen tedavi, n=10</b> |                               |                                   |                          |
| KS                                       | 4 (66,7)                      | 3 (75)                            | >0,99 <sup>a</sup>       |
| AZA                                      | 3 (50)                        | 3 (75)                            | 0,57 <sup>a</sup>        |
| MMF                                      | 1 (16,7)                      | 1 (25)                            | >0,99 <sup>a</sup>       |

<sup>a</sup>Fisher’s Exact Test

<sup>b</sup>Independent-Samples T Test

<sup>c</sup>Mann-Whitney U

<sup>d</sup>Chi-Square

Otoimmün hastalık varlığı, ANA ve ASMA pozitifliği, AST 3.aydaki yüksekliği, IgG 0. aydaki yüksekliği, tanı anında hepatosteatoz varlığı ve tanı anındaki abdominal USG'de karaciğer parankiminde heterojenite varlığı çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde; 3. aydaki AST yüksekliği OR: 24,17 (2,04-286,58) ve 0.aydaki IgG yüksekliği OR: 14,26 (1,02-199,09) remisyona girmeyi zorlaştıran bağımsız değişken bir risk faktörü olduğu görüldü.

Otoimmün hastalık varlığı, AST 3.aydaki yüksekliği, IgG 0. aydaki yüksekliği, tanı anında hepatosteatoz varlığı ve tanı anında abdominal USG'de karaciğer parankiminde heterojenite varlığı lojistik regresyon analizde değerlendirildiğinde; 3. aydaki AST yüksekliği OR:15,84 (2,02-124,28) ve karaciğer parankiminde heterojenite varlığı OR: 8,88 (1,10-71,83) remisyona girmeyi zorlaştıran bağımsız değişken bir risk faktörü olarak izlendi.

**Tablo 6.13.** OİH'de tedaviye yanıtla ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizi

| Tedavi yanıtı                                                   | Tek Değişkenli Analiz |          | Çok Değişkenli Analiz      |              |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|----------------------------|--------------|
|                                                                 | OR (%95 GA)           | p değeri | OR (%95 GA)                | p değeri     |
| Otoimmün hastalık varlığı                                       | 1,55 (0,51-4,70)      | 0,44     | 2,85 (0,47-17,22)          | 0,26         |
| ANA ve ASMA pozitifliği                                         | 4,83 (1,22-19,13)     | 0,025    | 8,81 (0,81-96,28)          | 0,074        |
| AST yüksekliği, 3. ay                                           | 5,95 (1,53-23,14)     | 0,010    | <b>24,17 (2,04-286,58)</b> | <b>0,012</b> |
| IgG yüksekliği, 0. ay                                           | 3,33 (0,61-18,14)     | 0,16     | <b>14,26 (1,02-199,09)</b> | <b>0,048</b> |
| Hepatosteatoz, bazal                                            | 0,27 (0,06-1,10)      | 0,068    | 0,62 (0,061-6,30)          | 0,69         |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları, bazal | 7,36 (1,67-32,44)     | 0,008    | 6,11 (0,70-53,60)          | 0,10         |

Lojistik Regresyon Analizi

| Tedavi yanıtı                                                   | Tek Değişkenli Analiz |          | Çok Değişkenli Analiz      |              |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|----------------------------|--------------|
|                                                                 | OR (%95 GA)           | p değeri | OR (%95 GA)                | p değeri     |
| Otoimmün hastalık varlığı                                       | 1,55 (0,51-4,70)      | 0,44     | 2,80 (0,53-14,77)          | 0,23         |
| AST yüksekliği, 3. ay                                           | 5,95 (1,53-23,14)     | 0,010    | <b>15,84 (2,02-124,28)</b> | <b>0,009</b> |
| IgG yüksekliği, 0. ay                                           | 3,33 (0,61-18,14)     | 0,16     | 8,83 (0,82-95,10)          | 0,073        |
| Hepatosteatoz, bazal                                            | 0,27 (0,06-1,10)      | 0,068    | 0,61 (0,08-5,02)           | 0,65         |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları, bazal | 7,36 (1,67-32,44)     | 0,008    | <b>8,88 (1,10-71,83)</b>   | <b>0,041</b> |

Lojistik Regresyon Analizi

| Tedavi yanıtı                                                   | Tek Değişkenli Analiz |          | Çok Değişkenli Analiz |              |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|-----------------------|--------------|
|                                                                 | OR (%95 GA)           | p değeri | OR (%95 GA)           | p değeri     |
| ANA ve ASMA pozitifliği                                         | 4,83 (1,22-19,13)     | 0,025    | 7,97 (0,84-75,34)     | 0,070        |
| AST yüksekliği, 3. ay                                           | 5,95 (1,53-23,14)     | 0,010    | 20,38 (2,05-202,46)   | <b>0,010</b> |
| IgG yüksekliği, 0. ay                                           | 3,33 (0,61-18,14)     | 0,16     | 12,94 (0,95-176,60)   | 0,055        |
| Hepatosteatoz, bazal                                            | 0,27 (0,06-1,10)      | 0,068    | 0,63 (0,07-5,69)      | 0,68         |
| Karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz bulguları, bazal | 7,36 (1,67-32,44)     | 0,008    | 5,58 (0,64-48,55)     | 0,12         |

