

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMUN HEPATİT HASTALARININ ÖZELLİKLERİ VE YAŞAM
SÜRESİYLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

DR. BÜŞRA ÇETİNEL

DANIŞMAN

PROF. DR. ULUS SALİH AKARCA

İZMİR 2022

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN HEPATİT HASTALARININ ÖZELLİKLERİ VE YAŞAM
SÜRESİYLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. BÜŞRA ÇETİNEL

DANIŞMAN

PROF. DR. ULUS SALİH AKARCA

İZMİR 2022

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimi sırasında, güler yüzü ve hoşgörüsüyle hep yanımda olan, değerli hocam; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. S. Fehmi Akçiçek'e;

Bilimselliğe olan heyecanı ile bizlere ilham veren, tez çalışmamı yöneten, her aşamasında sabırla ve özveriyle destek olan, hekimliğiyle ve kişiliğiyle örnek aldığım Sayın Prof. Dr. Ulus Salih Akarca'ya;

Hayatımın her döneminde yanımda olan varlıklarıyla güç bulduğum, bugünleri mümkün kılan canım annem Filiz Çetinel, canım babam Şemsettin Çetinel ve canım ablam Fatma Çetinel Muştu'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, sayesinde kendimi daha mutlu ve güvende hissettiğim, her türlü yardımı hiçbir zaman esirgemeyen, mutluluğuma ve üzüntüme her zaman ortak olan, canım eşkıdemim Uzm. Dr. Aslı Dilara Kip Çiftçi'ye;

Desteklerini daima yanımda hissettiğim 'Destek Team' ekibine;

Uzmanlık eğitimimiz ayrı geçse de üniversite hayatımın bana kazandırdığı, mesafelere rağmen dostluğumuzu sürdürebildiğimiz, canım arkadaşım Dr. Büşra Gülşen Erol'a;

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

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra ÇETİNEL İZMİR – 2022

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
KISALTMALAR LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Otoimmün Hepatit.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.4. Patogenez.....	4
2.1.5. Klinik Özellikler	6
2.1.6 Laboratuvar Özellikleri.....	6
2.1.7 OİH Tipleri	9
2.1.8. OİH Tanısı	11
2.1.9. OİH Tedavisi	15
2.1.10 Tedavi Sonrası İzlem ve Takip	19
2.1.11 Prognoz.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Hasta Seçimi.....	21
3.2. Çalışma Planı	21
3.3. Etik Kurul Onay Formu	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR.....	54
8. EKLER	64

ÖZET

Giriş Amaç: Otoimmün hepatit; dolaşımdaki otoantikörler ve yüksek serum globulin seviyeleri ile karakterize, karaciğerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Ortalama başlangıç yaşı 40'lı yaşlardır. Siroza, hepatoselüler karsinoma, ölüme yol açabilen bir karaciğer hastalığıdır. Hastaların yaklaşık %30'u akut hepatit olarak karşımıza çıkar. Tedavinin amacı immunsupresif tedavi ile serum transaminazlar ve IgG seviyelerinde normalleşmenin görülmesi, hastalığın ilerlemesinin engellenmesidir. Amacımız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1995 yılından beri takip edilen OİH hastalarının yaşam süresiyle ilişkili parametreleri belirleyip prognostik skor geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği, Hepatoloji Polikliniği veritabanında OİH veya OİH+ PBK ve OİH+PSK örtüşme sendromu tanısı alan hastalar içinden yeterli bazal verisi olanlar, ölüm bilgilerine ulaşılabilen hastalar seçilerek 1995-2021 yılları arasında OİH tanısı almış olan 299 hasta dahil edilmiştir. Alkol kullanımı, viral hepatitler, konjenital karaciğer hastalıkları gibi başka bir kronik karaciğer hastalığı olanlar dışlandı. Cinsiyet, tanı yaşı, otoimmün hepatit için verilen tedavi, eşlik eden otoimmün hastalıklar, tanı anındaki biyokimya verileri, tanıdan 3 yıl sonraki biyokimya verileri, otoimmün markerlar, karaciğer biyopsileri, ilaç kullanımı, ultrason bulguları kaydedildi.

Bulgular: 299 hastanın %26'sında PBK, %2'sinde PSK eşlik etmekteydi. 250'si (%83,6) kadın, 49'u (%16,4) erkek olup, kadın erkek oranı 5,1 olarak saptandı. Yaş ortalaması $46.0 \pm 14,2$ yıl idi. 65'inde 1 otoimmün hastalık, 9'unda 2, 1'inde ise 3 farklı otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. Sıklıkla eşlik eden otoimmün hastalıklar; tiroid hastalığı (%9), romatoid artrit (%3), Sjögren sendromu (%5). Yirmiyedi hastanın (%9) ilaçla indüklenmiş OİH olduğu kabul edilmiştir. En sık NSAİİ kullanımı (%40) sonrası OİH tetiklendiği görülmüştür. Hastaların 18'i (%6,0) tanı anında, 25'i (%8,4) takip sırasında siroz tanısı almıştır. Ortalama $7,9 \pm 5,9$ yıl takip sırasında hastaların 34'ü (%11,4) ölmüş, 4'ü (%1,4) nakil olmuştur. Ortalama yaşam süresi 22 yıl, 1 yıllık sağ kalım oranı %99, 5 yıllık sağ kalım oranı %96, 10 yıllık sağ kalım oranı %91, 20 yıllık sağ kalım oranı %70 olarak bulundu. Tanı anında siroz olmayanların, tanıda ve takipte siroz olan hastalara göre yaşam süreleri anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p < 0,0001$). USG de karaciğer yağlanması olanların yaşam süresinin belirgin ve anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır. Tanı ve 3. yıl takip laboratuvar verileri ile yaşam süresi arasındaki ilişki, Cox regresyon analizleri ile, 10 yıllık yaşam beklentisi lojistik regresyon analizi ile çalışılmıştır. OİH'te anlık değerlerden ziyade

tedaviye verilen cevap önemli olduğu için hastaların başvuru esnasındaki ve takiplerinin üçüncü yılındaki değeri ve tedavi cevapları da değerlendirmeye alınarak yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde 10 yıllık yaşamı ön gören başlıca parametreler, tanı anındaki yaş, total protein düzeyi, üçüncü yıldaki ALP, tanı anında veya takipte siroz gelişmesi, steroid devam zorunluluğu olarak bulunmuştur. Bu parametrelerle elde edilen prognostik skorun 10 yılda ölümü ön görme değeri (Cut-off>0,0996) sensitivite %88,2, spesifisite %91,3, AUC:0,964'dır. Sadece OİH hastaları için bu skoru kullandığımızda AUC: 0,949, sensitivite %100, spesifisite %83.2 olarak saptanmıştır.

Sonuç: OİH ve OİH+PBC varyantı olan hastalarda, hastaların tanı anındaki yaşı, siroz varlığı, steroid devam etme zorunluluğu, total protein değeri ile tedavinin 3.yılında görülen ALP değeri prognostik açıdan yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit; otoimmün karaciğer hastalığı; karaciğer nakli; prognostik skor

ABSTRACT

Introduction Objective: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory disease of the liver characterized by circulating autoantibodies and elevated serum globulin levels. The average age of onset is the 40s. AIH may progress to cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Almost 30% of the patients present with acute hepatitis. The aims of the treatment are to normalize the serum transaminase and IgG levels with immunosuppressive therapy and to prevent the progression of the disease. Our aim was to determine the parameters related to life expectancy and develop a prognostic score in patients with AIH who have been followed up in Ege University Medical Faculty Gastroenterology Clinic since 1995.

Materials and Methods: Among the patients diagnosed with AIH, AIH+ PBC or AIH+PSC overlap syndrome between 1995 and 2021 at the Department of Gastroenterology, Ege University Faculty of Medicine, Outpatient Clinic for Hepatology, those with sufficient baseline data and death information were selected. Those with another chronic liver disease such as alcohol use, viral hepatitis, and congenital liver diseases were excluded. Gender, age at diagnosis, medication for AIH or AIH+PBC, accompanying autoimmune diseases, biochemistry data at the time of diagnosis, biochemistry data 3 years after diagnosis, autoimmune markers, liver biopsies, drug use, ultrasound findings were recorded.

Results: 26% of 299 patients had PBC and 2% had accompanying PSC. There were 250 (83.6%) females and 49 (16.4%) males, and the female-to-male ratio was 5.1. The mean age was 46.0 ± 14.2 years. There was 1 accompanying autoimmune disease in 65, 2 in 9, and 3 different autoimmune diseases in 1 of them. Frequent accompanying autoimmune diseases were thyroid disease (9%), rheumatoid arthritis (3%), Sjögren's syndrome (5%). 27 patients (9%) were considered to have drug-induced AIH. It was observed that AIH was triggered most frequently after NSAID use (40%). Cirrhosis was found in 18 (6.0%) patients at admission, developed during follow-up in 25 (8.4%). During the mean follow-up of 7.8 years, 34 (11.4%) of the patients died and 4 (1.4%) were transplanted. The average life expectancy was found to be 22 years. The 1-year survival rate was 99%, the 5-year was 96%, the 10-year was 91%, and the 20-year survival rate was 70%. The life expectancy of patients who never developed cirrhosis was found to be longer than those who had cirrhosis at admission or who developed cirrhosis during follow-up ($p < 0.0001$). It was determined that the survival of those with fatty liver in USG was significantly shorter. The relationship between laboratory data at admission and at the third year follow-up and survival was studied with Cox regression analyzes and 10-year life expectancy with logistic regression analysis. Since the response to treatment is more important than instantaneous values in AIH, the parameters at admission

and at the third year and response to treatment were included into the analyses. The main parameters predicting 10-year survival in the multiple logistic regression analysis were age at the time of diagnosis, basal total protein level, ALP at the third year, presence of cirrhosis at admission or during follow-up, and corticosteroid dependance. The prognostic score obtained with these parameters is predictive of death at 10 years (Cut-off>0.0996), sensitivity is 88.2%, specificity is 91.3%, AUC:0.964. When we used this score only for AIH patients, the AUC was 0.949, the sensitivity was 100%, and the specificity was 83.2%.

Conclusion: In patients with AIH and AID+PBC variant, the age of the patients at the time of diagnosis, the presence of cirrhosis, the necessity of continuation of steroids, the total protein value and the ALP value observed in the 3rd year of treatment may predict the prognosis.

Keywords: Autoimmune hepatitis; autoimmune liver disease; liver transplant; prognostic score

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Otoantikor profillerine göre otoimmün hepatitlerin sınıflandırılması.....	9
Tablo 2. Hastaların tanı gruplarına göre yaşları ve cinsiyetleri	23
Tablo 3. Hastaların eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları	23
Tablo 4. Farklı tanı gruplarında major otoantikorların titrelerinin dağılımı.....	23
Tablo 5. Otoimmüniteyi indüklediği kabul edilen ilaçlar	24
Tablo 6. Hastaların biyopsi tanıları.....	25
Tablo 7. Tanı anında ve 3 yıllık izlem sonunda hastaların laboratuvar değerleri.....	26
Tablo 8. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastaların cinsiyet dağılımı	27
Tablo 9. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda siroz varlığı	27
Tablo 10. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda otoantikor titreleri.....	28
Tablo 11. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda USG’de yağlanma varlığı	29
Tablo 12. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda tanı anındaki laboratuvar değerleri.....	29
Tablo 13. OİH ve OİH+PBK hastalarında klinik seyir.....	32
Tablo 14. Klinik seyre göre hastaların %75’inin yaşam süreleri	34
Tablo 15. Tanı anındaki değerler ile 10 yıllık ölüm oranını ön görebilme analizi	40
Tablo 16. OİH ve OİH+PBK hastalarının tanıdaki değerleri ile hesaplanan PI’nin prediktif değerlerini gösteren ROC eğrilerinin karşılaştırılması	44
Tablo 17. Hem başvuru, hem de takip değerleri ile 10 yıllık ölüm oranını ön görebilme analizi	45
Tablo 18. Çok değişkenli analizde hem başvuru, hem de takip değerleri ile 10 yıllık ölüm oranlarında anlamlı bulunan değişkenler	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. OİH olası mekanizmaları	4
Şekil 2. OİH'in Histopatolojisi	8
Şekil 1. Safra kanalı infiltrasyonu	9
Şekil 4. Otoimmün Hepatitin Ayırıcı Tanısı	11
Şekil 5. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun Revize Edilmiş Orijinal Puanlama Sistemi	12
Şekil 6. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun basitleştirilmiş tanı kriterleri.....	14
Şekil 7. Muhtemel OİH/DILI tedavi algoritması	18
Şekil 8. Siroz ve siroz olmayan OİH hastalarında yıllık sağkalım oranları	21
Şekil 9. OİH hastalarının ortalama yaşam süreleri.....	33
Şekil 10. Farklı klinik seyirlerdeki hastaların yaşam süreleri	34
Şekil 11. Cinsiyete göre yaşam süresi	35
Şekil 12. OİH ve OİH+PBC birlikteliği olan hastaların yaşam süreleri	36
Şekil 13. Steroid tamamen kesilip kesilememe durumuna göre yaşam süreleri	37
Şekil 14. Siroz olma durumuna göre yaşam süresi	38
Şekil 15. Ultrasonda yağlanma varlığı ile yaşam süresi ilişkisi	39
Şekil 16. Hastaların tanı esnasındaki özelliklerine göre hesaplanan prediktif indeksin 10 yıllık ölüm olasılığını gösterme değeri.....	41
Şekil 17. Tanıdaki değişkenlerle hesaplanan PI'nin OİH hastalarındaki prediktif değeri	42
Şekil 18. Tanıdaki değişkenlerle hesaplanan PI'nin OİH+PBK birlikteliği olan hastalardaki prediktif değeri	43

Şekil 19. Tanıdaki değişkenlerle hesaplanan PI'nin OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalardaki prediktif değerinin karşılaştırılması	44
Şekil 20. Hastaların hem başvuru hem takip değerlerini ele alınarak hesaplanan prediktif skorun 10 yıllık ölümü ön görme değeri	46
Şekil 21. Elde edilen prediktif skorun OİH hastalarındaki 10 yıllık ölümü ön görme değeri.....	47
Şekil 22. Elde edilen prediktif skorun OİH+PBK hastalarındaki 10 yıllık ölümü ön görme değeri	48



KISALTMALAR LİSTESİ

OİH: Otoimmün Hepatit
IgG: İmmunglobulin G
PBK: Primer Biliyer Kolanjit
PSK: Primer Sklerozan Kolanjit
NSAİİ: Non-steroid Antiinflatuar İlaç
USG: Ultrasonografi
AST: Aspartat Aminotransferaz
ALT: Alanin Aminotransferaz
ALP: Alkalen Fosfataz
GGT: Gama Glutamin Transferaz
DILI: İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı
ANA: Anti-nükleer antikor
AMA: Anti-mitokondriyal Antikorlar
ASMA: Anti-düz Kas Antikorları
AAA: Anti-aktin Antikorları
p-ANCA: Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikorlar
Anti-LKM1: Anti Karaciğer Böbrek Mikrozomal Tip 1 Antikor
Anti-LKM-3: Anti-karaciğer-böbrek Mikrozomal-3 Antikorları
Anti-LC-1: Anti karaciğer Sitozol tip 1 Antikor
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
IFN-γ: İnterferon Gama
TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-21: İnterlökin-21
Treg: Regülatör T hücre
APC: Antijen Sunan Hücre
HLA(Human Leucocyte Antigen): İnsan Lökosit Antijeni
CTLA-4: Sitotoksik T-lenfositle İlişkili Antijen-4
ULN: Normal Aralığın Üst Sınırı
UK: Ülseratif Kolit
IAIHG: Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu
HCV: Hepatit C
HCC: Hepatosellüler Karsinom
AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği
BSG: İngiliz Gastroenteroloji Derneği

EASL: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği

AZA: Azatioprin

MMF: Mikofenolat Mofetil

CNI: Kalsinörin İnhibitörleri

RA: Romatoid Artrit

INH: İzoniazid

NASH: Non-alkolik Steatohepatit

UDCA: Ursodeoksikolik Asit

PI: Prognostik İndeks

CPI: İmmun Checkpoint İnhibitörleri

Anti-PD-1: Programlanmış ölüm reseptörü-1 antikoru

Anti-PD-L1: Programlanmış ölüm reseptör Ligand-1 antikoru

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hepatit; nedeni tam olarak bilinmeyen, dolaşımdaki otoantikörler ve yüksek serum globulin seviyeleri ile karakterize, karaciğerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Otoimmün hepatitin dünya çapında insidansı 100.000 kişi başına 0.7-2 arasında değişirken, prevalansı 100.000 kişide 4-25 arasında değişmektedir [1].

Her yaşta ve tüm etnik gruplarda görülebildiği gibi yapılan çalışmalarda kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur. Ortalama başlangıç yaşı 40'lı yaşlardır. Bu değişkenlik nedeniyle karaciğer hastalığını gösteren laboratuvar bulguları olan hastalarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir [2].

Genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel ajanlar tarafından tetiklenen, hastanın kendi karaciğer antijenlerine karşı tolerans kaybı muhtemel patogenetik mekanizma olarak kabul edilir. Hastalık siroza, hepatoselüler karsinoma, ölüme yol açabilen kronik bir karaciğer hastalığıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda hastalığın ilk ortaya çıkışı akut hepatitik ataktır. Fulminan karaciğer yetmezliği de gelişebilir [3].

OİH iki ana tipe ayrılır: anti-nükleer (ANA) ve/veya düz kas (SMA) antikörleri pozitif olan OİH tip 1 ve anti-LKM-1 (anti karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 antikör) veya anti-LC-1 (anti karaciğer sitozol tip 1) pozitif olan OİH tip 2 [4].

Tanı koymada Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu'nun (International Autoimmune Hepatitis Group-IAHG) 1993 yılında OİH hastalarının tanımlanması için geliştirdiği, 1999 yılında revize ettiği bir skoreleme sisteminin kullanılır [5]. 2008 yılında, revize edilmiş tanı kriterleri ile tanı almış hastaların verilerine dayanarak basitleştirilmiş tanı kriterleri oluşturularak klinik pratikte kullanımı önerilmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [6].

Tedavinin genel amacı immunsupresif tedavi ile serum transaminazlar ve IgG seviyelerinde normalleşmenin görülmesi, hastalığın ilerlemesinin engellenmesidir. Remisyonun sürdürülmesi düşük doz immunsupresif ilaçlarla sağlanabilmektedir. Tam remisyon görüldükten sonra histolojik olarak inflamatuvar aktivitenin olmadığı ispatlanırsa tedavi kesilmesi denenebilir. Remisyon indüksiyonu tek başına yüksek doz kortikosteroid veya kortikosteroid ile azatioprin kombinasyonundan oluşur. Tam remisyon sağlanamazsa ikinci basamak tedaviler düşünülmelidir. Mikofenolat mofetil, budesonid, siklosporin, takrolimus ve sirolimus gibi tedaviye cevap vermeyenler veya yan etki nedeniyle ilaç kullanımının kısıtlandığı durumlarda kullanılan alternatif tedavilerdir. Bu ajanların OİH 'de kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır [4,5].

Bazı hastalarda ömür boyu idame tedavi gerekebilir. İmmunsupresif tedaviye dirençli, tedaviyi tolere edemeyen, hepatosellüler karsinom veya siroz gelişen hastalarda karaciğer nakli yapılması gerekebilir [7].

Ülkemizde yapılan OİH çalışmaları çoğunlukla tanımlayıcı niteliktedir. Tedavi cevabını ve takibini değerlendiren çok az sayıdaki çalışmadan başka hastalığın uzun dönem takibi, prognozu ve yaşam süresine dair bir çalışma yoktur. Bu çalışmamızın amacı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1995 yılından takip edilen otoimmün hepatit hastalarının yaşam süresiyle ilişkili parametreleri belirleyip prognostik skor geliştirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit, ilk olarak hipergamaglobulinemisi olan genç kadınlarda Jan Waldenström tarafından tanımlanan karaciğerin ilerleyici bir inflamatuvar hastalığıdır. Normalin üstünde alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, immunglobulin G düzeyleri, otoantikörlerin varlığı, histolojik olarak; interface hepatiti ve karaciğerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir [8]. 1956 yılında ANA'nın bulunması ile "lupoid hepatitis" olarak tanımlanmış olup SLE'nin diğer organ tutulumları olmaması nedeniyle bu tanım terkedilerek otoimmün hepatit adını almıştır [9].

OİH her yaşta, her iki cinsiyette ve tüm etnik kökenlerde görülebilir. Asemptomatik transaminaz yüksekliği ile ortaya çıkabileceği gibi hastalar akut hepatit ile de başvurabilirler. Hastalığın olası sonuçları arasında karaciğer fibrozisine ilerleme, siroz, karaciğer yetmezliğinden ölüm veya karaciğer nakli yer almaktadır. Tedavide immunsupresif ajanlar kullanılır fakat tedavi yönetimi uzun sürelidir ve ciddi yan etkiler gözlenebilir [10].

2.1.2. Epidemiyoloji

OİH kadınlarda erkeklerden daha sık gözlenmektedir (3.6:1). Sıklıkla 10-30 ve 40-60 yaşlarında olmak üzere başlangıç yaşı değişkendir. OİH insidansı bölgeye ve yaşa göre dünya çapında değişiklik göstermektedir [11].

Yetişkin popülasyonda yıllık insidans, coğrafi konuma bağlı olarak 100.000 kişide 0.67-2 arasında değişmektedir. Çocuklar arasında, yıllık OİH insidansı, Kanadalı çocuklarda 100.000 kişide 0.23, Amerikalı çocuklarda 100.000 kişide 0.4 vaka olarak bildirilmiştir [11].

Hastalık akut, akut şiddetli (fulminan) veya asemptomatik olarak ortaya çıkabilir. Otoimmün hepatit, karaciğer transplantasyonu sonrası greft disfonksiyonu olan hastalar da dahil olmak üzere, nedeni belirlenemeyen akut ve kronik hepatitli tüm hastalarda düşünülmelidir [12,13].

2.1.3. Etiyoloji

OİH etiyolojisi net olarak bilinmemektedir, ancak genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik zemin, virüsler, ksenobiyotikler ve ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli faktörler OİH ile ilişkilendirilmiştir [9].

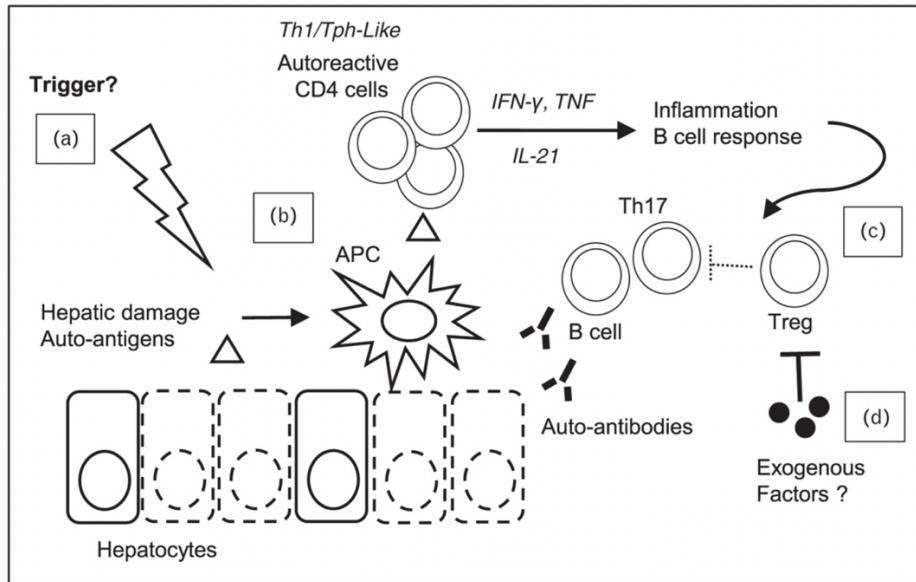
2.1.4. Patogenez

OİH patogenezi genetik olarak yatkın olan bir kişide çevresel faktörlerin tetiklenmesi ile karaciğer antijenlerine yönelik bir dizi T-hücre aracılı olayın gerçekleşmesi, bunun sonucunda karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite ile fibrozise yol açması olarak varsayılmaktadır. Bu potansiyel tetikleyicilere virüsler (kızamık virüsü, hepatit virüsleri, sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüsü gibi) ve ilaçlar (Oksifenisatin, metildopa, nitrofurantoin, diklofenak, interferon, pemolin, minosiklin ve atorvastatin gibi) örnek gösterilebilir [14]. Ayrıca karayılan otu ve dai-saiko-to gibi bitkisel ajanların otoimmün hepatiti tetikleyebileceği de öne sürülmüştür [14,15].

2.1.4.1. İmmünite ve Tolerans

Karaciğer konumu ve görevi nedeniyle sürekli patojenik antijenlere, toksinlere, gıda antijenlerine maruz kalır. Karaciğerde özel antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler, sinüzoidal epitel hücreleri, kupffer hücreleri ve stellat hücreleri ile sitokinler ve ligandlar immuntolerans sağlar. Hepatik sinüzoidler, bu hücrelerin ve immün mediatörlerin hepatik parankime doğru göç etmesine izin verir [16].

Otoimmün aracılı karaciğer hasarının varsayılan mekanizmaları Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 2. OİH olası mekanizmaları [17]

- (a) Çevresel tetikleyiciler, APC tarafından naif CD4 T hücrelerine antijen sunumunu başlatır.
- (b) Bu, Th1/Tph benzeri otreaktif CD4 hücrelerinin uyarılmasına yol açar.

- (c) Otoreaktif CD4 hücreleri tarafından üretilen IFN- γ , TNF ve IL-21, Th17 hücrelerini toplayarak ve otoantikorlar üretmek için B hücre farklılaşmasını sağlayarak karaciğer inflamasyonunu başlatır. Treg hücreleri de inflamasyon sürecinin başlamasında görev alır.
- (d) Muhtemel eksojen inhibe edici faktörler nedeniyle efektör T hücrelerinin baskılanamaması sonucu iltihabi süreç devam eder [17].

2.1.4.2. Genetik

OİH yatkınlığı oluşturabilecek genler incelendiğinde spesifik HLA bölgeleri olduğu gösterilmiştir ve birkaç HLA olmayan lokuslar tanımlanmıştır [18]. OİH'e genetik yatkınlık, kromozom 6'nın kısa kolundaki HLA bölgesindeki genlerle, özellikle DRB1'in allelik varyantlarıyla ilişkilendirilmiştir [19,20].

Tip 1 OİH, HLA genleri ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. Kuzey ve Orta Amerika'da, DRB1*0301 ve DRB1*0401 allelleri; Brezilyalılarda ise DRB1*13 ve DRB1*03 daha yaygın görülmektedir [19]. Asya çalışmalarında hem DRB1*0405 hem de DRB1 * 0401'in OİH duyarlılığını arttırdığı tanımlanmıştır [21–23]. Bazı çalışmalarda ise koruyucu alleller ortaya konmuştur; Kuzey Amerika ve Japonya'da DRB1* 1501'in, OİH'e karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir [22,24].

Tip 2 OİH ve HLA genleri arasındaki ilişki, düşük prevalansı nedeniyle yeterince çalışılmamıştır. HLA-DRB1*0701, -DRB1*0301 ve -DQB1* 0201 ile ilişkisi gösterilmiştir [25,26]. Ayrıca, DRB1*0701 ve DRB1*03-DRB1*04 ciddi prognoz ile ilişkilendirilmiştir [26].

HLA dışında OİH için APECED, CTLA-4, TNF- α geni ve FAS polimorfizmlerinin yatkınlık oluşturduğu görülmüştür [27].

2.1.4.3 İlaçlar

İlaçlar, zemindeki otoimmünite eğilimine bağlı olarak farklı şekillerde otoimmün hepatit geliştirebilirler. İlaça bağlı otoimmün karaciğer hastalığı şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Bilinen OİH tanılı hastalarda yeni bir ilacın verilmesinden sonra OİH 'nin reaktivasyonunun meydana gelmesi,
- Bir ilacın tanı konmamış düşük dereceli OİH olan veya OİH yatkınlığı olmayan kişilerde otoimmün kronik bir süreç ortaya çıkarması,
- Otoimmün aşırı duyarlılık semptomları oluşturan ve ilacın kesilmesinden sonra gerileyen immun aracı DILI,
- Otoantikor pozitifliği ile karışık otoimmün tip DILI [28].

İlaçlar; proteinlere bağlanarak ve başta CYP1A2 ve CYP2A6 ile otoantikorların üretimini uyaran antijenik kompleksler oluşturarak metabolitlerinin üretimi ve lenfosit sensitizasyonu ile OİH'i indükleyebilir [29]. Nitrofurantoin, minosiklin, hidralazin, prokainamid, metildopa, statinler, interferonlar ve anti-TNF ajanları (infliximab, adalimumab, etanercept) için otoimmün özelliklere sahip DILI tanımlanmıştır [30,31].

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (CPI'ler), kanser tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Anti-CTLA-4(ipilimumab) ve anti-PD-1(nivolumab, pembrolizumab) ve Anti-PD-L1(atezolizumab, avelumab, durvalumab), çeşitli immün aracılıklı advers olaylara yol açarak otoimmün belirtileri taklit eder ve ilaca bağlı karaciğer hasarına yol açabilir [32].

2.1.5. Klinik Özellikler

Otoimmün hepatit hastalarının %25-34'ü asemptomatiktir ve hafif karaciğer testi anormalliği olan tüm bireylerde OİH düşünülmelidir. Semptomlar, 2-120 ay (ortalama 32 ay) içerisinde hastaların %26-70'inde gelişir. Asemptomatik ve semptomatik hastaların histopatolojik bulguları benzerdir. Bu nedenle OİH tanısı konan bütün hastalarda tedavi düşünülmelidir [33,34].

Hastaların yaklaşık %25-75'i akut hepatit ile başlayan kronik bir seyir izler. Akut hepatitik atak akut viral hepatitle, ilaca bağlı, toksik veya iskemik hepatitle benzeyebilir ve tanıda gecikme olabilir. Akut hepatitle gelen hastaların %3-6'sında akut fulminan hepatit görülebilir, bu hastalarda mutlaka karaciğer nakli değerlendirilmesi yapılmalıdır [35].

Hastaların çoğunda nonspesifik semptomlar (yorgunluk, halsizlik, artralji veya amenore) bulunur. Hastaların %85'inde çabuk yorulma ana şikayettir, sarılık ve kaşıntı şikayetleri ile de başvuru olabilir. Genellikle siroz geliştiğinde veya ekstrahepatik otoimmün hastalık belirtileri geliştiğinde bulgu verir. Spider nevus, kaput medusa, splenomegali, hepatomegali, asit, palmar eritem, vitiligo örnek gösterilebilir [36,37].

OİH tipik klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda ANA, SMA ve anti-LKM1 antikorları saptanmayabilir, hastalığın seyrinde ortaya çıkabilir [38].

OİH hastaların %40'ına romatoid artrit, otoimmün tiroid hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı, tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir [39].

2.1.6 Laboratuvar Özellikleri

Akut hepatitle başvuran hastalarda, AST ve ALT'de normalin üst sınırının 10-20 katında bir artış görülebilir. Genellikle ALP'nin AST'ye (veya ALT'ye) oranı <1:5, bazı durumlarda <1:10'dur [40]. Kronik semptomları olan veya başvuruda sirozu olan hastalarda, AST ve ALT artış oranları daha az iken, ALP/AST oranı daha düşüktür. Hastalarda genellikle

hipergamaglobulinemi özellikle IgG yüksekliği görülür, dolaşımdaki otoantikorlarla ilişkilidir [9].

2.1.6.1 Otoantikorlar

Hastalığın seyrini göstermekten çok tanı için kullanılırlar.

ANA (anti-nükleer antikor) ; Otoimmün hepatitte en yaygın görülen otoantikordur.

ASMA (Anti-düz kas antikorları) : Otoimmün hepatit için ANA'dan daha spesifiktir.

AAA (Anti-aktin antikorları) : Tip 1 otoimmün hepatit için ANA'dan daha spesifiktir [41].

Anti-SLA/LP (Anti-çözünür karaciğer antijeni/karaciğer pankreas antikorları): Tip 1 otoimmün hepatitli yetişkin hastaların yaklaşık yüzde 10 ila 30'unda bulunmuştur [42].

p-ANCA (Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar) : Tip 1 OİH hastalarında atipik p-ANCA tanımlanmıştır. Atipik p-ANCA, immüno Floresanda perinükleer veya atipik bir boyanmaya sahiptir ve 50-kd nükleer zarf proteinine karşı ortaya çıkmaktadır. Atipik p-ANCA, inflamatuvar barsak hastalığı ve primer sklerozan kolanjit olan hastalarda da bulunur [43].

AMA (Anti-mitokondriyal antikorlar) : Tip 1 otoimmün hepatitte ortaya çıkabilir ve genellikle yüzde 8-12 arasında değişen sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir [44].

Anti-DNA antikorları : En yaygın SLE ilişkili olan tek sarmallı DNA ve çift sarmallı DNA'ya karşı antikorlar, otoimmün hepatit tip 1 ve 2 hastalarında bulunabilir [45].

Anti-LKM-1 (Anti-karaciğer-böbrek mikrozomal-1 antikorları) : Genellikle tip 2 OİH hastalarında görülür [46].

Anti-LKM-3 (Anti-karaciğer-böbrek mikrozomal-3 antikorları) : Üridin difosfat-glukuronozil transferazlara yöneliktir ve nadiren tip 2 OİH olan hastalarda bulunur [47].

ALC-1 (Anti-karaciğer sitozol antikor-1) : Tip 2 OİH'in bir belirticidir. Genellikle anti-LKM-1 ile birlikte ortaya çıkarlar. ALC-1, çoğu klinik laboratuvarında tayin edilmez.[48].

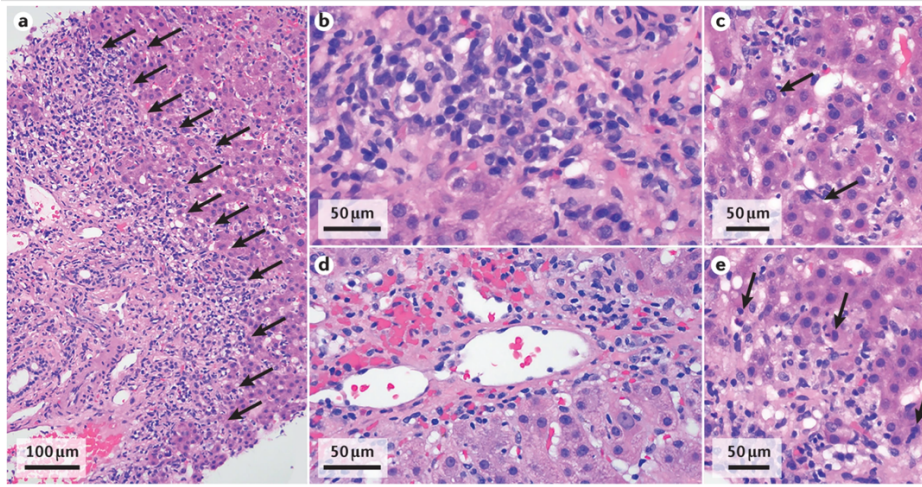
2.1.6.2 Histoloji

Otoimmün hepatitli hastaların tanı anında ve takiplerinde karaciğer biyopsisi bulguları önemlidir. Histolojik inceleme, hastalığın evrenmesine, inflamasyon ve fibrozisin değerlendirilmesine imkan sağlar. Tanı amaçlı yararlanılması çok önemlidir, çünkü hastaların %20 kadarında saptanabilen otoantikorlar yoktur ve otoimmün hepatit ve diğer otoimmün karaciğer hastalıkları (primer biliyer kolanjit , primer sklerozan kolanjit ve otoimmün kolanjit gibi) arasında ayırım yapılmasına yardımcı olur. Tedavi sırasında yapılan biyopsilerle hastalık aktivitesinin değerlendirmesi yapılabilir. Ayrıca fibrozis, takip altında ilerleyebilir [3,49].

Karaciğer biyopsi bulguları tanı için karakteristiktir, fakat spesifik değildir. Otoimmün hepatitte genellikle, portal triadı çevreleyen ve parankime nüfuz eden hepatositlerin, keskin sınırlı mononükleer hücreler (çoğunlukla lenfoplazmasitik, sıklıkla eozinofillerle birlikte) ile infiltrasyonu görülür. Bazen parçalı nekroz veya interface hepatiti (inflamatuvar bölge ile normal hepatik parankim arasındaki keskin fark için kullanılmıştır) olarak adlandırılan periportal lezyon, lobülün daha fazlasını içerebilir [50]. Safra kanalı değişiklikleri otoimmün hepatitli hastalarda günümüzde daha fazla tanınmaktadır. Tanı anında hastaların yüzde 80'inden fazlasında duktal yaralanma ve duktüler reaksiyon görülebilir. Granülomlar nadiren görülür, ancak varsa, primer biliyer kolanjit veya sarkoidoz gibi başka bir tanıyı da akla getirmek gerekir [51].

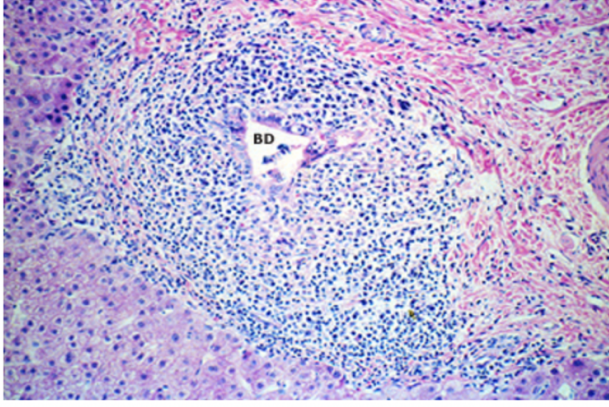
Plazma hücre infiltratı, hepatosit rozetleri ve çok çekirdekli dev hücreler görülebilir. Portal alanlarda infiltrat varlığı ve plazma hücre infiltratları, bu tür hastaları diğer akut hepatit bulguları olan hastalardan ayırt etmeye yardımcı olabilir [52].