Lojistik Regresyon Analizi

## 7. TARTIŞMA

OİH, kronik karaciğer hastalıklarının nadir sebeplerinden biridir. Klinik spekturum olarak geniş bir yelpazede karşımıza gelebilmektedir. Her transaminaz yüksekliğinde ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Etkin tedaviyle hastalar remisyona girerken; tedaviye yanıt vermeyen ya da geç tedaviye başlanan hastalar siroz, hepatoselüler karsinom, karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmektedir.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde Ocak 2000-Nisan 2024 tarihleri arasında OİH tanısı ile en az 1 yıl boyunca takip edilen, etiyolojide eşlik eden diğer karaciğer hastalıkları dışlanmış olan 54 hastanın dahil edildiği retrospektif tek merkezli kohort çalışmasıdır. Çalışmamızda OİH hastalarında AST, ALT ve IgG düzeylerinin tedaviye yanıtı ve yanıtı olmayan grup ile kıyaslayarak hastalık progresyonuna ve prognozu etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

OİH tanısı ile takip edilen toplam 54 hastanın; %79,6'sı kadın, %20,4'ü erkek, Kadın/erkek oranı 3,9/1 idi. Kadın/erkek oranı Tanaka ve ark. 8505 OİH hasta üzerinde yaptığı çalışmada 4,3/1, Al-Chalabi ve ark. 238 hastadan oluşan çalışmada 4/1, Kim ve ark. Güney Kore'de toplam 4085 OİH hastası ile yaptığı çalışmada 6,4/1 idi [97-99]. Diğer benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda benzer şekilde kadınlarda daha sık olduğu ve son çalışmalarda olduğu gibi erkek oranının göreceli olarak artması ile uyumlu görüldü.

OİH'de tanı anındaki yaşı çocukluk dönemi ve orta yaşlarda (4-6. dekat) olmak üzere iki pik noktası olduğu belirtilmekle birlikte son çalışmalarda tanı anındaki yaşın yaşlılarda giderek atma eğiliminde olduğu görülmüştür [100]. Çalışmamızda da tanı anındaki yaş ortalaması  $39,2 \pm 17,5$  yıl olup tanı yaş aralığı 5-71 arasında değiştiği görüldü.

Çalışmamızda tanı anında karaciğer sirozu ile başvuran 4 hasta (%7,4) saptandı. Werner ve ark. İsveç'te 473 hasta grubunu içeren çalışmada tanı anında yaklaşık %30'unda siroz saptandığı izlendi [75]. Lisbet Gronbaek ve ark. Danimarka'da 1721 hastada yapılan çalışmada tanı anında %28,3'ünde siroz saptanırken; erkek cinsiyetin ve tanı anında siroz varlığının da yüksek mortalite ve HSK gelişimi ile ilişkili olduğu görüldü [19]. Al-Chalabi ve ark. yaptığı çalışmada erkeklerin daha yüksek nüks oranına ve daha genç yaşta hastalığın

başlaması HLA A1-B8-DR3 genotipine bağlı olabileceği ancak uzun vadede sağkalımın daha iyi olduğu görüldü [99]. Çalışmamızda ise erkek cinsiyetinin mortalite ve prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilemedi. Çalışmamızda tanı anında siroz varlığı diğer benzer çalışmalara oranla daha düşük olmakla birlikte bu farklılığının nedeni çalışma kriterlerini sağlayan siroz hasta sayısının az olması ön planda düşünüldü. Bu sebeple mortalite ve prognoz hakkında yorum yapılamadı.

Çalışmamızda eş zamanlı ekstrahepatik otoimmün hastalık eşlik etme oranı %48,1 iken, eşlik eden otoimmün hastalıklar sıklık sırasına göre en sık saptanan tiroid hastalığı %31,48 onun da alt grubu olarak hashimoto (%29,6) idi. Wong ve ark. İngiltere'de 562 OİH hasta üzerinde yaptığı çalışmada eş zamanlı ekstrahepatik otoimmün hastalık varlığının %42 oranında olduğu, en sık eşlik eden hastalık da %18 oranında otoimmün tiroid hastalığı olduğu ve uzun dönemde klinik sonuçlarını değiştirmedeği görüldü [39]. Birn-Rydder ve ark. Danimarka'da 2479 OİH hastası incelendiğinde %19,8'inde eşlik ettiği, en sık görülenleri ise İBH %22,0, tip1 DM %15,3, RA %12,1 olduğu görüldü. Eşlik eden karaciğer dışında otoimmün hastalık varlığının ise mortalitede artışa sebep olduğu görüldü [40]. Fogel ve ark. Kuzey Amerika'da 306 OİH hasta üzerinde yaptığı çalışmada %41'inde ekstrahepatik otoimmün hastalık olduğu, en sık görülenleri ise %16,01 tiroid hastalığı, %8,8 Sjögren hastalığı ve %7,5 oranında Raynaud fenomeni eşlik etmekteydi [101]. Birn-Rydder ve ark. Danimarka'da 2479 OİH hasta grubu üzerinde yaptığı çalışma ise 10 yıllık mortalite oranının ekstrahepatik otoimmün hastalığı olan grupta %27,2 iken, olmayan grupta %21,6 olduğu ve sonuç olarak ekstrahepatik otoimmün hastalık varlığı mortaliteyi arttırdığı görüldü [40]. Benzer çalışmalarla uyumlu olarak ekstrahepatik otoimmün hastalıkların eşlik etme oranı benzerdi. Çalışmamızda çalışma kriterlerine uyan ex olan hasta sayısı az olması nedeniyle mortalite üzerine etkisi değerlendirilemedi. Remisyona giren grupta ekstrahepatik otoimmün hastalık varlığı ve 2'den fazla otoimmün hastalık eşlik etme oranı sayısal olarak fazla görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Biewenga ve ark. 301 OİH tip1 hastalar üzerinde yaptığı çalışmada 12. aydaki AST düzeylerinin mortalite ve nakilsiz sağkalım ile ilişki olduğunu, 24 ve 36. aylarda bakılan IgG düzeylerinin ise mortalite ve nakilsiz sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü [102]. Biewenga ve ark. 396 OİH tip 1 hasta grubunu içeren çalışmada ileri yaş ( HR:1,02 p: 0,018 ve HR:1,05 p<0,001) ve tanındaki siroz ( HR:11,20 p<0,001 ve HR:3,31 p<0,001) karaciğer ilişkili sağkalımın ve uzun süreli nakilsiz sağkalımın azalması ile ilişkili olarak görüldü [101]. Tanı