Fibrozis gelişirse, fibrozisin ilerlemesi ile portal ve merkezi alanları birbirine bağlanır (köprüleşme), hepatik lobülün distorsiyonu ve rejeneratif nodüllerin ortaya çıkması sonucu siroz ortaya çıkar.



Şekil 3. OİH'in Histopatolojisi [50]

- a) İnterface hepati, lenfoplazmasitik portal inflamasyon
- b) Çekirdeğe bitişik golginin belirgin bir soluk boyanması ile plazma hücrelerinden oluşan inflamasyon
- c) Rejenere hepatositlerin rozet oluşturması
- d) Santral ven perivenülit ve santral zonal nekroz
- e) Hepatosit emperipolezi (başka bir hücrenin sitoplazmasında bozulmamış bir hücrenin varlığı)



Şekil 4. Safra kanalı infiltrasyonu [53]

2.1.7 OİH Tipleri

Otoimmün hepatit, antikor varlığına göre iki farklı hastalık alt tipine ayrılmıştır; Serumda antinükleer antikorlar veya anti-düz kas antikorları ile ilişkili tip 1 ve tip 1'den çok daha az yaygın olan ve anti-LKM-1/anti-karaciğer-sitosol antikoru ile ilişkili olan tip 2 [3]. Daha sonra anti-SLA/LP antikorları olarak adlandırılan çözünür karaciğer antijenlerine (anti-SLA) karşı antikorların keşfi, üçüncü bir tanımın yapılmasına yol açarak OİH tip-3 adını almıştır. Fakat, Tip 3'ün ayrı bir sınıf olarak tanımlanması ya da Tip1 içinde değerlendirilmesi konusu tartışmalıdır.

Tablo 1. Otoantikor profillerine göre otoimmün hepatitlerin sınıflandırılması

	TİP 1 OİH	TİP 2 OİH
KARAKTERİSTİK OTOANTİKORLAR	ANA (Hastaların %20'sinde otoantikorlar negatiftir) ASMA AAA	Anti-LKM-1 Anti-LKM-3 ALC-1
YAŞ	Her yaşta	Genellikle genç yetişkinler ve çocuklar
KADIN/ERKEK	4/1	10/1
KLİNİK	Değişken	Çoğunlukla şiddetli
HİSTOPATOLOJİ	Hafif hastalıktan siroza kadar geniş	Çoğunlukla ilerlemiş bulgular, inflamasyon ve siroz yaygındır
TEDAVİ YANITI	İyi	Kötü
İLAC KESİLMESİNDEN SONRA NÜKS	Değişken	Yaklaşık %100
HLA	DRB1*03:01, DRB1*04:01	DRB1*03:01, DRB1*07:01

Otoimmün hepatitin tüm özellikleri ile başvuran hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde dolaşımdaki ANA, ASMA veya anti-LKM-1 antikorları saptanamaz. Bu hastalar genellikle otoantikor negatif otoimmün hepatit veya kriptojenik kronik hepatit olarak kabul edilir.

Antiinflamatuvar tedavi ile alınan yanıt, bu hastalarda altta yatan hastalığın otoimmün hepatit olduğunun tek göstergesi olabilir [3].

2.1.7.1. Varyant Sendromlar

OİH'in primer biliyer kolanjit veya primer sklerozan kolanjit ile birlikte bulunmasını ifade eder. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu, varyant sendromların farklı bir otoimmün karaciğer hastalığı türü olarak tanımlanması gerektiği, ancak baskın otoimmün karaciğer hastalığına göre OİH, primer biliyer kolanjit veya primer sklerozan kolanjit olarak sınıflandırılması gerektiği sonucuna varmıştır [54,55].

Varyant sendromlar, klasik otoimmün hepatit özelliklerine sahip hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Tedaviye refrakter otoimmün hepatitli tüm hastalarda tanı düşünülmelidir [56].

OİH ve PBK

“Paris kriterleri” otoimmün hepatit ve PBK arasındaki overlap sendromunu teşhis etmek için %92 duyarlılığa ve %97 özgüllüğe sahip kriterlerdir. Aşağıdaki üç kriterden ikisi karşılanmalıdır:

- (1) Serum ALP normal aralığın üst sınırının ≥ 2 katı veya serum GGT seviyesi ULN'nin ≥ 5 katı,
- (2) Antimitokondriyal antikorların varlığı (AMA) ve
- (3) Histolojik incelemede safra kanalı lezyonları.

PBK varlığında (interface hepatitinin varlığına ek olarak) OİH için kriterler:

- (1) Serum ALT seviyesi ≥ 5 kat ULN ve
- (2) Serum IgG seviyesi ≥ 2 kat ULN veya ASMA varlığı [57,58].

Paris kriterleri, daha az belirgin kolestatik laboratuvar özelliklerine sahip OİH-PBK overlap sendromu olan tüm hastaları kapsamayabilir.

OİH ve PSK

Tanı için; tipik OİH özelliklerinin varlığı, AMA'nın yokluğu ve endoskopik veya manyetik rezonans kolanjiyografi ile düzensiz safra kanalları saptanması, histolojide "soğan kabuğu" periduktal fibrozisi görülmesi ile PSK kanıtları varlığı gerekmektedir [59].

Ülseratif kolit, OİH'li yetişkinlerin %16'sında bulunmaktadır. OİH ve eş zamanlı UK'lı hastaların %42'sinde PSK lehine kolanjiyografik değişiklikler görülmüştür [60]. OİH ve UK'sı olan, açıklanamayan kolestatik laboratuvar bulguları olan veya glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen tüm hastalarda OİH-PSK overlap sendromu akla gelmelidir [59].

Şekil 4. Otoimmün Hepatitin Ayırıcı Tanısı

Diğer otoimmün karaciğer hastalıkları • Primer Biliyer Kolanjit • Primer Sklerozan Kolanjit • IgG4 ilişkili Kolanjit
Kronik Viral Hepatitler • Delta ajanlı/ajansız Kronik Hepatit B • Kronik Hepatit C • Diğer Kronik Viral Hepatitler (Non A-E)
HIV ilişkili Kolanjiyopati
Alkolik Karaciğer Hastalığı
Granulomatöz Hepatit
Hemokromatozis
Non-alkolik Steatohepatit
Alfa-1 antitripsin eksikliği
Wilson Hastalığı
SLE
Çölyak Hastalığı

2.1.8. OİH Tanısı

Akut veya kronik hepatit belirti ve semptomları ile başvuran hastalarda OİH tanısını doğrulamadan önce, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik steatohepatit, viral hepatit ve

DILI gibi diğer inflamatuvar hepatit nedenlerini dışlamak çok önemlidir. Wilson hastalığı, hemokromatoz ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri de ekarte edilmelidir.

2.1.8.1. Skorlama Sistemleri

Hastalığın tipik bir belirteçi olmadığı için OİH tanısına yardımcı olmak üzere farklı skorlama sistemleri önerilmiştir. 1993 yılında, Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG) kapsamlı bir puanlama sistemi yayınlanmış, bu puanlama sistemi 1999 yılında güncellenmiştir. OİH'i kolestatik sendromlardan ayırt etmede kısıtlılıkları bulunması üzerine 2008 yılında, aynı grup tarafından basitleştirilmiş bir puanlama sistemi önerilmiştir. Klinik uygulama için kullanım kolaylığı sağlar, fakat akut veya fulminan hepatitlerde kullanımı sınırlıdır [6].

Şekil 5.Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun Revize Edilmiş Orijinal Puanlama Sistemi [61]

Tedavi öncesi; >15 puan Kesin tanı, 10-15 puan Olası tanı

Tedavi sonrası; >17 puan Kesin tanı, 12-17 puan Olası tanı

PARAMETRE		SKOR
Cinsiyet	Kadın	+2
ALP/AST (veya ALT)	>3	-2
	1,5-3	0
	<1,5	+2
Total Globulin veya IgG/ULN	>2	+3
	1,5-2	+2
	1-1,5	+1
	<1	0
Otoantikorlar (ANA, ASMA, Anti-LKM-1)	>1/80	+3
	1/80	+2
	1/40	+1
	AMA+	-4
Viral Belirteçler	Pozitif	-3
	Negatif	+3
Hepatotoksik ilaç kullanımı	Var	-4
	Yok	+1
Alkol Kullanımı	<25 g/gün	+2
	>60 g/gün	-2
Karaciğer histolojisi	İnterface Hepatit (Piecemeal Nekrozu)	+3
	Lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu	+1
	Hepatositlerde rozet formasyonu	+1
	Yukarıdakilerin hiçbiri	-5
	Biliyer Değişiklikler	-3
	Başka etiyolojiyi düşündüren diğer değişiklikler	-3
Hasta ve 1. derece yakınlarında otoimmün hastalık	Var	+2
Diğer Otoantikor Pozitifliği	Anti-SLA, Anti-aktin, Anti-LC1, pANCA	+2
HLA-DR3 veya HLA DR4	Var	+1
Tedaviye Yanıt	Tam yanıt	+2
	Relaps	+3

Şekil 6. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun basitleştirilmiş tanı kriterleri [6]

PARAMETRE		SKOR
ANA/ASMA	≥1/40	+1
	≥1/80	+2
Anti-LKM	≥1/40	+2
Anti-SLA/LP	Herhangi bir titre	+2
Total IgG	>ULN	+1
	>1.1xULN	+2
Histoloji	OİH uyumlu (tipik özellikleri olmayan lenfosittik infiltrasyonlu kronik hepatit)	+1
	Tipik OİH (İnterface hepatiti, plazma hücre infiltratları, emperiopolesis ve hepatik rozet oluşumundan her biri mevcut olmalıdır)	+2
Viral Hepatit	VAR	0
	YOK	+2

Kesin OİH ≥ 7; Olası OİH ≥ 6 [62].

Puanlama sistemleri, DILI'den ayrımın yapılmasında yardımcı değildir. Minosiklin ve nitrofurantoin gibi bazı ilaçlar, ilaca bağlı otoimmün benzeri hepatiti indükleyebilir ve uygun tanı ancak zaman geçtikçe yapılabilir. Şiddetli vakalarda steroidler başlanmalı ve en olası ilaçların kullanımı bırakılmalıdır. Biyokimyasal parametrelerin normalleştirilmesinden sonra steroidler azaltılmalıdır. De novo OİH tipik olarak tedavinin kesilmesinden sonra nüks ederken, DILI sıklıkla şüpheli ilaç kesilmesi sonrası düzelir ve tekrarlamaz [63].

2.1.9. OİH Tedavisi

Tedavinin amacı hastalığın tam remisyonunu sağlamak ve karaciğer hastalığının ilerlemesini önlemektir. Mevcut immüno-supresif tedavi rejimleri 1970-1980 yılları arasında yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalarda tedavi edilmemiş, orta-şiddetli OİH'in (karaciğer biyopsisinde confluent nekroz, AST $>5 \times \text{ULN}$, γ -globulin seviyeleri $>2 \times \text{ULN}$) çok kötü bir prognoza sahip olduğu (6 aylık mortalite oranının %60'a kadar arttığını) ortaya çıkarılmış ve immüno-supresif tedavinin karaciğer fonksiyon testlerini ve semptomları iyileştirdiği, hayatta kalma süresini uzattığı gösterilmiştir [64]. Bu çalışmalar HCV'nin keşfinden önce yapıldığından, viral hepatit C'li hastaları içermiş olmaları muhtemeldir.

OİH tanısı alan her hasta tedaviye adaydır ve tüm hastalara tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir. Karaciğer biyopsisinde hafif nekroinflamatuvar aktiviteye sahip asemptomatik yaşlı hastalarda immüno-supresif tedavinin yararları iyi belirlenmemiştir ve yönetimi tartışmalıdır. Tedaviye bağlı yan etkiler, semptomatik hastalığa dönüşme riski, tedaviye tam ve sürekli bir yanıt beklentisi düşünülerek karar verilmelidir. Bu gibi durumlarda tedavi bireyselleştirilmelidir. Hafif hastalığı olan tedavi edilmemiş hastalarda 10 yıllık sağkalım %67-90 olarak bildirilmiştir [65,66]. Bu nedenle, özellikle steroid kullanımına yönelik kontrendikasyonlar varsa, tedavi etmeme kararı doğru olabilir. Ek olarak, OİH'in spontan rezolüsyonu meydana gelebilir. Bununla birlikte, tedavi edilmeyen asemptomatik hastaların önemli bir bölümünün takip sırasında semptomatik hale geldiği gözlenmiştir, karaciğer yetmezliği ve HCC gelişimi de bu hastalarda mümkündür [65,67].

Hafif hastalığı olanlar tedavi edilmezse, hastalığın dalgalı seyri ve ilerleyici olması nedeniyle düzenli takip edilmeleri, ALT ve IgG seviyelerinin ölçülmesi, gerekirse karaciğer biyopsisi yapılması tavsiye edilmektedir. Semptomatik hastalarda, ilerlemiş fibroz veya sirozu olan hastalarda tedavi her zaman başlatılmalıdır. Ayrıca, ilerlemiş fibrozis ve sirozda bile başarılı tedaviden sonra fibrozisin önemli ölçüde gerilediği bildirilmiştir. OİH'in ilerleyici olması ve immüno-supresif tedavinin etkinliği göz önünde bulundurulduğunda, konsensüs grubu aktif hastalığı olan (AST $> 10 \times \text{ULN}$, AST $> 5 \times \text{ULN}$ ve IgG $> 2 \times \text{ULN}$, histolojik aktivite skoru $> 4/18$) tüm hastaların tedavi görmesini önermektedir [34,68,69].

2.1.9.1 Remisyon İndüksiyonu

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (AASLD) ve İngiliz Gastroenteroloji Derneği (BSG) tarafından tavsiye edilen iki rejim bulunmaktadır. Birincisi, günde 60 mg ile başlayan, 4 haftanın üzerinde günde 20 mg'a azaltılan ve tedavi bitimine kadar en düşük dozda devam eden prednizon/prednizolon monoterapisidir. Diğeri, günde 30 mg prednizon/prednizolon ile başlayan 10 mg'a kadar 4 haftada doz azaltarak devam eden ve günde 50 mg veya günde 1-2 mg/kg AZA ile kombinasyon tedavisidir [61,70].

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği başlangıç tedavisi olarak glukokortikoid monoterapisi veya glukokortikoid ve azatioprin kombinasyonunu önerirken, İngiliz Gastroenteroloji Derneği ve Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL), başlangıç tedavisi olarak glukokortikoid monoterapisi yerine glukokortikoid ve azatioprin kombinasyonunu önermektedir. Glukokortikoid yan etkileri açısından yüksek riskli hastalar için kombinasyon tedavisi, daha düşük dozlarda prednizon uygulanmasına olanak sağlar. Budesonid (9 mg/gün dozunda), bu hastalarda prednizona bir alternatif olabilir. Fakat budesonid, ilk geçiş etkisiyle karaciğerde metabolize edildiğinden sirozlu hastalarda kullanılmamalıdır [66,70].

Birçok merkezde klinik uygulama ile önerilen klasik prednizolon/azatioprin rejimine ek olarak, sirozu olmayan hastalarda daha yüksek prednizon/prednizolon dozunun (1 mg/kg/gün'e kadar) AZA ile kombine edilmesi halinde, serum transaminazlarda daha hızlı normalleşme sağlandığı gösterilmiştir [71].

Tedavi sırasında haftalık serum aminotransferaz, bilirubin veya gama globulin seviyeleri kontrol edilir. Tedavideki glukokortikoid dozları yanıt ve yan etkilere göre hastaya özgü değerlendirilmeli ve mümkün olduğunca en kısa sürede doz azaltılarak kesilmelidir. Hastaların yaklaşık yüzde 90'ında iki hafta içinde biyokimyasal iyileşme görülür. Histolojik iyileşme 3-8 ay içerisinde gerçekleşir. Serum otoantikör düzeyleri hastalık aktivitesi ile paralellik göstermediğinden izlem için kullanılmamalıdır. Hastaların yaklaşık yüzde 80'i üç yıl içinde remisyon ulaşır (ortalama 18-24 ay). Remisyon sağlandıktan sonra, immünosupresif tedaviyi kesme düşünülebilir veya idame tedavisine geçilebilir [10].

2-3 yıl boyunca tedavi uyumu olmasına rağmen klinik, laboratuvar ve histolojik özelliklerde bir miktar iyileşme olması veya hiç iyileşme olmaması eksik yanıt olarak tanımlanabilir. Hastaların yaklaşık %13'ünde tedaviye eksik yanıt görülür. Hastaların yaklaşık %10'unda tedaviye uyulmasına rağmen klinik ve laboratuvarla kötüleşme görülür. Tedavi

başarısızlığı; siroz gelişmesi, kötüleşme, komplikasyonlara ve ölüme yol açan biyokimyasal ve histolojik aktivite veya karaciğer nakil ihtiyacı olarak tanımlanmıştır [10].

Tedavi başarısızlığı; tanı anında sirozu olanlar, genç yaşta tanı alanlar veya tedaviden önce hastalık süresi daha uzun olanlar, HLA-B8 ve/veya HLA-DR3 fenotiplerine sahip olanlarda daha sık görülmüştür [72,73].

Hastalar tedaviye çeşitli şekillerde yanıt verebilir; sürekli remisyonda seyredebilirler, remisyona girip sonrasında ataklarla gidebilirler, tedaviye tam yanıt vermeyebilirler, tedaviye rağmen hastalık progrese olabilir veya yan etkiler nedeniyle tedaviyi tolere edemeyebilirler.