anında yüksek AST (HR:0,66 p: 0,022 ve HR:0,72 p: 0,016), ALT (HR:0,57 P<0,001 ve HR: 0,61 p<0,0011), albümin (HR:0,86 p<0,001 ve HR:0,92 p<0,001) ve trombosit sayısı (HR:0,99 p<0,001 ve HR:0,99 p: 0,001) karaciğer ilişkili ölüm oranının ve genel ölüm oranının azalması ile ilişkili olduğu görüldü. Sonuç olarak yaş, etnik köken, siroz ve tanı anındaki ALT düzeyi OİH hastaların uzun dönemde sağkalmını öngörmeye kullanılabileceği öne sürüldü.[103]. Plagiannakos ve ark. 691 OİH hastasında yapmış olduğu retrospektif çalışmada AST (HR: 1.13, %95 CI:1.06-1.21 ) ve ALT'de (HR: 1.07, %95 CI: 1.00-1.13 ) uzun süre yüksek kalması klinik olay (dekompanzasyon, HSK, ölüm, nakil) riskini arttırırken, Ig G'de ilişki gösterilmedi. Aynı zamanda 691 hastanın tanı anında %23,4'ünde siroz mevcuttu. Siroz olmayanlara kıyasla sirozlu hastalarda daha düşük ALT (283 U/L - 526 U/L), AST (316 U/L - 507 U/L) ve trombosit sayısı (148x10<sup>9</sup>/L - 209x10<sup>9</sup>/L) varken, daha yüksek IgG (27,5 g/L - 22,7 g/L) mevcut olduğu görüldü [104]. Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak sirozlu grupta transaminaz değerleri ve trombosit sayısı daha düşük iken, globülin değeri daha yüksek bulundu. Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; AST (3.- 6.-12. ay ve 5. yılda), ALT (3. ayda) ve IgG (0. ay, 12.ay ve 3. yıl) düzeylerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi istatistiksel anlamlı saptandı (p<0,05). Ancak çalışmamızda ex olan hasta sayısının az olması nedeni ve homojen dağılım sağlanmadığı için AST, ALT ve IgG düzeyi mortalite üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Çalışmamızda en sık görülen otoantikorlar; ANA pozitifliği %77,4, ASMA pozitifliği %35,9, her ikisinin birlikte pozitiflik oranı %22,6 idi. Ferrandez ve ark. Küba'da 60 OİH hastasında ANA pozitiflik oranı %71,7, ASMA %65, anti LKM-1 %8,3 idi [105]. Biewenga ve ark. 396 OİH tip 1 hasta grubunda yaptığı çalışmada ANA pozitiflik oranı %69, ASMA %64, anti SLA pozitiflik oranı %6 olduğu görüldü [103]. Çalışmamız önceki çalışmalarla uyumlu olarak en sık otoantikor pozitiflikleri OİH tip1'de daha sık rastlanan ANA ve ASMA olarak görüldü.

Czaja ve ark. 265 OİH hastasının serolojik durumunu incelediği çalışmada ANA pozitifliği %80, ASMA %63, anti LKM-1 %3, ANA ve ASMA birlikte pozitifliği %43 olduğu görüldü. ANA ve ASMA birlikte pozitif olması pozitif prediktif değeri %99 iken, tek başına ANA pozitifliğinde %52, ASMA pozitifliğinde %76 idi. Negatif prediktif değerleri ise birlikte değerlendirildiğinde %69 iken ANA'da %59, ASMA'da %60 idi [106].

Otoantikorlardan anti LC-1'in hastalık aktivitesi ile ilişkisini, anti SLA/LP nüks ve hastalığın şiddetinin öngörücüsü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttu [46, 107]. Martha ve

ark. 2015 yılında Almanya'da bir tıp fakültesinde 354 OİH ile yapılan çalışmada anti SLA/LP pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu görüldü [108]. Muratori ve ark. OİH tip 2 tanılı 21 hasta üzerinde yaptığı çalışmada anti LC-1 pozitifliğinin hastalık aktivitesi ile orantılı olduğu gösterildi [109]. Montano ve ark. 376 OİH tip 1 hasta üzerinde yaptığı çalışmada %16'sında anti SLA pozitifliğinin de siroz gelişimi ve ölüm ile ilişkili olduğu görüldü [110]. Bizim çalışmamızda ise anti LC-1 pozitifliği remisyonunda olan grupta 1 hasta (%3,1), tedaviye yanıtızsız grupta 1 hasta (%5) olduğu görüldü. Anti SLA/LP pozitifliği ise remisyonunda olan grupta 3 hasta (%9,4) , tedaviye yanıtızsız grupta ise 3 hasta (%15) olduğu görüldü. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüzdelik olarak tedaviye yanıtızsız grupta daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ASMA ile ANA ve ASMA'nın birlikte pozitifliği tedaviye yanıtızsızlıkla istatiksel olarak anlamlı ilişkisi görüldü. Tedaviye yanıtta ise otoantikör takipleri olmadığı için değerlendirilemedi.