2.1.9.2 İdame tedavisi

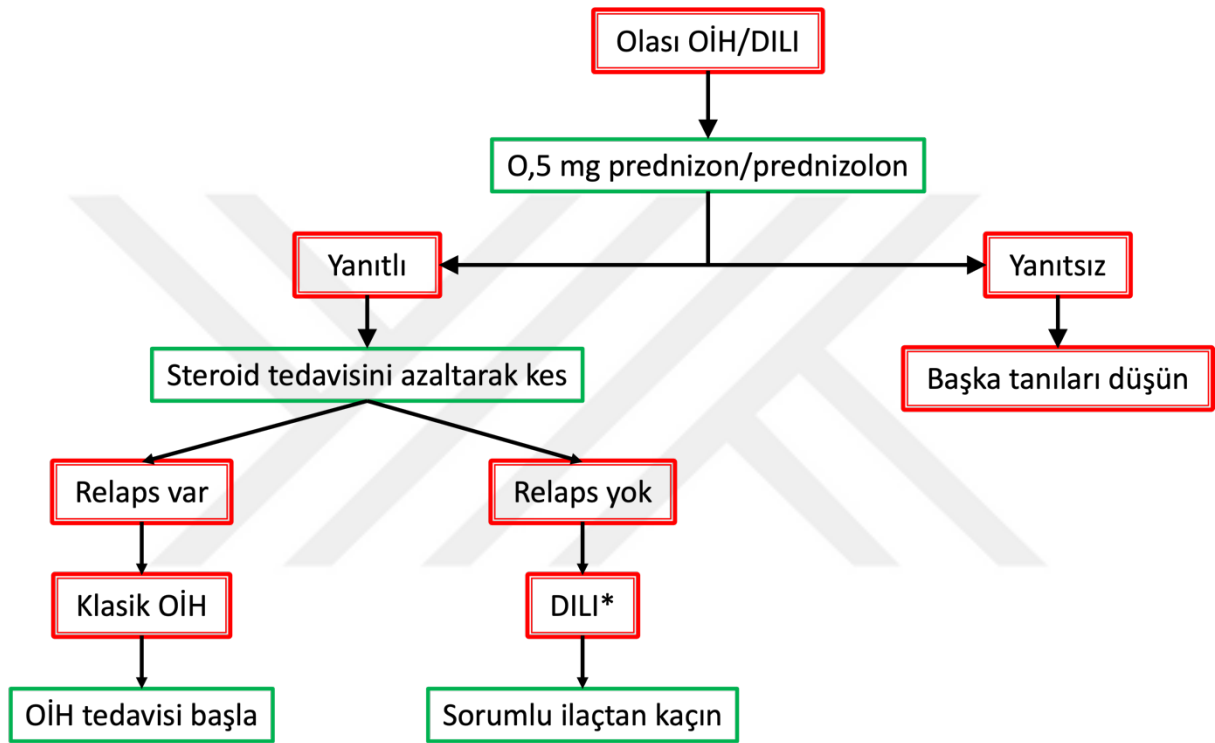
İdame tedavisine geçişte ilk adım glukokortikoid dozunu en düşük seviyelere azaltmaktır.

Tek başına glukokortikoid monoterapisi alan hastalarda, doz azaltıldıktan sonra AZA (günde 2 mg/kg; günde maksimum 200 mg) eklenebilir. Hasta bir ay boyunca AZA kullandıktan sonra, prednizon/prednizolon dozu her ay günde 2.5 mg azaltılarak kesilebilir. Daha sonra AZA dozunu her üç ayda bir 50 mg/gün azaltarak remisyon sağlamak için gereken en düşük doza indirilebilir. AZA idame tedavisi sırasında hastalar sitopeni gelişmesi açısından izlenmelidir. AZA idame tedavisinin en büyük avantajı uzun süreli steroid kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkilerinden korunmadır [66].

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda iki seçenek mümkündür. Sadece steroid ile idame tedavi istenirse, prednizon/prednizolon dozu azaltıldıktan sonra, aminotransferazlar yükselirse, dozu artırılarak AZA dozu üç ayda bir 50 mg azaltılır. Prednizonun idame dozu genelde günde 10 mg'dan azdır. Sadece AZA ile idame tedavi istenirse, prednizon/prednizolon dozu azaltıldıktan sonra AZA dozu 2 mg/kg/gün'e yükseltilir (günde maksimum 200 mg). Prednizon/prednizolon dozu her ay günde 2.5 mg azaltılarak kesilebilir. Aynı şekilde daha sonra AZA dozunu her üç ayda bir günde 50 mg azaltarak remisyon sağlamak için gereken en düşük doza indirilebilir. Stabil idame tedavisi ile hastalık alevlenmesi gelişen hastalarda, remisyonla sonuçlanan başlangıç tedavisine geri dönülür, yeniden remisyon sağlandıktan sonra idame tedavisi ile devam edilebilir.

2.1.9.3 DILI Tedavi Yaklaşımı

İlaça bağlı OİH benzeri sendromun sıklığının değerlendirilmesi zor olsa da, klasik OİH özelliklerine sahip vakaların yaklaşık %9-12'sinden sorumlu olabilir. DILI'de nüks olmadan steroid tedavisi kesilebilir, oysa OİH'de immünsupresyon durdurulursa nüks meydana gelir. Bu nedenle, belirsiz vakalar için steroid tedavisi denenmeli, azaltılarak kesilmesi ile nüks gözlenmesine karşı yakın gözlem önerilir [63]. Tedavi algoritması Şekil 7'de özetlenmiştir [74].



Şekil 7. Muhtemel OİH/DILI tedavi algoritması [74]

*: Geç OİH nüksünü kaçırmamak için uzun süreli takip önerilir. Örneğin, üç yıl boyunca 6 ayda bir.

2.1.9.4 Alternatif Tedaviler

İkinci basamak immünsupresif tedavi seçenekleri içerisinde MMF ve CNI (siklosporin veya takrolimus) bulunur.

Mikofenolat mofetil (MMF) : De novo purin sentezini bloke ederek etki gösterir. Tedaviye dirençli veya AZA'yı tolere edemeyen otoimmün hepatitli hastalarda kullanılmıştır. Çoğu çalışmada günde 2 gr bölünmüş doz verilmiştir. Gebelikte kontraendikedir [75].

Kalsinörin İnhibitörleri (CNI) : Kalsinörini seçici olarak inhibe ederek IL-2 ve diğer bazı sitokinler ile T lenfositlerin transkripsiyonu bozar. Kalsinörin inhibitörleri, solid organ transplantasyonunda immunsupresyonun sağlanması için uzun yıllardır kullanılmaktadır.

1)Siklosporin: Daha çok çocuklarda kullanımı denense de yetişkinlerde 19 hasta ile (9'u tedavi görmemiş) yapılmış bir çalışmada 6 aylık tedaviden sonra aminotransferazlarda ve histolojik aktivitede azalma olduğu saptanmıştır [76]. Hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, enfeksiyon ve malignite gibi yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlandırılabilir.

2)Takrolimus: Tedaviye yanıt vermeyen OİH tanılı 93 hasta ile yapılan bir çalışmada, takrolimus alan hastaların, MMF alanlara göre tedaviye yanıt verme oranı daha yüksek bulunmuştur (%34'e karşı %57 olmak üzere) [77]. Küçük vaka serilerinde, glukokortikoidlere dirençli hastalar dahil olmak üzere, otoimmün hepatit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [77-79].

Diğer tedaviler : Diğer tedaviler arasında siklofosfamid, metotreksat, infliximab ve rituksimab bulunur [80-82]. Ancak, bu ajanlardan kullanımı yaygın değildir.

2.1.10 Tedavi Sonrası İzlem ve Takip

AZA ve glukokortikoid tedavisi alan hastalar dört hafta boyunca haftalık karaciğer fonksiyon testleri, kan sayımı, açlık kan şekeri, immunglobulin seviyeleri ile izlenmelidir. Ardından 1-3 ayda bir izleme devam edilmesi önerilir.

Remisyona giren hastalar için tedavi sonlandırması düşünüldüğünde karaciğer biyopsisi alınması önerilir. Fakat 2 yıl boyunca tedaviye tam yanıt veren OİH hastalarında, karaciğer biyopsisine gerek kalmadan tedavinin kesilmesinin mümkün olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır [83]. İmmunsupresif tedavi kesilirse izlem öncelikle 1 yıl boyunca 6 ayda bir, sonrasında yıllık olmalıdır. Nüks oluşursa tedavi yeniden başlanmalıdır.

İdame tedavi alan hastalar ise 6 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri ve gama globulin seviyeleri ile izlenmelidir.

Tedavi endikasyonu olmayan hastalar 3-6 aylık aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri, immunglobulin seviyeleri ve 2 yılda bir karaciğer biyopsisi yapıp histolojik aktivite değerlendirilerek izlenmelidir. Aktif hastalığa ilerleme görülürse tedavi verilmesi gözden geçirilmelidir [74].

2.1.11 Prognoz

Tedavinin amacı, ilaçsız sürekli remisyon elde etmektir. Fakat yayınlanmış literatüre göre hastaların sadece %10-40'ında bunun mümkün olduğu görülmüştür [84].

Genel olarak orta-şiddetli OİH tanılı hastaların %90'ının, iki hafta içerisinde semptomlarda düzelme ve serum aminotransferazlarda azalma ile yanıt vermesi beklenir [70]. Remisyona ulaşanların %50-90'ı, ilacı bıraktıktan sonra 12 ay içerisinde nüks ettiği gözlenmiştir [70,85]. Tedavi ile nüks eden hastaların %80'inin tekrar remisyona ulaştığı görülmüştür. Tedavi başarısızlığı sadece hastaların %10'unda görülmektedir [10].

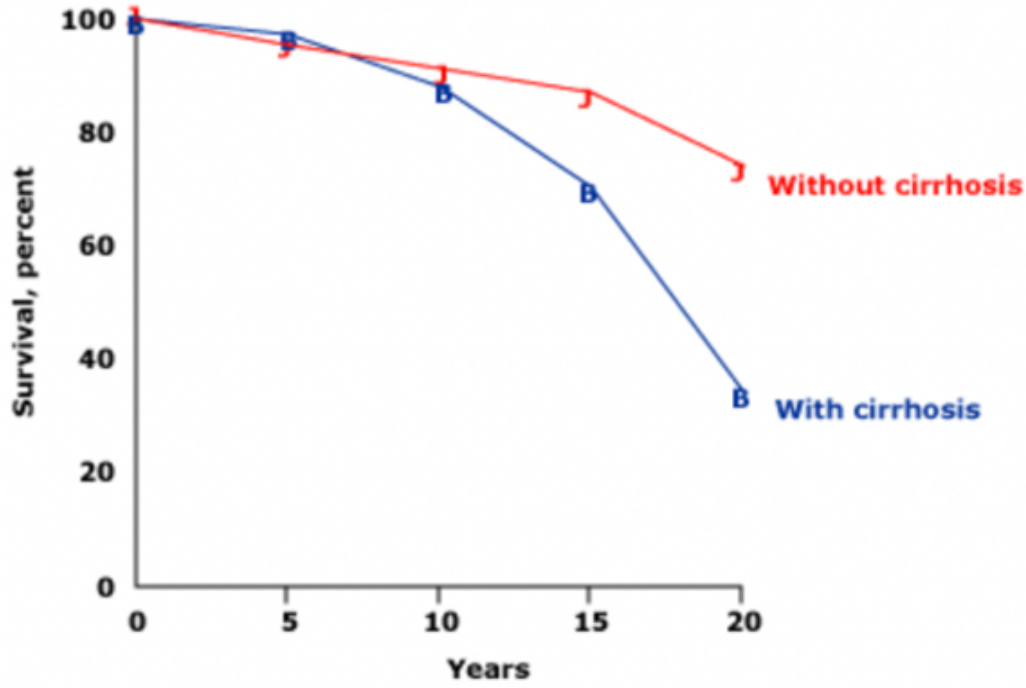
Erişkinlerin %30'unun tanı anında siroza sahip olduğu ve takip sırasında %30-50'sinde siroz geliştiği gözlenmiştir [86,87]. İlk tedaviden sonra remisyona giren hastalara kıyasla ataklarla giden hastaların siroz açısından daha yüksek riske sahip olduğu görülmüştür (%38'e karşı %4) [88].

Özellikle sirozu olan OİH tanılı hastalar, hepatosellüler karsinom için yüksek risk altındadır. Ortalama 8 yıllık izlemde, 6500'den fazla OİH tanılı hasta ile yapılan 25 çalışmanın meta-analizinde, hepatosellüler karsinom insidansı yıl başına 1000 kişide 3.1 saptanmıştır. Sirozu olan OİH tanılı hastalarda yapılan 16 çalışmada ise, hepatosellüler karsinom insidansı yıl başına 1000 kişide 10.1 saptanmıştır [87,89].

OİH'e bağlı akut karaciğer yetmezliği olan, dekompanse sirozlu ve hepatosellüler karsinomlu hastalarda karaciğer transplantasyonu gerekebilir. Sonuç olarak, otoimmün hepatitli hastaların %10-20'sinde karaciğer nakli gerektiği görülmüştür [70]. Karaciğer nakli yapılan hastaların %20-30'unda ise otoimmün hepatitin tekrarladığı gözlenmiştir [90-93].

Tedavi edilen hastalarda genel olarak prognoz iyidir, fakat tahmini mortalite oranı %1,6- 2,1'dir [94,95]. Tedavi edilmeyen semptomatik hastalarda yüksek mortalite oranları verilmiştir. Tedavi denemelerinin kontrol kollarındaki semptomatik hastaların, 5 yılda yaklaşık %50'lik ölüm oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir [64,96,97]. Tedavi alan OİH tanılı hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90'dır [98].

Tedavi edilen sirozlu hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı, sirozu olmayan hastalardakine benzer bulunmuştur, fakat Şekil 11'de de görüldüğü gibi 10-20 yıl sonra sağkalım sirozlularda daha düşük saptanmıştır [99].



Şekil 8. Siroz ve siroz olmayan OİH hastalarında yıllık sağkalım oranları [99]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği, Hepatoloji Polikliniği veritabanında OİH veya OİH+ PBK ve OİH+PSK örtüşme sendromu tanısı alan hastalar tarandı. Bu hastalar içinde yeterli bazal verisi olanlar, ölüm bilgilerine ulaşılabilen hastalar seçilerek 1995-2021 yılları arasında otoimmün hepatit tanısı almış olan 299 hasta dahil edilmiştir. Alkol kullanımı, viral hepatitler, konjenital karaciğer hastalıkları gibi başka bir kronik karaciğer hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.2. Çalışma Planı

Çalışmamız tek merkezli retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, tanı yaşı, tanıya yönelik tedavi, tedaviye başlama zamanları, eşlik eden otoimmün hastalıkları, tanı anındaki biyokimya verileri, tanıdan 3 yıl sonraki biyokimya verileri, otoimmün markerlar, karaciğer biyopsileri, ilaç kullanımı, ultrason bulguları, karaciğer nakli yapıp yapılmadığı, karaciğer nakli yapıldıysa tarihi, siroz gelişimi, tedavi sırasında gelişen komplikasyonları, tedaviye cevapları ve en son durumları kaydedildi. Bağımlı değişken yaşam süresi olarak belirlenmiştir.

3.3. Etik Kurul Onay Formu

Bu tez çalışması Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Kurulu'nun 29.07.2022 tarihinde yayımlanan 22-7T/3 kararnamesi ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Hastaların yaşı, cinsiyeti, baş vuru esnasındaki kan değerleri, ultrasonda yağlanma olup olmaması, başvuru esnasında veya takipte siroz gelişmiş olması, başvuru esnasındaki otoantikör pozitiflikleri, varsa biyopsi tanıları, ilaca bağlı olup olmadıkları, eşlik eden otoimmün hastalıkları ve başlıca sistemik hastalıkları, tedavilerinin kesilip kesilememesi, steroid kesilip kesilememesi, steroid devam zorunluluğu, hastalığın seyir şekli (sürekli remisyonda kalabilme, ataklarla seyretme veya remisyona girmeme) verilerinin yaşam süresi ve 10 yıllık yaşam süreleri ile ilişkisi araştırıldı. Hastaların ölmeleri veya nakil olmaları sonlanma noktaları olarak kabul edildi. Ölüm bildirim sisteminde sağ olarak görünen hastalar analiz yapıldığı tarihte sağ olarak kabul edildiler ve yaşam süreleri de analiz tarihine kadar hesaplandı. Üçüncü yılda kan değerleri olan hastaların verileri hem başlangıç, hem üçüncü yıl verileri ile analizler tekrarlandı. Yaşam süresi ile ilişki Cox regresyon analizi ile yapıldı, ilişkili bulunan parametreler çoklu regresyon analizine konu.

Yaşam süresiyle ilişkili kesin bir öngörü oluşturabilmek için hastaların 10 yıllık yaşam süresi ile ilişkili parametreler lojistik regresyon analizi ile araştırıldı.

İstatistiksel analizler için IBM-SPSS Statistics, Version 22, ve MedCalc® Statistical Software version 20.110 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 299 otoimmün hepatit hastası incelendi. Bunların 80'inde (%26'sında) PBK, 8'inde (%2'sinde) PSK eşlik etmekteydi.

Hastaların 250'si (%83,6) kadın, 49'u (%16,4) erkek olup, kadın erkek oranı 5.1 olarak saptandı. Yaş ortalaması 46.0 ± 14.2 yıl olarak bulundu.

Tablo 2. Hastaların tanı gruplarına göre yaşları ve cinsiyetleri

	Genel	OİH	OİH+PBK	OİH+PSK	p
Sayı	299	211	80	8	
Kadın	250 (%83,6)	175 (%82,9)	71 (%88,8)	4 (%50)	0.0165
Yaş	46.0 ± 14.2	45.1 ± 14.8	48.4 ± 12.9	46.9 ± 12.9	0.181

Hastaların 65'inde 1 otoimmün hastalık, 9'unda 2 otoimmün hastalık, 1'inde ise 3 farklı otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. Eşlik eden otoimmün hastalıkları Tablo 3.'de detaylandırılmıştır.

Tablo 3. Hastaların eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları

Diğer otoimmün hastalık	Sayı	Yüzde
Tiroid H	27	%9
Romatoid Artrit	9	%3
Sjögren Sendromu	15	%5
Diğerleri	14	%4,7
Tiroid H ve RA	5	%1,7
Tiroid H ve Sjögren S	3	%1
RA ve Sjögren S	1	%0,3
Tiroid H, Sjögren S ve RA	1	%0,3

Tablo 4. Farklı tanı gruplarında major otoantikörlerin titrelerinin dağılımı

	OİH	OİH+PBK	OİH+PSK	Toplam	Yüzdesi (%)
ANA Titresi					
Negatif/ <1/80	39	5	1	45	15,3
1/80	52	6	1	59	20,1
>1/80	117	67	6	190	64,6
Toplam	208	78	8	294	p=0.0002
ASMA Titresi					
Negatif/ <1/80	172	68	5	245	86,5
1/80	7	4	1	12	4,2
>1/80	21	4	1	26	9,2
Toplam	200	76	7	283	p=0,109
AMA Titresi					
Negatif/ <1/80	168	27	7	202	69,4
1/80	14	14	0	28	9,6
>1/80	24	37	0	61	21
Toplam	206	78	7	291	p<0.0001

27 hastanın ilaçla indüklenmiş OİH olduğu kabul edildi.

Tablo 5. Otoimmüniteyi indüklediği kabul edilen ilaçlar

İlaçlar	Sayı (Yüzdesi)
NSAİİ	11 (%40,7)
Ornidazol	7 (%25,9)
Statin	2 (%7,4)
Karabaş otu	2 (%7,4)
Malathion	1 (%3,7)
INH	1 (%3,7)
Penisilin	1 (%3,7)
Vareniklin	1 (%3,7)
Sülfasalazin	1 (%3,7)
Total	27 (%100)

293 hastanın USG bulgularına ulaşıldı, karaciğer yağlanma dereceleri incelendiğinde; 44'ünde (%15) 1. dereceden, 9'unda (%3) 2. dereceden, 2'sinde (%0,7) 3. Dereceden yağlanma olduğu görüldü. 2 hastanın yağlanma derecesi USG de belirtilmemiştir.