Biyopsi bulgularına ulaşılan 42 hastanın histopatolojik bulguları değerlendirildiğinde en sık görülen iki bulgusu lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu (%87,8) ve interfaz hepatit (%50) olarak görüldü. Ferrandez ve ark. Küba'da 60 OİH hastasında yaptığı çalışmada en sık görülen biyopsi bulguları %80 mononükleer hücre infiltrasyonu ile %60 interfaz hepatit idi [105]. Sun ve ark. 142 OİH hastada yapılan çalışmada şiddetli OİH grubunu içeren grupta siroz oranının daha yüksek olduğu, daha ileri derece portal inflamasyon, interfaz hepatit ve yüksek HAI(histolojik aktivite skoru) olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) ancak tam biyokimyasal yanıt ve sağkalım açısından fark gözlenmedi [93]. Çalışmamızda ise tanı anındaki biyopsi bulgularına bakıldığında fibrozis varlığı ( $p>0,99$ ), ileri fibrozis ( $p=0,66$ ), köprüleşme nekrozu ( $p>0,99$ ), lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ( $p=0,65$ ) istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tedaviye yanıtızsız grupta sayısal olarak daha fazla oranda görüldü. Tanı anında siroz varlığı tedaviye yanıtta azalma ile ilişkili görüldü ( $p=0,015$ ).

Tanı anında fibroscanı olan 14 hasta verisine bakıldığında fibrozis değeri ortalama  $8,6\pm5$  kPa idi. Harlt ve ark. başlangıçtaki kPa  $8,2\pm6,7$  (ortanca 8,5) olan 125 OİH hastasında tam biyokimyasal remisyonla karaciğer sertliğinde gerilemenin anlamlı olarak ilişkili bulundu (Remisyona giren grupta %7,5/yıl azalmaya karşı remisyon olmayan grupta %1,7/yıl artış  $p<0,0001$ ). Biyokimyasal remisyonun fibroziste gerileme ve HAI'de düşme ile ilişkili olduğu görüldü[67]. Güncel kılavuzlar HAI $>3$  durumunda devam eden hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu tanımlamaktadır [9]. Çalışmamızda ise tanı anındaki fibroscan bulgularında kPa ortanca değeri remisyonunda olan grupta 7 (3,6-13,7) iken, tedaviye yanıtızsız grupta 10,1(5,5-22,1)

idi. İstatiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,37$ ). Bu da tanıdaki biyopsi bulgularındaki fibrozis ile korele şekilde tedaviye yanıtızlılıkla ilişkili olabileceği düşündürmektedir. Hastaların düzenli fibroscan takipleri olmadığı için fibroscan takiplerine göre remisyona ilişkisi hakkında yorum yapılamadı.

Tanı anındaki 50 hastanın USG bulgusu incelendiğinde %30'unun hepatosteatoz ile uyumlu olduğu görüldü. Liu ve ark. 222 OİH hastası üzerinde yaptığı hepatosteatozun tedavi yanıtını etkileyip etkilemediğinin değeriendirildiği çalışmada yetersiz biyokimyasal yanıt ( %62,5'e %22,9) ve uzun vadeli kötü prognoz için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü [85]. Zachou ve ark. çok merkezli 640 OİH hasta üzerinde yaptığı çalışmada %22,8'i MASLD mevcuttu ( %18'i MAFL, %4,8 MASH). Tanı anında sirozu olan MAFL hastalarında prognozun kötü olduğu; MASH ile birlikteliğinin ise daha şiddetli hastalıkla ilişkili olduğu görüldü [86]. De luca-johson ve ark 73 OİH tanısı olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada %14'ünde basit yağlanma varken, %16'sında MASH mevcuttu. MASH olan OİH'li hastaların %50'sinde siroz mevcutken (sadece OİH olan hastalarda %18), karaciğer ilişkili mortalitede de sadece OİH hasta grubu ile karşılaştırıldığında göreceli risk oranları 7,65 ( %95 CL 1,43-40,8) iken, karaciğere bağılı olumsuz sonlanım için 2,55 ( %95 CL 0,92-7,09) idi [88]. Bizim çalışmamızda ise benzer çalışmalardan farklı olarak tanı anındaki abdominal USG'nin hepatosteatoz ile uyumlu olması remisyona giren ile tedaviye yanıtız grup karşılaştırıldığında sayısal olarak remisyona giren grupta fazla izlendi ancak istatiksel olarak anlamlı görölmedi ( $p=0,059$ ). Son başvuruındaki hepatosteatoz ile uyumlu abdominal USG bulgusu ise remisyona girme ile istatiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu görüldü ( $p=0,032$ ). OİH ile MASLD birlikteliğinde tedaviye yetersiz yanttan mı yoksa MASLD'in steroide bağılı ya da bağımsız aktivasyonundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Biyokimyasal remisyona değeriendirmesinde transaminaz değerielerini başlangıca göre değeriendirme ya da hastalık aktivasyonu düşünölmesi halinde karaciğer biyopsisinin tekrar yapılması gerektiği konusunda çalışmalar mevcuttur [87]. Çalışmamızda hastaların takip biyopsileri olmadığı için steatohepatit, histolojik remisyona hakkında yorum yapılmamaktadır.

OİH'li hastalarda verilen tedavi rejimlerine bakıldığında en çok tercih edilen birinci basamak tedavi kılavuzlarla uyumlu olarak kortikosteroid ile AZA tedavisinin birlikte verildiği tedavi rejimi olduğu görüldü. Kortikosteroid alma süresi ortalama  $50\pm64,5$  ay, AZA tedavisini alma süresi ortalama  $97,7\pm71,9$  ay idi.

Hastaların takiplerinde remisyona giren 37 hasta üzerinden değerlendirildiğinde ortalama remisyona girme süresi  $26,2 \pm 37,2$  ay idi. En kısa sürede remisyona giren süresi 3,6 hafta iken, en uzun sürede remisyona giren hastanın remisyona girme süresi 195,4 aydı. Remisyonda kalma süresi ise ortalama  $40,3 \pm 44,5$  ay idi. Remisyona giren 37 hastanın 10 (%27,02)'u remisyon sonrası nüks ettiği görüldü.

54 hastanın ortalama  $98,6 \pm 71,5$  ay takip süresi sonunda sonlanım noktaları değerlendirildiğinde 34(%63) hasta remisyona girdiği, 12 (%22,2) hastada ciddi fibrozis ve siroz geliştiği, 4 (%7,4) hastanın nakile gittiği, 4 (%7,4) hastanın ex olduğu görüldü. Sonlanım noktası olarak siroz gelişen toplam 12 hasta varken 2'si siroza bağlı ex olurken, 4'ü siroz gelişmesi üzerine karaciğer nakline gittiği görüldü. Guedes ve ark. Brezilya'da 102 OİH üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada %59'unda tanı anında siroz mevcuttu. Bir yılın sonunda biyokimyasal remisyon oranlarının %55,7 ve bu hasta grubunda nakilsiz sağkalım %99,2 ile daha yüksek olduğu görüldü. Genel sağkalım ise %89 görüldü [91].

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

OİH'te tedavi yanıtını ve hastalık progresyonunu etkileyen faktörler net olmamakla birlikte bu alanda çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde OİH tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak incelendiğinde; AST (3.-6.-12.ay ve 5. yıl), ALT(3. Ay), IgG(0. - 12. Ay ve 3. Yıl) düzeylerinin remisyona öngörmede yol gösterici olarak değerlendirildi. Tanı anındaki anti SLA/LP, anti LC-1 pozitifliğinin ve biyopsideki fibrozis, lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, körpüleşme nekrozu varlığının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sayısal olarak remisyona girmeyi zorlaştırdığı görüldü. ASMA'nın tek başına pozitifliği ve ANA ile ASMA'nın birlikte pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde remisyona girmeyi zorlaştıran faktör olarak görüldü. Tanı anındaki ve son başvuruındaki hepatosteatozun eşlik etmesi remisyona giren hasta grubunda fazla görüldü. Tanı anında ve son başvuruda karaciğer parankiminde heterojenite veya siroz ile uyumlu bulgular ise remisyona girmeyi zorlaştıran bağımsız değişken risk faktörü olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda; ulaşılabilen veriler üzerinden retrospektif olarak hastaların değerlendirilmesi, tedavi takipleri net bilinmemesi çalışmamızda kısıtlayıcı faktörlerdendi. Ayrıca hastaların bir kısmında otoantikör ve karaciğer biyopsi takipleri olmaması nedeniyle remiyon durumu sadece biyokimyasal yanıt üzerinden değerlendirilebildi. Hastaların exitus durumu bazı hastalarda ulaşamadığından istatistiksel olarak için mortaliteye etkisi değerlendirilemedi.

Hastaların takiplerinde laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik bulgularının prognozu belirlemede yol gösterici olabileceği saptandı. Otoimmün hepatit ile ilgili prognoz ve progresyonun değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamız da gelecekte çok merkezli ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar için fikir verebilecek çalışmalardan biri olduğunu düşünmekteyiz.

## 9. KAYNAKLAR

1. Weltzsch JP, Ziegler A, Lohse A. Autoimmune Hepatitis. *Die Innere Medizin*. 2023;64(7):655-67. doi: 10.1007/s00108-023-01519-9.
2. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):60-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.60. PubMed PMID: 25574080; PubMed Central PMCID: PMC4284362.
3. Dalekos GN, Koskinas J, Papatheodoridis GV. Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):1-23. Epub 20181129. doi: 10.20524/aog.2018.0330. PubMed PMID: 30598587; PubMed Central PMCID: PMC6302199.
4. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Semin Immunopathol*. 2009;31(3):421-35. Epub 20090617. doi: 10.1007/s00281-009-0170-7. PubMed PMID: 19533129.
5. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:9437043. Epub 20191125. doi: 10.1155/2019/9437043. PubMed PMID: 31886312; PubMed Central PMCID: PMC6899271.
6. Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, Veloni A, Karacosta EG, Kypri L, ve ark. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J Autoimmune Dis*. 2007;4:3. Epub 20070629. doi: 10.1186/1740-2557-4-3. PubMed PMID: 17603886; PubMed Central PMCID: PMC1933536.
7. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*. 2023;380:e070201. doi: 10.1136/bmj-2022-070201.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004. Epub 20150901. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030. PubMed PMID: 26341719.
9. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, ve ark. 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).

10. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut and Liver*. 2020;14(4):430-8. Epub 2020/07/15. doi: 10.5009/gnl19261.
11. Luigi M, Ansgar WL, Marco L. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*. 2023;380:e070201. doi: 10.1136/bmj-2022-070201.
12. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, ve ark. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1676-84. Epub 20190707. doi: 10.1111/jgh.14746. PubMed PMID: 31146297.
13. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2402-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06019.x. PubMed PMID: 12358264.
14. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, ve ark. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(10):1681-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06384.x. PubMed PMID: 20880179.
15. Danielsson Borssén Å, Marschall HU, Bergquist A, Rorsman F, Weiland O, Kechagias S, ve ark. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):1022-8. Epub 20170531. doi: 10.1080/00365521.2017.1335772. PubMed PMID: 28562110.
16. 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. *Inflamm Intest Dis*. 2017;1(4):150-8. Epub 20170203. doi: 10.1159/000454879. PubMed PMID: 29922671; PubMed Central PMCID: PMC5988198.
17. Demir N, Ekin N, Torgutalp M, Wahlin S, Efe C. Two decades of research on autoimmune liver disease in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(12):877-82. doi: 10.5152/tjg.2020.19866. PubMed PMID: 33626000; PubMed Central PMCID: PMC7928254.
18. Sayaf K, Gabbia D, Russo FP, De Martin S. The Role of Sex in Acute and Chronic Liver Damage. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18). Epub 20220913. doi: 10.3390/ijms231810654. PubMed PMID: 36142565; PubMed Central PMCID: PMC9505609.
19. Grønæk L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J*