Hastaların 45'inde (%15,2) Anti-Hbs pozitifliği ile Hepatit B virüsüne karşı aşı, 51'i (%17,2) Anti-Hbs ve Anti-Hbc IgG pozitifliği ile geçirilmiş Hepatit B, 201'inde (%67,7) ise negatif viral seroloji saptandı.

Tablo 6. Hastaların biyopsi tanıları

Tanı	Sayı	Yüzdesi
OİH	154	53,3
OİH+PBK	85	29,4
OİH sirozu	16	5,5
OİH+NASH	13	4,5
Akut hepatit	9	3,1
Kronik hepatit-Tanımlanmamış	6	2,1
OİH/Toksik Hepatit	4	1,4
Granülomatöz Hepatit	1	0,3
Kronik zeminde akut alevlenme	1	0,3
Total	289	100

Hastaların 18'i (%6,0) tanı anında, 25'i (%8,4) takip sırasında siroz tanısı almıştır. Takip sırasında hastaların 34'ü (%11,4) ölmüş, 4'ü (%1,4) nakil olmuştur.

Klinik seyir:

211 hasta (%70,6) sürekli remisyonda, 73 (%24,4) zaman zaman ataklarla seyretti. 12'si (%4,0) hiç remisyona girmedi, 3'ü hakkında yeterli veri bulunamadı.

Tedavi cevabı:

- Steroid tamamen kesilemeyen: 119 (%39,8)
- İmmün supresif ilaçları tamamen kesilebilen: 55 (%18,4)
- Sadece UDCA ile izlenen: 64 (%21,4)

Tablo 7. Tanı anında ve 3 yıllık izlem sonunda hastaların laboratuvar değerleri

	Hasta sayısı	Min	Mak	Median	Ort	SD	Referans
Yaş	299	16	98	47	46,03	14,18	
Tanıda AST (U/L)	298	21	3367	225	459	501	<31
3. yıl AST (U/L)	255	9	277	23	29	25	<31
Tanıda ALT (U/L)	299	13	2641	254	444	475	<34
3. yıl ALT (U/L)	257	5	253	18	26	31	<34
Tanıda ALP (U/L)	295	47	3430	184	295	382	35-104
3. yıl ALP (U/L)	250	30	1753	87	124	141	35-104
Tanıda GGT (U/L)	289	7	1873	134	216	254	<38
3. yıl GGT (U/L)	248	3	502	21	46	69	<38
Tanıda T.Bil (mg/dl)	288	0,20	37,81	1,55	6,03	7,87	0,1-1
3.yıl T.Bil (mg/dl)	240	0,10	5,03	0,53	0,66	0,51	0,1-1
Tanıda D.Bil (mg/dl)	254	0,05	36,79	1,63	5,00	6,66	<0,25
3. yıl D. Bil (mg/dl)	223	0,00	3,90	0,20	0,28	0,36	<0,25
Tanıda T. Protein (g/dl)	285	4,80	11,30	8,00	7,92	1,06	64-83
3. yıl T. Protein (g/dl)	241	5,30	10,00	7,60	7,62	0,63	64-83
Tanıda Alb (g/dl)	285	1,70	5,40	4,00	3,90	0,63	35-52
3. yıl Alb (g/dl)	250	2,90	5,30	4,50	4,42	0,42	35-52
Tanıda IgG (mg/dl)	182	800	5780	1872	2097	898	7670-15900
3. yıl IgG (mg/dl)	141	582	3390	1370	1449	431	7670-15900
Tanıda Hb (g/dl)	292	6,50	17,20	12,60	12,52	1,79	11,7-15,5
3. yıl Hb (g/dl)	257	6,10	17,60	12,80	12,75	1,75	11,7-15,5
Tanıda WBC (1/ μ L)	292	2300	23900	6405	6820	2696	4500-11000
3. yıl WBC (1/ μ L)	257	1590	13310	6030	6348	1961	4500-1100
Tanıda ANS (1/ μ L)	256	840	20600	3530	3977	2255	2020-7460
3. yıl ANS (1/ μ L)	227	580	9210	3500	3744	1423	2020-7460
Tanıda Lenfosit (1/ μ L)	256	440	5500	1880	1983	796	1010-3380
3. yıl Lenfosit (1/ μ L)	228	170	4410	1800	1832	729	1010-3380
Tanıda PLT (1/ μ L)	292	39000	3450000	231000	271613	289209	150000-450000
3.yıl PLT (1/ μ L)	257	20000	602000	248000	247689	90547	150000-450000
Tanıda AKŞ (mg/dl)	260	45	315	92	99	29,6	60-140
3. yıl AKŞ (mg/dl)	224	69	333	95	102	29,8	60-140
Tanıda Kolesterol (mg/dl)	178	79	735	192	207	89,4	<200
3.yıl Kolesterol (mg/dl)	181	105	383	203	205	46,4	<200
Tanıda TG (mg/dl)	176	38	459	111	134	69,4	<150
3.yıl TG (mg/dl)	181	36	373	108	120	55,4	<150
Tanıda LDL (mg/dl)	139	21	619	114	131	68,8	135-225
3. yıl LDL (mg/dl)	166	33	250	123	123	40,3	135-225
Tanıda HDL (mg/dl)	144	3	153	48	49	28,2	>50
3.yıl HDL (mg/dl)	166	26	125	56	59	18,1	>50
Tanıda Üre (mg/dl)	230	6,0	116,0	23,0	25,2	11,7	10-50
3.yıl Üre (mg/dl)	195	9,0	97,0	26,0	28,8	11,0	10-50
Tanıda Kreatinin (mg/dl)	269	0,30	1,93	0,73	0,76	0,22	0,6-1,1
3.yıl Kreatinin (mg/dl)	235	0,40	55,00	0,73	0,99	3,54	0,6-1,1
Tanıda Na (mEq/L)	210	124	148	138,5	138	3,68	136-145
3.yıl Na (mEq/L)	193	129	147	140,0	140	2,94	136-145
Tanıda PZ (sn)	262	9,70	31,30	13,00	14,11	3,28	10,9-14,5
3.yıl PZ (sn)	189	9,80	25,90	11,6	11,87	0,29	10,9-14,5
Tanıda INR	250	0,80	2,70	1,1	1,19	1,63	0,9-1,2
3.yıl INR	186	0,80	10,80	1	1,08	0,94	0,9-1,2
TSH (mU/L)	156	0,01	27	2,22	3,74	4,10	0,27-4,2

Tedavi ve takibi yapılan hastaların ortalama takip süresi 7,8 yıldır. Laboratuvar verilerine bakarak tanı anındaki AST, ALT, Total ve direkt bilirubin, IgG seviyelerinin yüksek olduğunu saptadık. Bu durum hastalarımızın çoğunun tanı anında akut hepatit kliniği ile başvurması ile ilişkilendirilmiştir.

Otoimmün hepatit ve OİH + PBK birlikteliği olan hastaların özellikleri ve farkları ayrıca değerlendirildi.

Tablo 8. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastaların cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		
Tanılar	Erkek	Kadın	
OİH	36	175	211 (72,5%)
OİH + PBK	9	71	80 (27,5%)
	45 (15,5%)	246 (84,5%)	291

OİH ve OİH+PBK hastalarında kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü fakat aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0,2217).

Tablo 9. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda siroz varlığı

	Siroz		
Tanılar	Yok	Var	
OİH	184	27	211 (72,5%)
OİH + PBK	66	14	80 (27,5%)
	250 (85,9%)	41 (14,1%)	291

OİH hastalarında tanı anında siroz varlığı OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalara göre daha fazla saptanmış, fakat anlamlı bulunmamıştır (p=0,3040).

Tablo 10. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda otoantikor titreleri

	ANA				
Tanımlar	Negatif	<80	80	>80	
OİH	34	5	52	117	208 (72,7%)
OİH + PBK	5	0	6	67	78 (27,3%)
	39 (13,6%)	5 (1,7%)	58 (20,3%)	184 (64,3%)	286

	AMA			
Tanımlar	Negatif	<80	>=80	
OİH	168	14	24	206 (72,5%)
OİH + PBK	27	14	37	78 (27,5%)
	195 (68,7%)	28 (9,9%)	61 (21,5%)	284

	ASMA				
Tanımlar	Negatif	<80	80	>80	
OİH	153	19	7	21	200 (72,5%)
OİH + PBK	65	3	4	4	76 (27,5%)
	218 (79,0%)	22 (8,0%)	11 (4,0%)	25 (9,1%)	276

OİH ve OİH+PBK hastaları otoantikör titreleri ile kıyaslandığında; ANA pozitifliğinin OİH hastalarında, AMA pozitifliğinin ise OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$, $p<0,0001$). ASMA pozitifliği ise OİH hastalarında daha fazla olmasına karşın bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,1874$).

Tablo 11. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda USG’de yağlanma varlığı

	Ultrasonda yağlanma		
Tanılar	Yok	Var	Toplam
OİH	161	48	209 (72,3%)
OİH + PBK	68	12	80 (27,7%)
	229 (79,2%)	60 (20,8%)	289

OİH hastalarında OİH+PBK birlikteliği olan hastalara kıyasla USG’de karaciğer yağlanmasının fazla olduğu gözlenmiş fakat bu farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,1359$).

Tablo 12. OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda tanı anındaki laboratuvar değerleri

Değişken	Tanılar	Hasta sayısı	Mean	Median	SD	Minimum	Maksimum	p
YAŞ	OİH	211	45,13	46,00	14,81	16,00	98,00	0,0682
	OİH+PBK	80	48,35	50,00	12,38	18,00	76,00	
AST tanıda	OİH	210	565	406	530	25	3367	<0,0001
	OİH+PBK	80	202	108	295	21	1596	
AST 3.Yıl	OİH	179	28	21	27	11	277	0,0039
	OİH+PBK	69	31	26	23	9	159	
ALT tanıda	OİH	211	535	380	491	19	2641	<0,0001
	OİH+PBK	80	231	112	367	13	2365	
ALT 3.Yıl	OİH	181	26	16	33	6	253	0,0046
	OİH+PBK	69	28	21	23	5	134	
ALP tanıda	OİH	207	211	162	197	47	1785	<0,0001
	OİH+PBK	80	501	262	611	70	3430	

Değişken	Tanılar	Hasta sayısı	Mean	Median	SD	Minimum	Maksimum	p
ALP 3.Yıl	OİH	174	98	79	71	30	665	<0,0001
	OİH+PBK	69	190	126	231	47	1753	
GGT tanıda	OİH	202	156	101	163	7	1306	<0,0001
	OİH+PBK	79	352	218	363	22	1873	
GGT 3.Yıl	OİH	175	34	19	55	3	502	<0,0001
	OİH+PBK	66	74	35	90	5	451	
T.BİL tanıda	OİH	204	7,42	3,71	8,38	0,20	37,81	<0,0001
	OİH+PBK	76	2,27	1,02	3,78	0,20	25,93	
T.BİL 3.Yıl	OİH	168	0,61	0,50	0,37	0,10	2,51	0,2476
	OİH+PBK	65	0,78	0,56	0,78	0,21	5,03	
D.BİL tanıda	OİH	185	6,12	3,26	7,07	0,05	36,79	<0,0001
	OİH+PBK	62	1,69	0,45	3,44	0,07	22,40	
D.BİL 3.Yıl	OİH	160	0,24	0,20	0,18	0,03	1,41	0,3547
	OİH+PBK	57	0,37	0,21	0,63	0,00	3,90	
T.PROTEİN tanıda	OİH	200	7,73	7,70	1,10	4,80	11,30	<0,0001
	OİH+PBK	77	8,39	8,40	0,77	6,00	10,50	
T.PROTEİN 3.Yıl	OİH	169	7,59	7,60	0,63	5,30	10,00	0,1356
	OİH+PBK	65	7,70	7,80	0,65	6,20	9,60	
ALBUMİN tanıda	OİH	200	3,79	3,85	0,66	1,70	5,40	<0,0001
	OİH+PBK	77	4,20	4,30	0,43	3,10	5,00	
ALBUMİN 3.Yıl	OİH	176	4,44	4,50	0,40	3,20	5,30	0,2729
	OİH+PBK	67	4,36	4,40	0,45	2,90	5,10	
IgG tanıda	OİH	133	2078	1874	880	800	5780	0,7899
	OİH+PBK	44	2051	1828	862	811	4410	
IgG 3.Yıl	OİH	105	1441	1350	440	582	3390	0,3162
	OİH+PBK	32	1490	1378	413	619	2600	
AKŞ tanıda	OİH	184	99	92	32	45	315	0,4340
	OİH+PBK	69	100	92	26	68	217	
AKŞ 3.Yıl	OİH	157	100	95	24	71	246	0,7856
	OİH+PBK	60	107	95	42	69	333	
T.KOLESTEROL tanıda	OİH	121	187	182	58	79	409	0,0004
	OİH+PBK	54	250	222	127	87	735	
T.KOLESTEROL 3.Yıl	OİH	129	200	200	42	105	347	0,0623
	OİH+PBK	47	218	207	55	122	383	
TG tanıda	OİH	120	131	110	63	38	334	0,7531
	OİH+PBK	53	141	111	84	56	459	
TG 3.Yıl	OİH	130	116	107	49	36	305	0,2037
	OİH+PBK	46	135	110	71	44	373	
LDL tanıda	OİH	92	118	107	48	21	324	0,0291
	OİH+PBK	44	155	128	96	44	619	
LDL 3.Yıl	OİH	119	120	118	38	33	249	0,1254
	OİH+PBK	42	133	135	46	54	250	
HDL tanıda	OİH	96	46	46	28	3	117	

Değişken	Tanılar	Hasta sayısı	Mean	Median	SD	Minimum	Maksimum	p
	OİH+PBK	45	55	51	29	5	153	0,1378
HDL 3.Yıl	OİH	119	58	56	18	26	125	0,8338
	OİH+PBK	42	59	52	18	30	99	
ÜRE tanıda	OİH	167	23,8	22,0	10,5	6,0	81,0	0,0008
	OİH+PBK	58	28,9	28,0	14,2	12,0	116,0	
ÜRE 3.Yıl	OİH	141	27,7	25,0	11,4	9,0	97,0	0,0133
	OİH+PBK	50	31,0	32,0	9,4	16,0	52,0	
KRE tanıda	OİH	190	0,75	0,71	0,21	0,30	1,93	0,3961
	OİH+PBK	72	0,76	0,76	0,21	0,34	1,59	
KRE 3.Yıl	OİH	166	1,09	0,73	4,21	0,40	55,00	0,6697
	OİH+PBK	62	0,76	0,73	0,19	0,41	1,17	
Na tanıda	OİH	156	138	138	4	124	145	0,0733
	OİH+PBK	49	139	139	4	129	148	
Na 3.Yıl	OİH	135	140	140	3	129	147	0,2646
	OİH+PBK	54	140	140	3	134	146	
HB tanıda	OİH	206	12,61	12,70	1,84	7,20	17,20	0,1554
	OİH+PBK	78	12,30	12,50	1,65	6,50	16,10	
HB 3.Yıl	OİH	181	12,86	12,90	1,70	7,90	17,60	0,0950
	OİH+PBK	69	12,44	12,70	1,75	6,10	15,90	
WBC tanıda	OİH	206	6726	6275	2660	2300	23900	0,1293
	OİH+PBK	78	7138	6795	2851	3150	21710	
WBC 3.Yıl	OİH	181	6328	5930	1934	2340	13310	0,2903
	OİH+PBK	69	6498	6370	2067	1590	12130	
ANS tanıda	OİH	182	3906	3525	2174	840	20600	0,5824
	OİH+PBK	66	4203	3475	2541	1480	16690	
ANS 3.Yıl	OİH	159	3751	3360	1461	580	9210	0,5637
	OİH+PBK	61	3767	3720	1385	1060	8380	
Lenfosit tanıda	OİH	182	1946	1835	819	440	5500	0,0547
	OİH+PBK	66	2124	2005	749	810	4310	
Lenfosit 3.Yıl	OİH	160	1806	1780	687	490	4410	0,1779
	OİH+PBK	61	1943	1860	836	170	3930	
PLT tanıda	OİH	206	253,5	226,5	235,7	39,0	3240,0	0,0407
	OİH+PBK	78	320,8	238,0	404,8	114,0	3450,0	
PLT 3. Yıl	OİH	181	246,1	248,0	83,7	48,0	602,0	0,6804
	OİH+PBK	69	254,2	244,0	107,8	20,0	545,0	
PZ tanıda	OİH	185	14,85	14,00	3,46	10,30	31,30	<0,0001
	OİH+PBK	69	12,23	12,20	1,43	9,70	17,10	
INR tanıda	OİH	177	1,25	1,20	0,30	0,85	2,70	<0,0001
	OİH+PBK	65	1,02	1,00	0,13	0,80	1,50	
PZ 3.Yıl	OİH	130	11,93	11,65	1,68	10,00	25,90	0,2612
	OİH+PBK	52	11,69	11,45	1,32	9,80	16,50	
INR 3.Yıl	OİH	129	1,13	1,00	1,12	0,80	10,80	0,0427
	OİH+PBK	50	0,97	0,92	0,11	0,80	1,30	

Değişken	Tanımlar	Hasta sayısı	Mean	Median	SD	Minimum	Maksimum	p
TSH	OİH	111	3,81	2,40	4,27	0,01	27,00	0,7106
	OİH+PBK	40	3,69	2,04	3,89	0,02	15,00	
Yaşam süresi (yıl)	OİH	211	11,66	11,40	5,55	1,56	26,11	0,0235
	OİH+PBK	80	9,95	9,43	5,92	0,33	26,66	

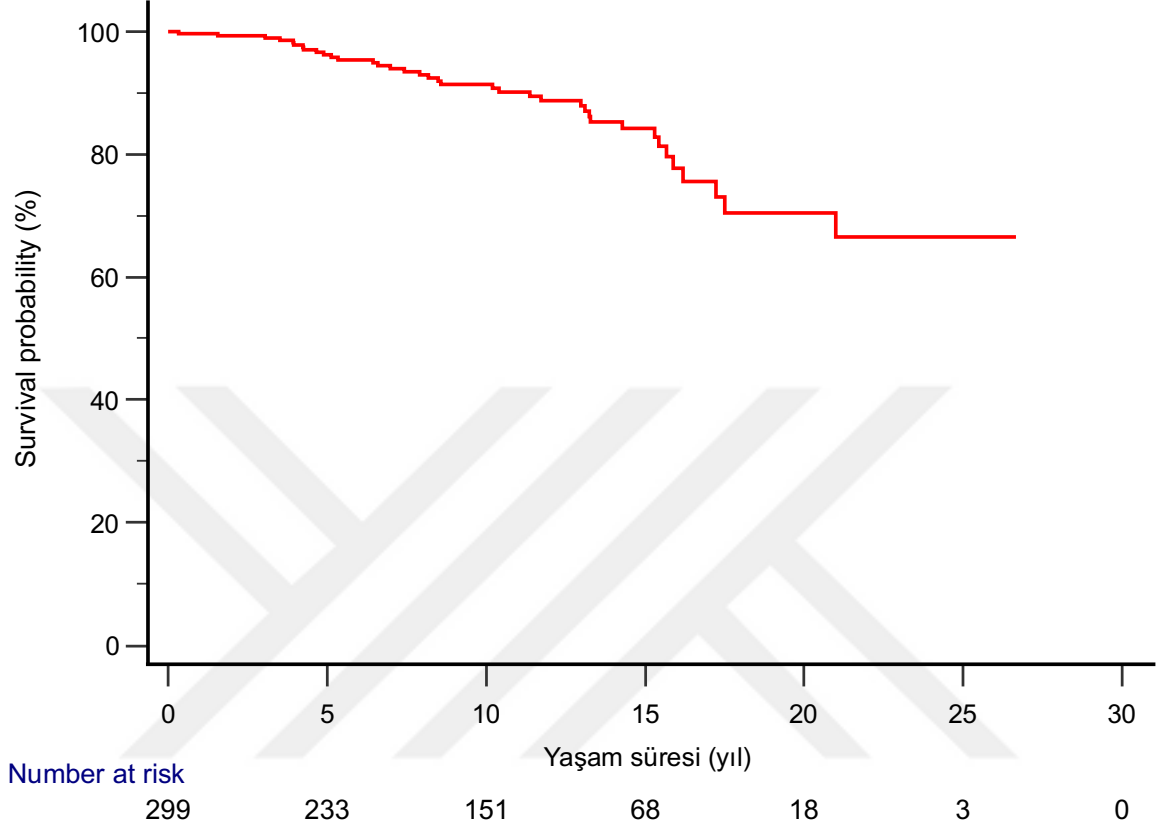
OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalar laboratuvar verileri ile değerlendirildiğinde AST, ALT yüksekliğinin OİH hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0,0001$) ; ALP, GGT nin OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$).

Tablo 13. OİH ve OİH+PBK hastalarında klinik seyir

	Klinik Seyir			
Tanımlar	Remisyona girmeyen	Remisyonda izlenen	Ataklarla seyreden	
OİH	6	145	59	210 (72,9%)
OİH + PBC	6	60	12	78 (27,1%)
	12 (4,2%)	205 (71,2%)	71 (24,7%)	288
	P = 0,0246			

	Steroid kullanımı		
Tanımlar	Steroidsiz izlenen	Steroidsiz olamayan	
OİH	127	84	211 (72,8%)
OİH + PBC	47	32	79 (27,2%)
	174 (60,0%)	116 (40,0%)	290
	P = 0,9144		

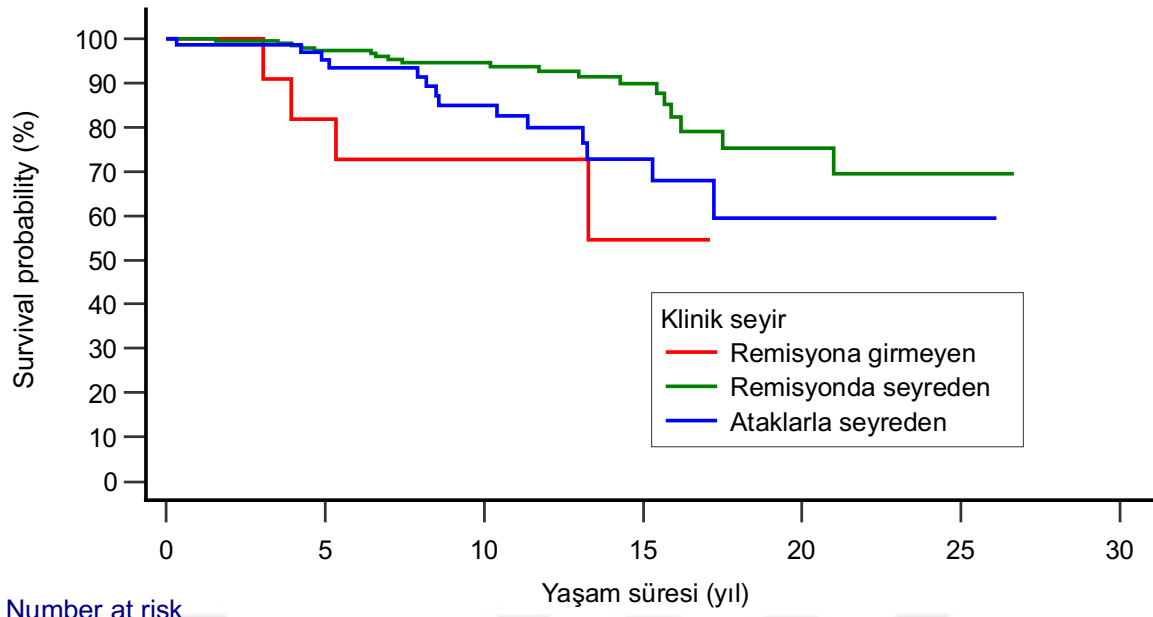
Ortalama yaşam süresi 22,189 (%95 CI: 20,839-23,539) yıl olarak bulundu. Yıllar arasında sağ kalıma bakacak olursak 1 yıllık sağ kalım oranı %99,66, 5 yıllık sağ kalım oranı %96,23, 10 yıllık sağ kalım oranı %91,39, 20 yıllık sağ kalım oranı %70,75 olarak bulundu. Şekil 12. de sağ kalımın Kaplan-Meier eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 9. OİH hastalarının ortalama yaşam süreleri

Hasta oranı	Yaşam süresi	SE
90%	11,373	1,71
85%	14,282	1,452
80%	15,671	1,218
75%	17,227	1,898
70%	20,995	

Hastaların %75'inin 17,227±1,898 sene yaşamış olduğunu görmekteyiz.



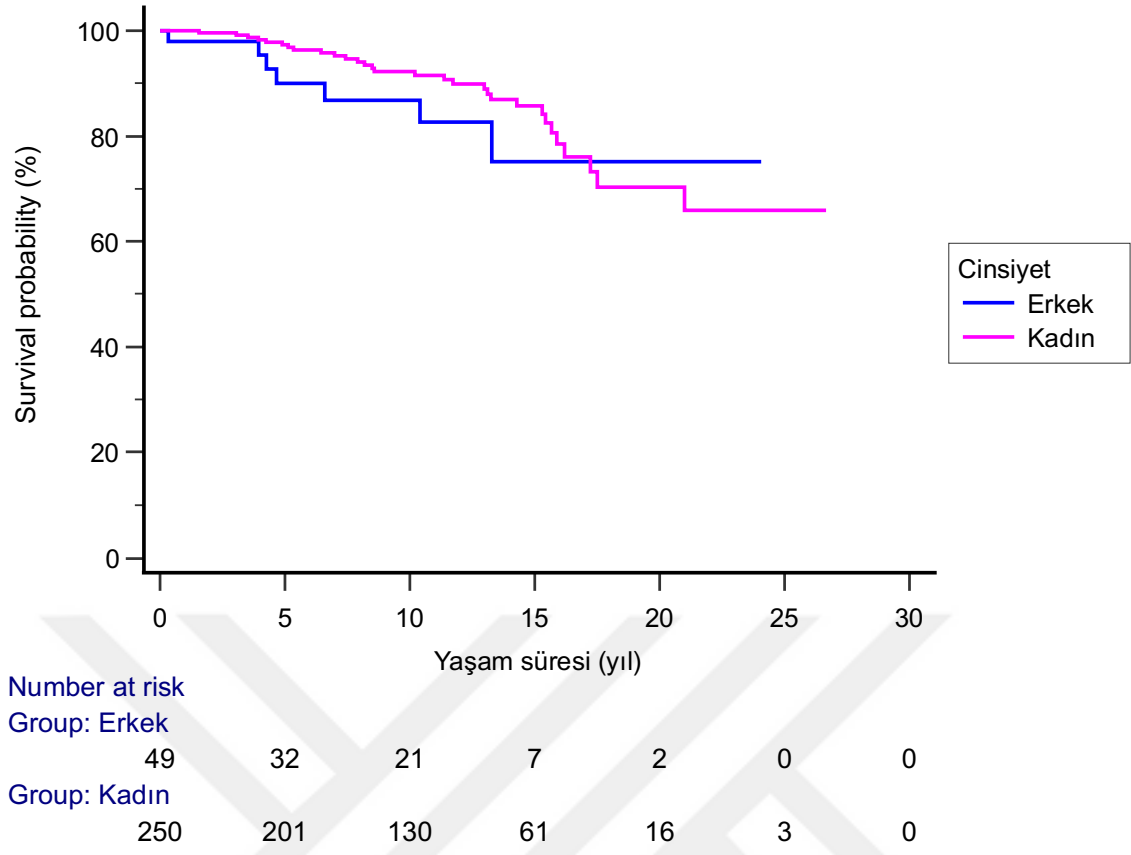
Number at risk						
Group: Remisyona girmeyen	12	9	4	3	0	0
Group: Remisyonda seyreden	211	166	107	49	13	2
Group: Ataklarla seyreden	73	55	37	15	5	1

Şekil 10. Farklı klinik seyirlerdeki hastaların yaşam süreleri

Beklenildiği gibi sürekli remisyonda seyredenlerin yaşam süreleri remisyona girmeyen ve ataklarla seyredenlerden daha uzundur ($p=0,0027$).

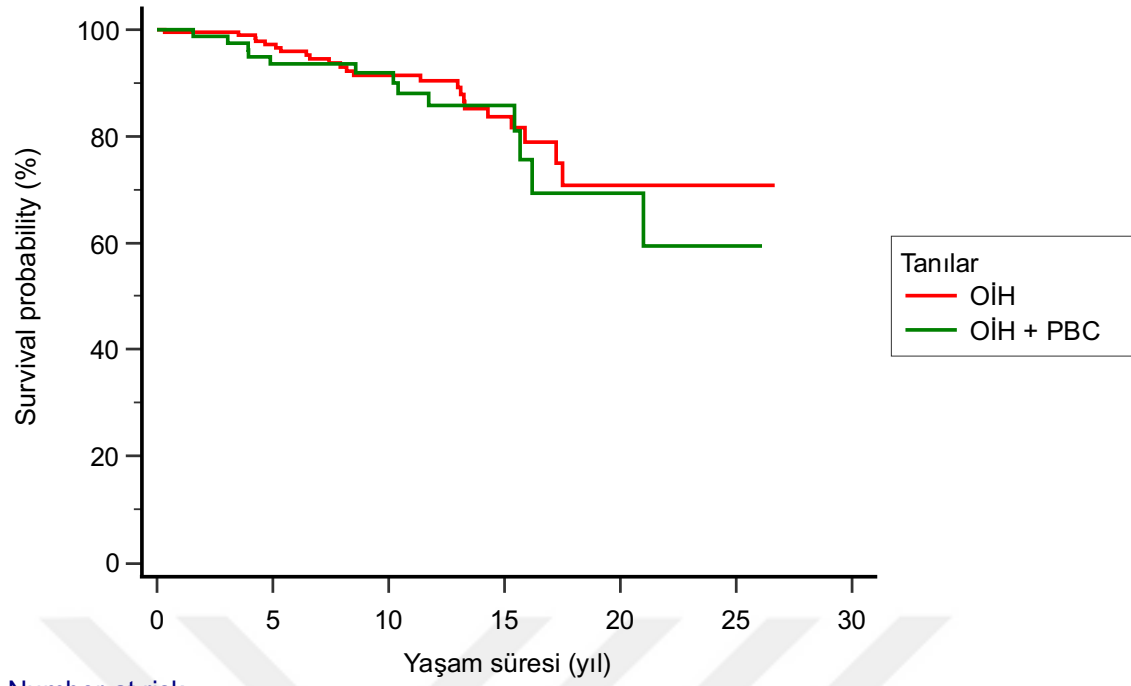
Tablo 14. Klinik seyre göre hastaların %75'inin yaşam süreleri

	Yaşam süresi	Std. Error
Remisyonda seyreden	20,995	3,283
Ataklarla seyreden	13,244	2,395
Remisyona girmeyen	5,342	4,601
Genel	17,227	1,898



Şekil 11. Cinsiyete göre yaşam süresi (p=0.2544)

Kadınlar ve erkekler arasında yaşam süresi bakımından fark saptanmamıştır.



Number at risk
Group: OİH

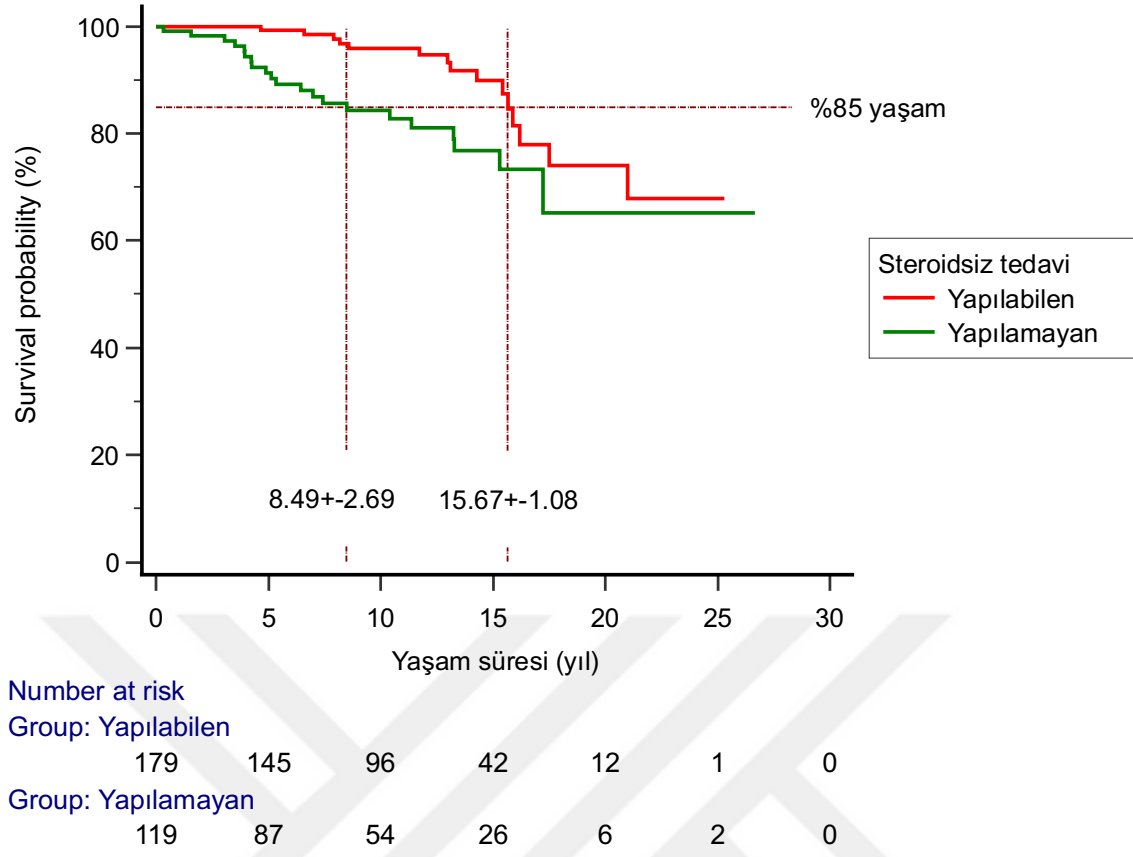
211 155 99 48 11 2 0

Group: OİH + PBC

80 71 50 20 7 1 0

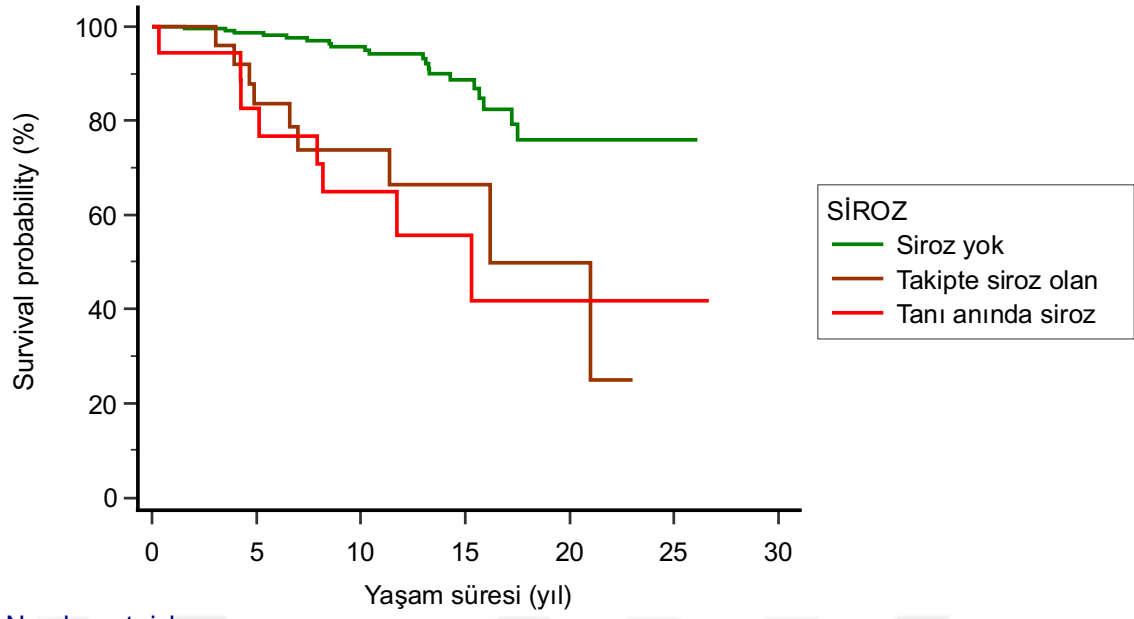
Şekil 12. OİH ve OİH+PBC birlikteliği olan hastaların yaşam süreleri

OİH ve OİH+PBC birlikteliği olan hastaların yaşam süreleri farklı bulunmamıştır (p=0,5528).