- Hepatol. 2014;60(3):612-7. Epub 20131026. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.020. PubMed PMID: 24326217.
20. Zachou K, Arvaniti P, Lyberopoulou A, Dalekos GN. Impact of genetic and environmental factors on autoimmune hepatitis. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2021;4:100125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100125>.
  21. Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, ve ark. Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2005;42(4):578-84. doi: 10.1016/j.jhep.2004.12.019.
  22. Oliveira LC, Porta G, Marin MLC, Bittencourt PL, Kalil J, Goldberg AC. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmunity Reviews*. 2011;10(4):189-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.024>.
  23. de Boer YS, van Gerven NM, Zwiers A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, ve ark. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology*. 2014;147(2):443-52.e5. Epub 20140423. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.022. PubMed PMID: 24768677.
  24. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ, ve ark. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1997;112(6):2028-35. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178696.
  25. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;31(1).
  26. Qin B, Li J, Liang Y, Yang Z, Zhong R. The association between Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen-4, Fas, Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  gene polymorphisms and autoimmune hepatitis: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(6):541-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.02.003>.
  27. Paladino N, Flores AC, Fainboim H, Schroder T, Cuarterolo M, Lezama C, ve ark. The most severe forms of type I autoimmune hepatitis are associated with genetically determined levels of TGF- $\beta$ 1. *Clinical Immunology*. 2010;134(3):305-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.11.004>.
  28. Migita K, Nakamura M, Abiru S, Jiuchi Y, Nagaoka S, Komori A, ve ark. Association of STAT4 Polymorphisms with Susceptibility to Type-1 Autoimmune Hepatitis in the Japanese Population. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e71382. doi: 10.1371/journal.pone.0071382.

29. Fan L, Tu X, Zhu YE, Zhou LIN, Pfeiffer T, Feltens R, ve ark. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;20(2):249-55. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03532.x>.
30. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PSC, Krawitt E, ve ark. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*. 2018;95:133-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.020>.
31. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*. 2016;75:6-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.07.005>.
32. Doherty DG. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2016;66:60-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.020>.
33. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(10).
34. Enke T, Livingston S, Rule J, Stravitz T, Rakela J, Bass N, ve ark. Autoimmune hepatitis presenting as acute liver failure: A 20-year retrospective review of North America. *Liver Transpl*. 2023;29(6):570-80. Epub 20230227. doi: 10.1097/lvt.000000000000105. PubMed PMID: 36825579; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10192052.
35. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(1):75-81. doi: 10.1097/00004836-200207000-00016. PubMed PMID: 12080231.
36. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005;42(1):53-62. doi: 10.1002/hep.20732. PubMed PMID: 15954109.
37. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(3):610-24. Epub 20111221. doi: 10.1007/s10620-011-2017-z. PubMed PMID: 22187100.
38. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol*. 2011;46(3):378-90. Epub 20100907. doi: 10.1007/s00535-010-0316-3. PubMed PMID: 20821236.

39. Wong GW, Yeong T, Lawrence D, Yeoman AD, Verma S, Heneghan MA. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver Int.* 2017;37(3):449-57. Epub 20160923. doi: 10.1111/liv.13236. PubMed PMID: 27541063.
40. Birn-Rydder R, Jensen MD, Jepsen P, Grønbaek L. Extrahepatic autoimmune diseases in autoimmune hepatitis: Effect on mortality. *Liver International.* 2022;42(11):2466-72. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.15382>.
41. Wang G, Tanaka A, Zhao H, Jia J, Ma X, Harada K, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology International.* 2021;15(2):223-57. doi: 10.1007/s12072-021-10170-1.
42. van Gerven NM, Bakker SF, de Boer YS, Witte BI, Bontkes H, van Nieuwkerk CM, et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2014;26(10).
43. Emami MH, Hashemi M, Kouhestani S, Taheri H, Karimi S. Should We Look for Celiac Disease among all Patients with Liver Function Test Abnormalities? *Int J Prev Med.* 2012;3(3):167-72. PubMed PMID: 22448309; PubMed Central PMCID: PMC3309630.
44. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60(12):1611-29. Epub 20110713. doi: 10.1136/gut.2010.235259. PubMed PMID: 21757447.
45. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis -- current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):887-913. Epub 20130908. doi: 10.1111/apt.12470. PubMed PMID: 24010812.
46. Czaja AJ. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease. *Advances in Clinical Chemistry.* 40: Elsevier; 2005. p. 127-64.
47. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease—Clinical and Diagnostic Relevance. *Frontiers in Immunology.* 2018;9.
48. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):545-54. Epub 20101203. doi: 10.1007/s10620-010-1501-1. PubMed PMID: 21127976.
49. Healey R, Corless L, Gordins P, Holding S. Do anti-smooth muscle antibodies predict development of autoimmune hepatitis in patients with normal liver function? - A