Şekil 13. Steroid tamamen kesilip kesilememe durumuna göre yaşam süreleri (p=0.0080)

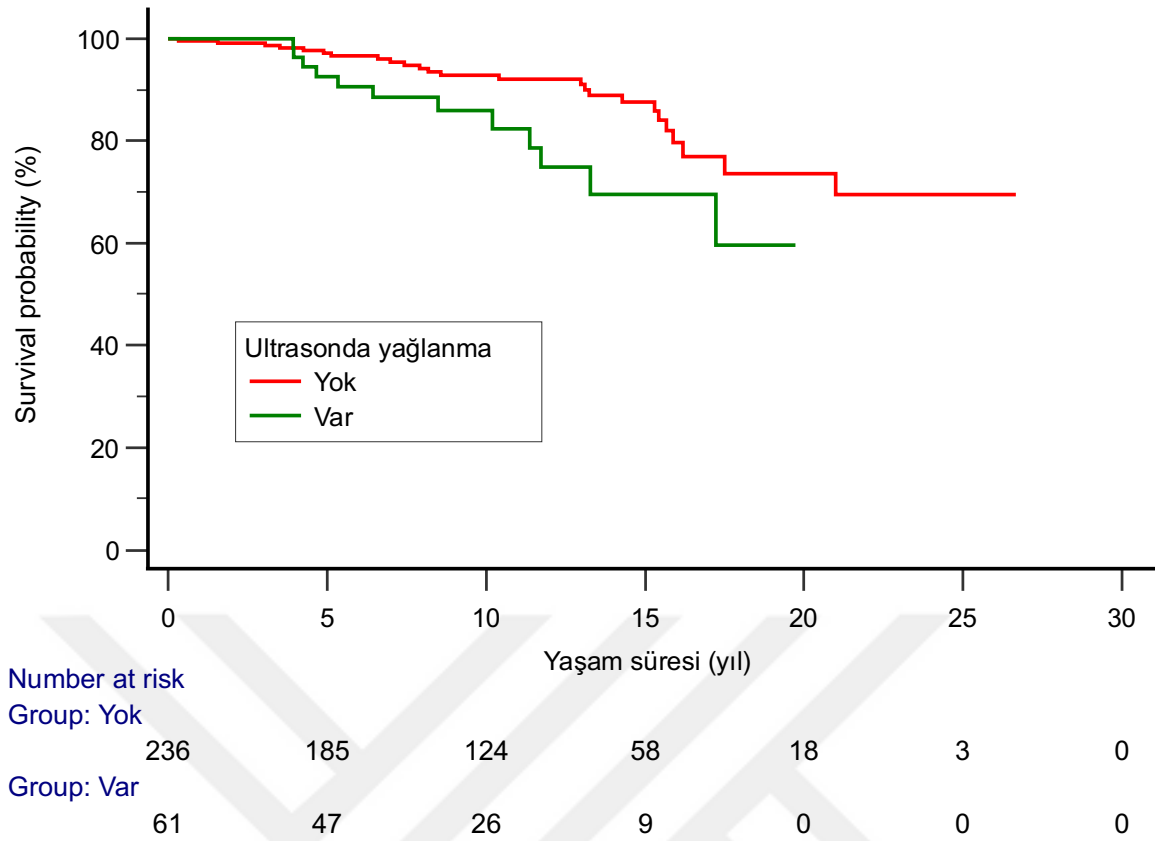
Steroid kesilebilenlerin %85'i 15,6±1,1 yıl, Steroidsiz tedavi yapılamayanların %85'i 8,49±2,69 yıl yaşamıştır.



Number at risk							
Group: Siroz yok	256	199	130	57	15	2	0
Group: Takipte siroz olan	25	20	12	6	2	0	0
Group: Tanı anında siroz	18	14	9	5	1	1	0

Şekil 14. Siroz olma durumuna göre yaşam süresi ($p < 0,0001$)

Tanı anında siroz olmayanların tanıda ve takipte siroz olan hastalara göre yaşam süreleri anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Tanıda veya takipte siroz olanların yaşam süreleri birbirinden farklı değildir.



Şekil 15. Ultrasonda yağlanma varlığı ile yaşam süresi ilişkisi (p=0,0215)

USG de karaciğer yağlanması saptananların yaşam süresinin belirgin ve anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır.

Hastaların 10 yıllık yaşam süreleri ile ilişkili parametreler

Genellikle hastaların başvuru esnasındaki değerleriyle prognoz hakkında fikir edinebilmek istenir. Nitekim önce hastaların sadece başvuru değerleriyle analiz yapılmıştır. Ancak OİH’de tedavi cevabı da prognozu çok belirleyicidir.

Tanı anındaki değerler ile 10 yıllık yaşam süresi arasındaki ilişki, lojistik regresyon analizleri ile Tablo 13’te gösterilmiştir. Tek değişkenli analizlerde tanı anındaki yaş, albümin, total protein, HDL ve siroz varlığı gibi bağımsız değişkenler ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Anlamlı saptanan parametreler çok değişkenli regresyon analizine alınmış ve çok değişkenli analizde de anlamlı bulunan parametreler ile prognostik indeks geliştirilmiştir. Bunlar tanıdaki yaş, albümin ve siroz varlığıdır.

Tablo 15. Tanı anındaki değerler ile 10 yıllık ölüm oranını ön görebilme analizi

Variable	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Yaş	1,0421	1,0074-1,0779	0,0169	1,042	1,0036-1,0819	0,0319
Tanıda albümin	0,286	0,1410-0,5804	0,0005	0,3535	0,1617-0,7732	0,0092
Tanıda total protein	0,6194	0,3958-0,9692	0,036	-	-	-
Tanıda HDL	0,9712	0,9449-0,9981	0,036	-	-	-
Siroz varlığı	12	4,5517-31,6365	<0,0001	11,1263	3,8668-32,0150	<0,0001

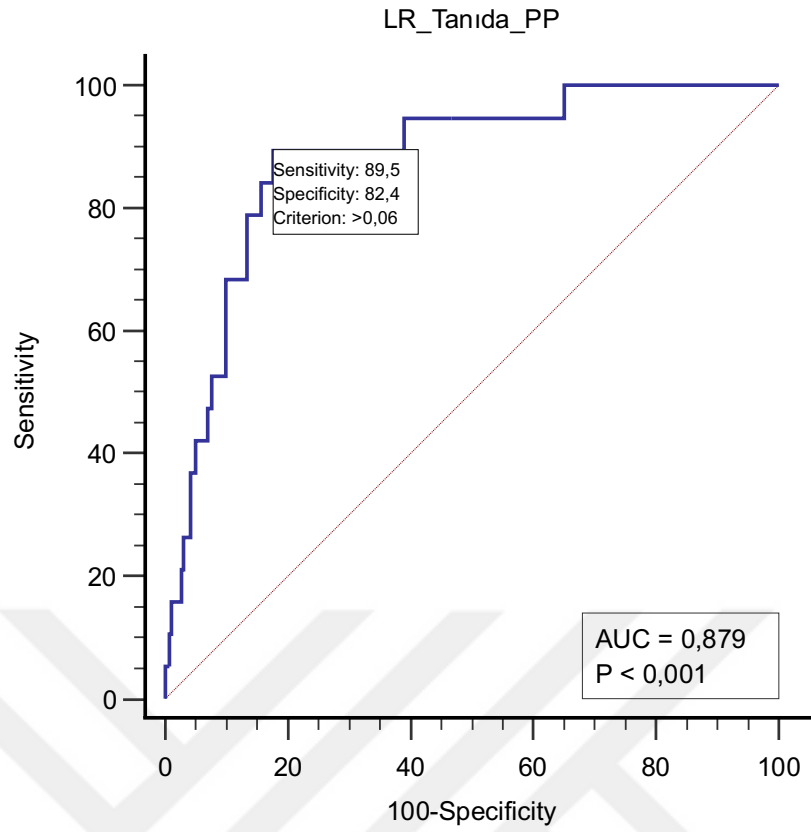
Bu analize göre geliştirilen prediktif skor aşağıdaki gibidir.

$R = -1,6852 + (-1,03977 \times \text{Alb}) + (0,041138 \times \text{Yaş}) + 2,40931$ (siroz varsa)

$$\text{Predicted probability} = \frac{1}{1 + e^{-R}}$$

$$\text{Predicted probability} = \frac{1}{1 + e^{-(-1,6852 + (-1,03977 \times \text{Alb}) + (0,041138 \times \text{Yaş}) + 2,40931 \text{ (siroz varsa)})}}$$

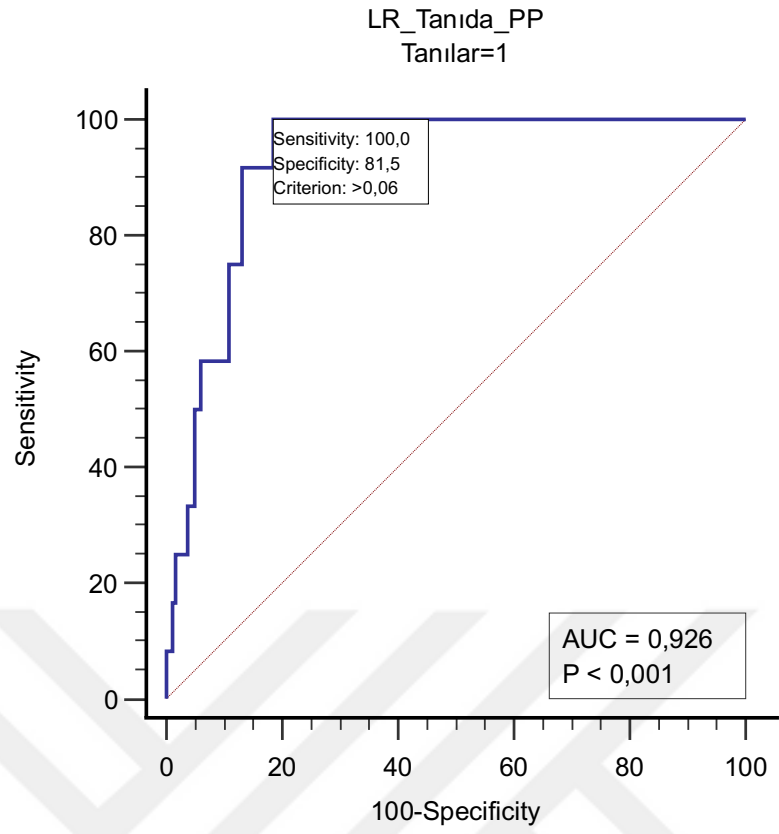
Bu formüle göre hesaplanan prediktif indeksin 10 sene içindeki ölüm olasılığını gösterme değeri aşağıdaki grafikte görülmektedir.



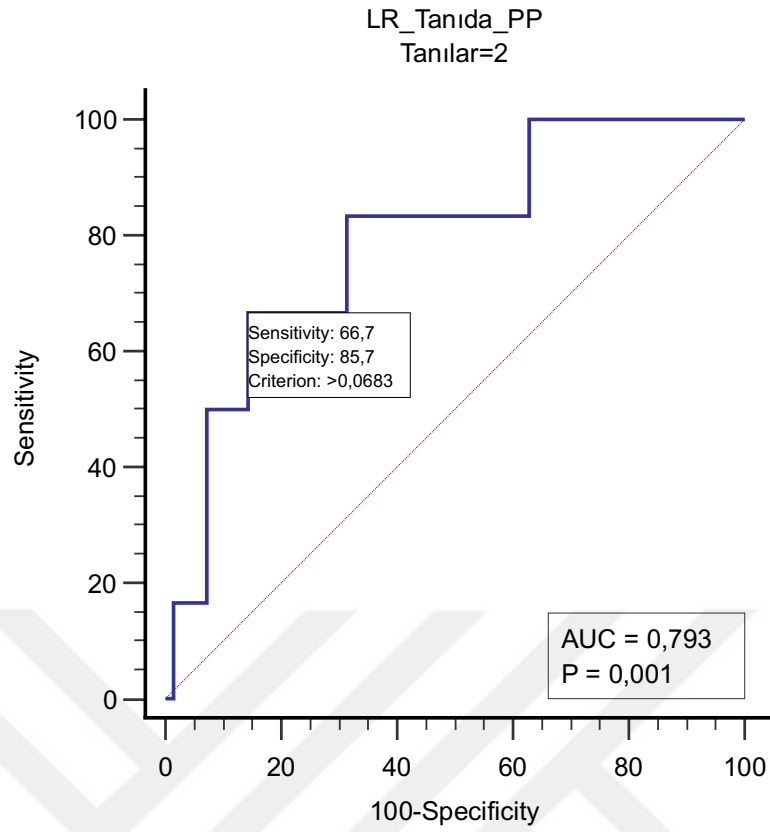
Şekil 16. Hastaların tanı esnasındaki özelliklerine göre hesaplanan prediktif indeksin 10 yıllık ölüm olasılığını gösterme değeri

Çoklu regresyon analizinde bütün parametrelere sahip hastalar alındığı için analize giren hasta sayısı toplam hasta sayısından düşüktür; hastalarımızda bütün parametreler tam değildir. Bu analiz 280 hasta ile yapılmıştır.

Elde edilen skor $>0,06$ olması durumunda, 10 yıl içindeki ölüm olasılığını %89,5 sensitivite ve %82,4 spesifisite ile göstermektedir. $AUC=0,879$; $p>0,0001$

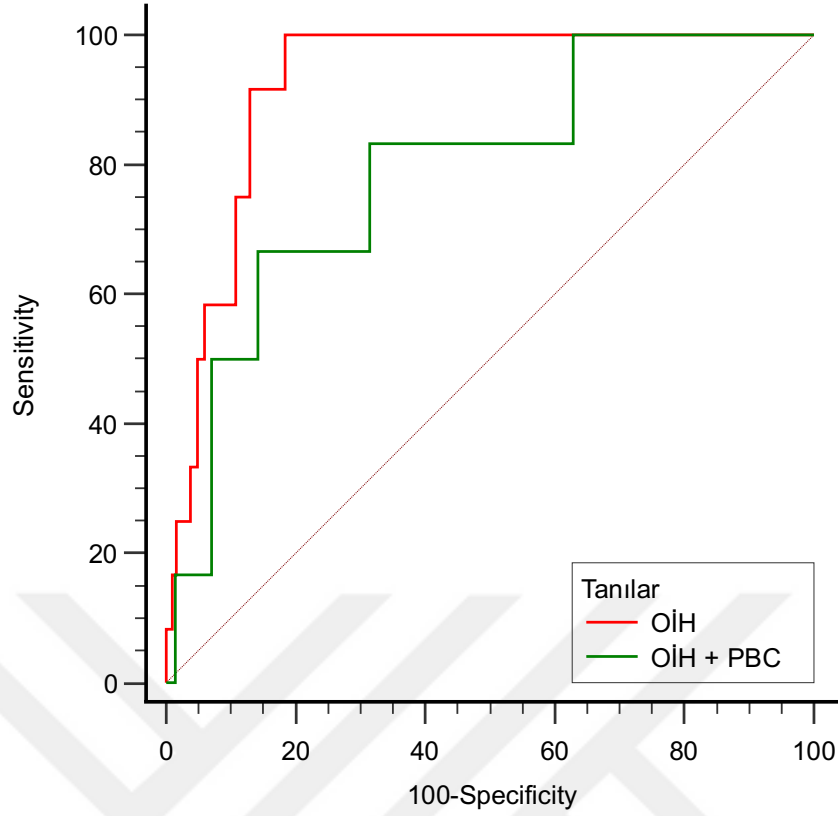


Şekil 17. Tanıdaki değişkenlerle hesaplanan PI'nin OİH hastalarındaki prediktif değeri



Şekil 18. Tanıdaki değişkenlerle hesaplanan PI'nin OİH+PBK birlikteliği olan hastalardaki prediktif değeri

Homojen olmayan bir hasta grubundan bu sonucu elde ettiğimiz için aynı test bu derecede yüksek öngördürücülük beklentisi ile OİH+PBK hastalarında ayrıca uygulandı. Şekil 26.'da görüldüğü gibi testin OİH+PBK hastalarındaki prediktif değeri daha düşük olarak saptandı. 10 yıl içindeki ölüm olasılığını %66,7 sensitivite ve %85,7 spesifisite ile göstermektedir. AUC=0,793 ; p=0,0001



Şekil 19. Tanıdaki değişkenlerle hesaplanan PI'nin OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalardaki prediktif değerinin karşılaştırılması

Tablo 16. OİH ve OİH+PBK hastalarının tanıdaki değerleri ile hesaplanan PI'nin prediktif değerlerini gösteren ROC eğrilerinin karşılaştırılması

OİH ~ OİH + PBK	
Difference between areas	0,133
Standard Error	0,0941
95% Confidence Interval	-0,0511 to 0,318
z statistic	1,417
Significance level	P = 0,1565

Tablo 16'da görüldüğü gibi OİH ve OİH+PBK hastalarının tanıdaki değerleri ile hesaplanan PI'nin prediktif değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,1565$). Muhtemel sebebi 10 sene içinde az sayıda hastanın ölmüş olmasıdır.

OİH prognozunda başvuru esnasındaki anlık değerlerden ziyade tedaviye verilen cevap ve takipteki değişiklikler daha önemlidir. Bu nedenle hastaların tedaviye verdikleri cevaplar ve üçüncü yıldaki verileri de dahil edilerek lojistik regresyon analizi tekrar edilmiştir. Bu analize göre hastaların tekli ve çoklu regresyon analizinde 10 yıllık yaşam ile ilişki gösteren parametreler Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hem başvuru, hem de takip değerleri ile 10 yıllık ölüm oranını ön görebilme analizi

Variable	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Yaş	1,0421	1,0074-1,0779	0,0169	1,1108	1,0397-1,1868	0,0018
Albümin tanıda	0,286	0,1410-0,5804	0,0005	-	-	-
HDL tanıda	0,9712	0,9449-0,9981	0,036	-	-	-
Total protein tanıda	0,6194	0,3958-0,9692	0,036	0,2535	0,1058-0,6075	0,0021
AST 3. yılda	1,0141	1,0019-1,0263	0,0228	-	-	-
ALP 3. yılda	1,0032	1,0003-1,0061	0,0282	1,0067	1,0030-1,0104	0,0003
GGT 3. yılda	1,0057	1,0012-1,0103	0,0137	-	-	-
D bilirubin 3. yılda	24,5593	4,2367-142,3671	0,0004	-	-	-
T bilirubin 3. yılda	5,8894	2,4155-14,3596	0,0001	-	-	-
Albümin 3. yılda	0,111	0,0385-0,3196	<0,0001	-	-	-
Trombosit 3. yılda	0,994	0,9883-0,9997	0,0397	-	-	-
Siroz varlığı	12	4,5517-31,6365	<0,0001	73,2243	10,1777-526,8205	<0,0001
Steroid devam zorunluluğu	5,0481	1,7828-14,2939	0,0023	48,0644	5,8750-393,2251	0,0003
Sürekli remisyonda olma	0,1782	0,0426-0,7451	0,0181	-	-	-

Tek değişkenli analizlerde yaş, tanıdaki albümin, tanıdaki total protein, tanıdaki HDL, 3. Yıl; AST, ALP, GGT, D. bilirubin, total bilirubin, albümin, trombosit, siroz varlığı, steroid devam etme zorunluluğu, sürekli remisyonda olma gibi bağımsız değişkenler ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Anlamlı saptanan parametreler aynı şekilde çok değişkenli regresyon analizine alınmış ve çok değişkenli analizde de anlamlı bulunan parametreler ile prognostik indeks geliştirilmiştir. Bunlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 18. Çok değişkenli analizde hem başvuru, hem de takip değerleri ile 10 yıllık ölüm oranlarında anlamlı bulunan değişkenler

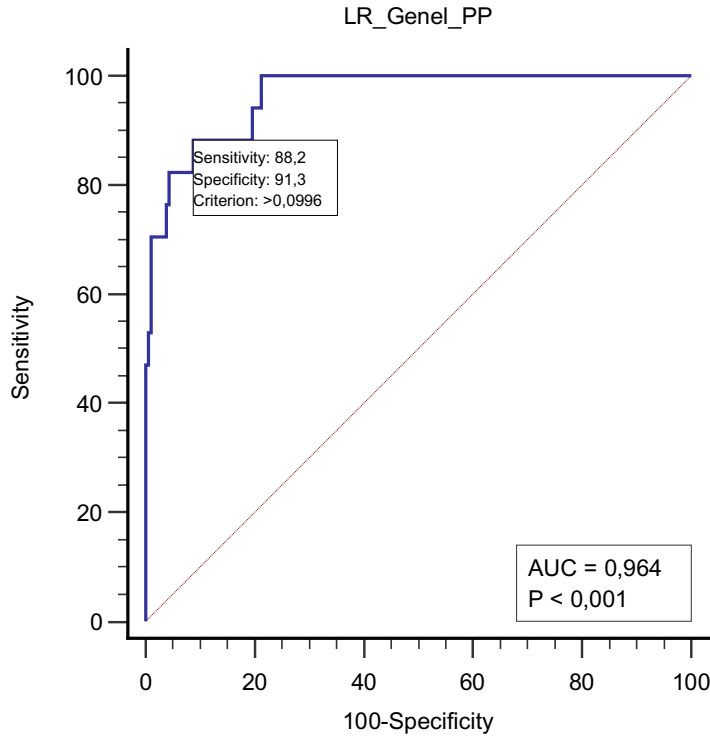
Değişkenler	Coefficient	SE	Wald	P
ALP 3. yılda	0,0066754	0,0018583	12,9037	0,0003
T Protein tanıda	-1,37229	0,44586	9,473	0,0021
Siroz varlığı	4,29353	1,0068	18,1861	<0,0001
Steroid zorunluluğu	3,87254	1,07237	13,0408	0,0003
Yaş	0,10512	0,033746	9,7036	0,0018
Constant	-2,31183	3,02357	0,5846	0,4445

Bu analize göre geliştirilen prediktif skor aşığıdaki gibidir.