- retrospective cohort review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):668-72. Epub 20160308. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.001. PubMed PMID: 26969389.
50. Sanchez S, Fang D, Xiao S, Rezavi LA, Howard BM, Caturegli P, ve ark. Liver kidney microsome antibodies. Analysis of a laboratory series. *Pract Lab Med.* 2023;33:e00307. Epub 20230107. doi: 10.1016/j.plabm.2023.e00307. PubMed PMID: 36660178; PubMed Central PMCID: PMC9843281.
  51. Manns M, Kyriatsoulis A, Gerken G, Staritz M, Meyer KH, Büschenfelde Z. CHARACTERISATION OF A NEW SUBGROUP OF AUTOIMMUNE CHRONIC ACTIVE HEPATITIS BY AUTOANTIBODIES AGAINST A SOLUBLE LIVER ANTIGEN. *The Lancet.* 1987;329(8528):292-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)92024-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)92024-1).
  52. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, ve ark. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. *Qjm.* 2004;97(7):407-12. doi: 10.1093/qjmed/hch072. PubMed PMID: 15208428.
  53. Malik N, Venkatesh SK. Imaging of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(1):19-27. doi: 10.1007/s00261-016-1019-x. PubMed PMID: 27999888.
  54. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:53-64. Epub 20151207. doi: 10.1159/000440747. PubMed PMID: 26642062.
  55. Liang Y, Khandakar B, Hao Y, Xiong Y, Liu BL, Zhang X. Histology and clinical correlations in autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, and autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2023;67:152178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2023.152178>.
  56. Lohse AW. Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis: Scores and More. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:47-52. Epub 20151207. doi: 10.1159/000440709. PubMed PMID: 26641924.
  57. Vesterhus M, Wiencke K, Haukeland JW, Frigstad SO, Karlsen LN, Jørgensen KK, ve ark. [Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021;141(10). Epub 20210622. doi: 10.4045/tidsskr.20.1045. PubMed PMID: 34182737.
  58. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(1):58-69. Epub 20201210. doi: 10.3350/cmh.2020.0189. PubMed PMID: 33291862; PubMed Central PMCID: PMC9843281.

59. Goel A, Kwo P. Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Clinics in Liver Disease*. 2024;28(1):51-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.07.001>.
60. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, van Hoek B, Bouma G, van Nieuwkerk CMJ, ve ark. High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation. *Liver Int*. 2020;40(9):2164-71. Epub 20200611. doi: 10.1111/liv.14513. PubMed PMID: 32410363; PubMed Central PMCID: PMC7496382.
61. Manns MP, Jaeckel E, Taubert R. Budesonide in Autoimmune Hepatitis: The Right Drug at the Right Time for the Right Patient. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):186-9. Epub 20171108. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.003. PubMed PMID: 29128475.
62. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, Zenouzi R, Hartl J, Ehlken H, ve ark. Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):260-7.e1. Epub 20170123. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.040. PubMed PMID: 28126427.
63. McNally BB, Carey EJ. Azathioprine Monotherapy Is Equivalent to Dual Therapy in Maintaining Remission in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(5):1715-9. Epub 20200520. doi: 10.1007/s10620-020-06347-7. PubMed PMID: 32436124.
64. Özaslan E, Günşar F, Çiftçibaş Örmeci A, Hatemi İ, Efe C, Akyol G, ve ark. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis: Questions, Answers, and Illustrative Cases: Endorsed by Autoimmune Liver Diseases Special Interest Group, Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol*. 2023;34(Suppl2):S1-s33. doi: 10.5152/tjg.2023.23242. PubMed PMID: 37947207.
65. Guirguis J, Alonso Y, Lopez R, Carey W. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;6(4):284-90. Epub 20180713. doi: 10.1093/gastro/goy020. PubMed PMID: 30430017; PubMed Central PMCID: PMC6225821.
66. Chen Y, Liu J, Wang J, Wu W, Wang H, Liu Y, ve ark. Liver inflammation activity in patients with autoimmune hepatitis with normal alanine aminotransferase and immunoglobulin G levels. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2024;8:100220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2023.100220>.
67. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R, ve ark. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in

- autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2018;68(4):754-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.020>.
68. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, ve ark. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol*. 2013;58(1):141-7. Epub 20120916. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.009. PubMed PMID: 22989569.
  69. Czaja AJ. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1761-9. Epub 20100429. doi: 10.1007/s10620-010-1243-0. PubMed PMID: 20428945.
  70. Kolev M, Diem S, Diem L, Rodrigues SG, Berzigotti A, Stirnimann G, ve ark. Mycophenolate mofetil as second line treatment in autoimmune hepatitis - A retrospective single center analysis. *J Transl Autoimmun*. 2022;5:100172. Epub 20221119. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100172. PubMed PMID: 36451933; PubMed Central PMCID: PMC9702977.
  71. Efe C, Hagström H, Ytting H, Bhanji RA, Müller NF, Wang Q, ve ark. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1950-6.e1. Epub 20170608. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.001. PubMed PMID: 28603052.
  72. Than NN, Hodson J, Schmidt-Martin D, Taubert R, Wawman RE, Botter M, ve ark. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Reports*. 2019;1(6):437-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.10.005>.
  73. Gleeson D. Long-Term Outcomes of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Liver Disease*. 2019;14(1).
  74. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, ve ark. Long-term Outcomes of Patients With Autoimmune Hepatitis Managed at a Nontransplant Center. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1980-9. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.065>.
  75. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, ve ark. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2008;43(10):1232-40. doi: 10.1080/00365520802130183.

76. Kanzler S, Löhr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): A single center experience. *Z Gastroenterol.* 2001;39(05):339-48. doi: 10.1055/s-2001-13708.
77. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, ve ark. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2010;45(4):457-67. doi: 10.3109/00365520903555861.
78. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, ve ark. 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. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22432>.
79. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive Factors for Hepatocellular Carcinoma in Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2008;103(8).
80. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, ve ark. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(1):37-47. Epub 20090408. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x. PubMed PMID: 19392863; PubMed Central PMCID: PMC6871653.
81. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, ve ark. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2).
82. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, ve ark. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023;78(6):1922-65. Epub 20230522. doi: 10.1097/hep.0000000000000466. PubMed PMID: 37199193; PubMed Central PMCID: PMC663390.
83. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transplantation.* 2019;25(1).
84. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1254-61. doi: 10.1002/lt.21796. PubMed PMID: 19790153.
85. Liu P, Li M, Zhao L, Yu H, Zhao C, Chen J, ve ark. Impact of hepatic steatosis on treatment response of autoimmune hepatitis: A retrospective multicentre analysis. *Front*

- Immunol. 2022;13:1040029. Epub 20221214. doi: 10.3389/fimmu.2022.1040029. PubMed PMID: 36591223; PubMed Central PMCID: PMCPMC9795183.
86. Zachou K, Azariadis K, Lytvyak E, Snijders R, Takahashi A, Gatselis NK, ve ark. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2023;5(8):100778. Epub 20230422. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100778. PubMed PMID: 37456672; PubMed Central PMCID: PMCPMC10339258.
  87. Strzepka J, Schwartz BA, Ritz EM, Aloman C, Reau N. Patients With Autoimmune Hepatitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2024;58(1):91-7. doi: 10.1097/mcg.0000000000001817. PubMed PMID: 00004836-202401000-00015.
  88. De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, Krawitt E, Wilcox R. Natural History of Patients Presenting with Autoimmune Hepatitis and Coincident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61(9):2710-20. Epub 20160604. doi: 10.1007/s10620-016-4213-3. PubMed PMID: 27262844; PubMed Central PMCID: PMCPMC6357773.
  89. Wang P, Wang Y, Liu H, Han X, Yi Y, Wang X, ve ark. Role of triglycerides as a predictor of autoimmune hepatitis with cirrhosis. *Lipids in Health and Disease.* 2022;21(1):108. doi: 10.1186/s12944-022-01716-9.
  90. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 1996;110(3):848-57. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8608895>.
  91. Guedes LR, Cançado GGL, Santos BC, Jacomassi LDS, Nardelli MJ, Osório FMF, ve ark. Clinical, biochemical and histological features related to treatment response and prognosis in autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol.* 2024;29(4):101497. Epub 20240307. doi: 10.1016/j.aohp.2024.101497. PubMed PMID: 38460715.
  92. Wu H, Shi H, Liu H, Liu Y, Duan Z. Comparison of clinical features and liver histology in liver failure caused by autoimmune hepatitis with different prognosis. *Chinese Medical Journal.* 2022;135(6):735-7. doi: 10.1097/cm9.0000000000001677. PubMed PMID: 00029330-202203200-00017.
  93. Sun X, Su Y, Wee A, Liu J, Wang Q, Zhang J, ve ark. Autoimmune hepatitis with confluent necrosis indicates severe liver injury but responds well to standard immunosuppressive therapy. *Histol Histopathol.* 2024;39(7):935-45. Epub 20231214. doi: 10.14670/hh-18-690. PubMed PMID: 38126225.

94. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology*. 2006;43(3):532-8. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21074>.
95. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;7(4):365-85. doi: 10.1586/egh.13.21.
96. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2007;46(6):1828-35. doi: 10.1002/hep.21884. PubMed PMID: 17705297.
97. Kim BH, Choi HY, Ki M, Kim KA, Jang ES, Jeong SH. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182391. Epub 20170803. doi: 10.1371/journal.pone.0182391. PubMed PMID: 28771543; PubMed Central PMCID: PMC5542613.
98. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatology Research*. 2019;49(8):881-9. doi: <https://doi.org/10.1111/hepr.13342>.
99. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2008;48(1):140-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.08.013>.
100. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(10):1245-54. Epub 20140815. doi: 10.3109/00365521.2014.946083. PubMed PMID: 25123213.
101. Fogel R, Comerford M, Chilukuri P, Orman E, Chalasani N, Lammert C. Extrahepatic Autoimmune Diseases are Prevalent in Autoimmune Hepatitis Patients and Their First-Degree Relatives: Survey Study. *Interact J Med Res*. 2018;7(2):e18. Epub 20181219. doi: 10.2196/ijmr.9625. PubMed PMID: 30567687; PubMed Central PMCID: PMC6315230.
102. Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, Putter H, van den Berg A, Colle I, et al. Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

- 2022;20(8):1776-83.e4. Epub 20210520. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.024. PubMed PMID: 34022454.
103. Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, Putter H, van den Berg AP, van Nieuwkerk K, ve ark. Development and validation of a prognostic score for long-term transplant-free survival in autoimmune hepatitis type 1. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(6):662-71. Epub 20210624. doi: 10.1002/ueg2.12112. PubMed PMID: 34165262; PubMed Central PMCID: PMC8281048.
  104. Plagiannakos CG, Hirschfield GM, Lytvyak E, Roberts SB, Ismail M, Gulamhusein AF, ve ark. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. *Journal of Hepatology.* 2024;81(2):227-37. doi: 10.1016/j.jhep.2024.03.021.
  105. Fernández MIC, Hernández DLR, Cabrera Eugenio DE, Palanca W, Guridi ZD, González Fabián L. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Liver Diseases in a Tertiary Referral Center in Cuba. *Current Therapeutic Research.* 2017;85:8-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.04.002>.
  106. Czaja AJ. Performance Parameters of the Conventional Serological Markers for Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences.* 2011;56(2):545-54. doi: 10.1007/s10620-010-1501-1.
  107. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity.* 2013;46:17-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.08.001>.
  108. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, ve ark. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2015;62(5).
  109. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut.* 1998;42(5):721. doi: 10.1136/gut.42.5.721.
  110. Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2012;32(1):85-92. Epub 20110308. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02502.x. PubMed PMID: 21745277.