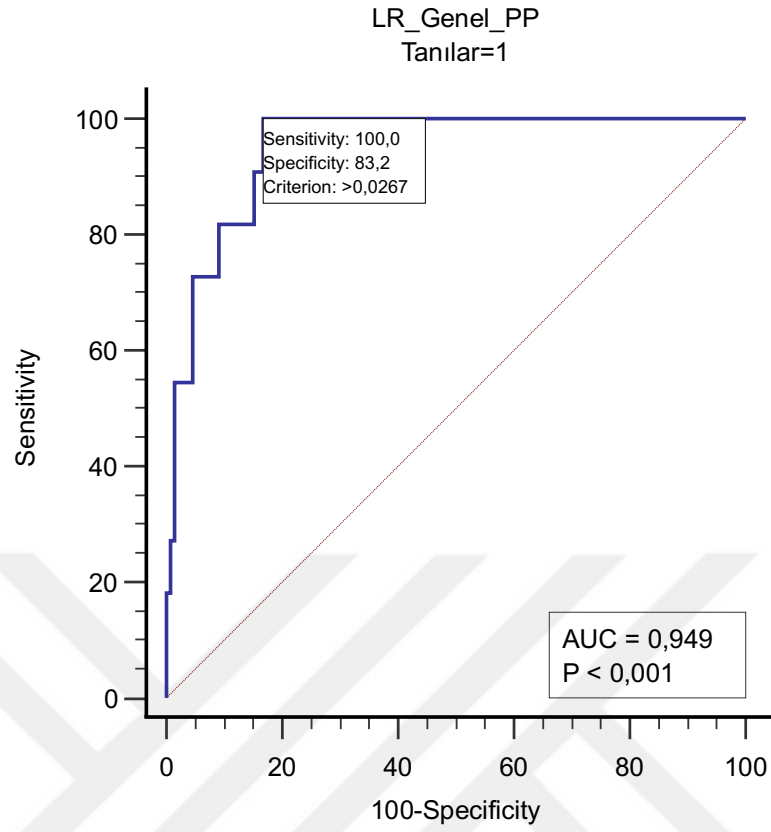
$$R = -2,31183 + (0,0066754 \times \text{ALP 3. Yılda}) + (-1,37229 \times \text{T protein tanıda}) + (0,10512 \times \text{Yaş}) + 4,29353 (\text{siroz varsa}) + 3,87254 (\text{steroid devam zorunluluğu varsa})$$

$$\text{Prediktif Skor} = 1/(1+e^{(-R)})$$

Bu formüle göre hesaplanan prediktif indeksin 10 sene içindeki ölüm olasılığını gösterme değeri aşığıdaki grafikte görölmektedir.

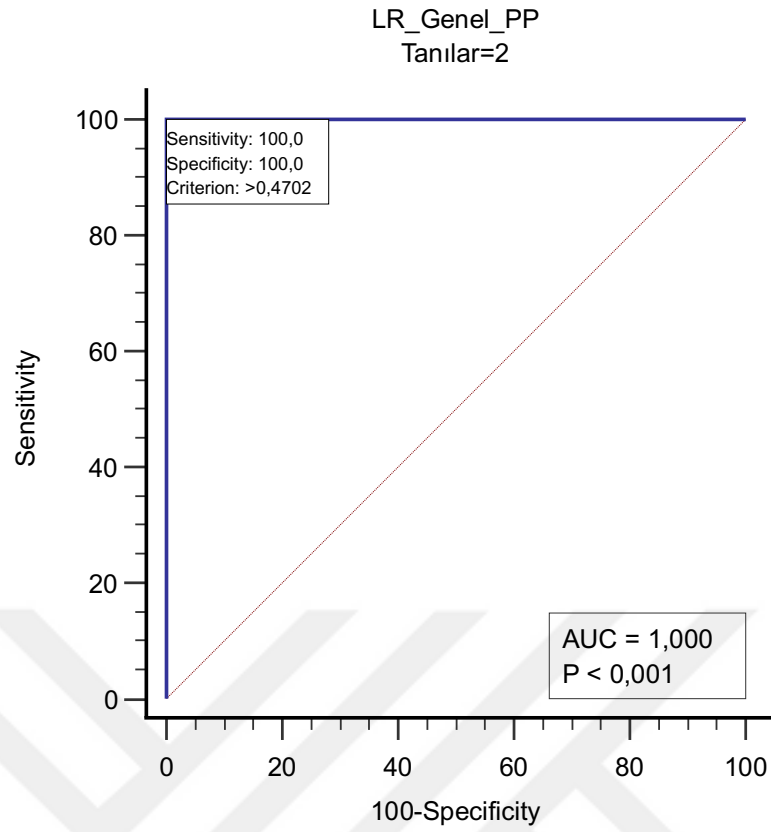


Şekil 20. Hastaların hem başvuru hem takip değerlerini ele alınarak hesaplanan prediktif skorun 10 yıllık ölümü ön görme değeri



Şekil 21. Elde edilen prediktif skorun OİH hastalarındaki 10 yıllık ölümü ön görme değeri

OİH hastalarının takip verileri ve tanı verileri ile hesaplanan prediktif skor; 10 yıl içindeki ölüm olasılığını %100 sensitivite ve %83,2 spesifisite ile göstermektedir. AUC=0,949 ; p<0,0001



Şekil 22. Elde edilen prediktif skorun OİH+PBK hastalarındaki 10 yıllık ölümü ön görme değeri

OİH+PBK hastalarının takip verileri ve tanı verileri ile hesaplanan prediktif skor; 10 yıl içindeki ölüm olasılığını %100 sensitivite ve %100 spesifisite ile göstermektedir. AUC= 1 ; $p < 0,0001$

5. TARTIŞMA

OİH her yaşta ortaya çıkabilen kronik, inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Transaminaz yüksekliği, globülin yüksekliği ve otoantikör pozitifliği olan hastalarda aklımıza gelmelidir. Klinik spektrumu geniş olmakla birlikte asemptomatik transaminaz yüksekliğinden akut karaciğer yetmezliğine uzanır. Kronik karaciğer hastalığı ile siroza kadar ilerleyebilir. Hastalığın siroza ilerlemesi ile artan morbidite ve mortalite riski ile hastaların yaşam kalitesi bozulabilir. Etkili tedaviye rağmen, OİH sonuçları ile iyi huylu bir durum değildir. Bu nedenle, kötü prognozla ilişkili hasta özelliklerini belirlemek önemlidir.

Bu çalışmaya dahil edilen 299 hastanın 80'inde (%26'sında) PBK, 8'inde (%2'sinde) PSK eşlik etmekteydi. Hastaların 250'si (%83,6) kadın, 49'u (%16,4) erkek olup, kadın erkek oranı 5.1 olarak saptandı. Yaş ortalaması 46.0 ± 14.2 yıl olarak bulundu. AJ Czaja ve arkadaşlarının 2002'de yaptığı bir çalışmada tip 1 otoimmün hepatitte kadın erkek oranı yaklaşık 4:1, tip 2 otoimmün hepatitte bu oran 10:1 olarak bulunmuştur [13]. OİH tip ayrımı yapılmaksızın kadın/ erkek oranı 3.6/1 olarak bildirilmiştir [4]. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında benzer bir oran bulunmuştur. Mayo kliniğinde yapılan PSK ve PBK hastalarından oluşan bir çalışmada overlap sendrom oranı %18 olarak saptanmıştır. Bizim hasta popülasyonumuzda eşlik eden PBK oranı yüksek bulunmuştur. Literatüre baktığımızda aynı toplumlarda bile eşlik eden PBK ve PSK oranları farklı görülmektedir. Overlap sendromunun sıklığı kullanılan farklı skorlamalar ve belirli bir tanı yönteminin olmayışına bağlanmıştır [100]. Kliniğimizin referans kliniği olması nedeniyle varyant sendromların kliniğimize sevk edilmiş olma olasılığını da göz önünde bulundurmak gerekir.

Hastaların 65'inde 1 otoimmün hastalık, 9'unda 2 otoimmün hastalık, 1'inde ise 3 farklı otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. Görülme sıklığına göre eşlik eden otoimmün hastalıklar; tiroid hastalığı (%9), romatoid artrit (%3), sjögren sendromu (%5). Çalışmamızda 299 hastanın 75'inde (%25 oranında) eşlik eden otoimmün hastalık bulunmuştur. 2008'de Werner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OİH hastalarının en az %20'sinde eşlik eden otoimmün hastalıkların bulunduğu, %10-23 oranında en sık tiroid hastalığının gözlendiği saptanmıştır [101]. Benzer şekilde Nicole M.F. van Gerven ve arkadaşlarının Hollanda'da 1313 hasta ile retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada %26 oranında eşlik eden otoimmün hastalık varlığı saptanmış ve bunlardan %9'u en sık olarak tiroid hastalığıdır. %3'ünde ise birden fazla otoimmün hastalık eşlik ettiği gösterilmiştir [102].

OİH hastalarımızda bakılan otoantikörlardan en sık ANA pozitifliği gözlenmiş olup %84 oranında anlamlı (1/80 ve üzeri titrede) ANA pozitifliği olduğu gözlenmiştir ($p=0.0002$). Literatürde tip 1 OİH'te ANA pozitifliğinin %80, ASMA pozitifliğinin %63 olarak saptandığından bahsedilmektedir [103]. Bizim hastalarımızda ANA oranı tip ayrımı

yapılmaksızın benzer olarak saptanmıştır. ASMA pozitifliği ise anlamlı bulunmamış olup 1/80 ve üzeri titrede pozitiflik oranı %13'tür ($p=0,109$). Anlamlı (1/80 ve üzeri titrede) AMA pozitifliği ise OİH+PSK hastalarında hiç görülmemiş olup OİH+PBK hastalarında sadece OİH tanısı alanlardan fazla olduğu, tüm hastaların içindeki pozitiflik oranı %30 olarak saptanmıştır ($p<0.0001$). OİH ve OİH+PBK hastaları otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığımızda, bakılan otoantikorların OİH hastalarındaki pozitiflik oranının OİH+PBK hastalarından fazla olduğunu gördük. Bunun nedeni çalışmamızdaki overlap hasta sayısının belirgin az olmasından kaynaklanmasından olabileceği düşünülmüştür. Benzer hasta sayısı alındığında bu oranın değişebileceğini tahmin ediyoruz.

OİH hastalarında Ig G'nin tanı anındaki ortalama değeri 2078 olarak bulunmuş; OİH ve OİH+PBK hastalarında anlamlı olarak yüksek olmadığı saptanmıştır ($p=0,7899$). Ig G düzeylerinin her OİH hastasında yüksek olmadığını görmekteyiz.

27 hastanın (%9) ilaçla indüklenmiş OİH olduğu kabul edilmiştir. En sık NSAİİ kullanımı (%40), ikinci sıklıkta ornidazol kullanımı (%25) sonrası OİH tetiklendiği görülmüştür. Einar Björnsson ve arkadaşlarının Mayo Clinic'te yaptığı bir çalışmada OİH özelliklerine sahip 261 hastada ilaca bağlı otoimmün benzeri hepatit sıklığı %9 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızla benzer hasta sayısı ve benzer oran saptanmıştır. Fakat sorumlu tutulan en sık iki ilaç nitrofurantoin ve minosiklidir [104].

Çalışmamızda hastaların 18'i (%6,0) tanı anında, 25'i (%8,4) takip sırasında siroz tanısı almıştır. Werner ve arkadaşlarının İsveç'te retrospektif olarak 473 hasta ile yaptığı bir çalışmada tanı anında, hastaların %25,8'inde siroz olduğu ve takip sırasında en az %10'unda siroz geliştiği gösterilmiştir. Fakat takip karaciğer biyopsileri sistematik olarak yapılmadığından, bu muhtemelen bir eksik tahmin olabilir [105]. Gleeson ve arkadaşlarının çeşitli ülkelerden yapılan çalışmaları değerlendirerek ortaya koydukları OİH hastalarının uzun dönem mortalite çalışmalarında ise tedaviye rağmen de novo siroz, OİH hastaların %14'ünde (%6-40 aralığında) geliştiği gösterilmiştir. Siroz gelişiminin tahmin edicileri; transaminazların normalleşmesinin sağlanmasında gecikme veya başarısızlık, tekrarlayan relapslar olarak değerlendirilmiştir [106].

Avrupa'daki karaciğer nakli hastalarının %4'ünün OİH olduğu bildirilmiştir. Ortalama 7,8 yıl takip sırasında hastalarımızın 34'ü (%11,4) ölmüş, 4'ü (%1,4) nakil olmuştur. Gleeson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 ve 20 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %13 (%5-%26), karaciğer nakli oranı %31 (%18-%53) olarak saptanmıştır. Ölüm oranları çalışmamızda benzer olmasına rağmen bu hastaların ölüm nedenleri ile ilgili elimizde veri bulunmamaktadır. Karaciğer nakil oranı ise çalışmamızda belirgin az bulunmuştur. Bunun nedeni sürekli remisyonda seyreden hasta sayısının belirgin fazla olması (211 hasta-

%70,6); ataklarla seyreden (73 hasta-%24,4) hastaların takiplerinin düzenli yapılarak immunsupresif tedavilerine yapılan erken müdahale ve hiç remisyona girmeyen (12 hasta - %4,0) hastalarda immunsupresif tedavi değişikliğinden kaçınılmaması ile fibrozis ve siroz gelişiminin önlenmesi olabileceği gibi hastaların karaciğer nakline yönlendirilmelerinin az yapılmasından da kaynaklanabilir.

Ortalama yaşam süresi 22,189 (%95 CI: 20,839-23,539) yıl olarak bulundu. Yıllar arasında sağ kalıma bakacak olursak 1 yıllık sağ kalım oranı %99,66, 5 yıllık sağ kalım oranı %96, 10 yıllık sağ kalım oranı %91, 20 yıllık sağ kalım oranı %70,75 olarak bulundu. Jae Sook Kil ve arkadaşlarının Kore’de 86 hasta üzerinden yaptığı bir çalışmada 5 ve 10 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %91,2 ve %85,5 olarak bulunmuştur. OİH tip 1 tanılı 396 hasta üzerinden Belçika’da yapılan bir çalışmada 10 yıllık karaciğere bağlı sağkalım %91, nakilsiz sağkalım %86 bulunmuştur. Hastalık literatür verileri ile iyi prognoz gösterdiği için sağkalımın çalışmamızda benzer bulunması şaşırtıcı değildir.

Yaşam süresine etkileyen faktörlere bakıldığında OİH ve OİH+PBK birlikteliği olan hastalarda, kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat tanı anında siroz olmayanların tanıda ve takipte siroz olan hastalara göre yaşam süreleri anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,0001$). Aynı zamanda USG de karaciğer yağlanması saptananların yaşam süresinin belirgin ve anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,0215$).

Tek değişkenli analizlerde tanı anındaki yaş, albümin, total protein, HDL ve siroz varlığı gibi bağımsız değişkenler ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Anlamlı saptanan parametreler çok değişkenli regresyon analizine alınmış ve çok değişkenli analizde de anlamlı bulunan parametreler ile prognostik indeks geliştirilmiştir. Bunlar tanıdaki yaş, albümin ve siroz varlığıdır. Ölüm veya karaciğer nakli olmak sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

Genellikle hastaların başvuru esnasındaki değerleriyle prognoz hakkında fikir edinebilmek istenir. Nitekim önce hastaların sadece başvuru değerleriyle analiz yapılmıştır. Ancak OİH’de tedavi cevabı da prognozu çok belirleyicidir. Tanı anındaki ve takipteki 3. yıl laboratuvar verileri tek değişkenli analize alındığında yaş, tanıdaki albümin, tanıdaki total protein, tanıdaki HDL, 3. Yıl; AST, ALP, GGT, D. bilirubin, total bilirubin, albümin, trombosit, siroz varlığı, steroid devam etme zorunluluğu, sürekli remisyonda olma gibi bağımsız değişkenler ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Anlamlı parametreler aynı şekilde çok değişkenli regresyon analizine alınmış ve tanı anındaki protein, yaş, siroz varlığı, 3. yıl ALP, steroid devam etme zorunluluğu anlamlı bulunmuştur. OİH hastalarının takip verileri ve tanı verileri ile de prognostik skor hesaplanmıştır. Biewenga M,

Xavier ve arkadaşlarının Belçika’da 396 farklı tedaviler alan OİH tip 1 hastası ile prognostik indeks oluşturmak amacıyla yapılmış bir çalışmada tanıdaki yaş, etnik köken, siroz varlığı, ALT, AST, albümin ve trombosit değerleri sağ kalım üzerine anlamlı bulunmuş ve prognostik skor geliştirilmiştir [107]. Ngu JH ve arkadaşlarının Yeni Zelanda’da 138 OİH tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada sirozlu hastalar ve sirozu olmayan hastaların ALT’nin tam normalleşmesini sağlama olasılığı eşit saptanmış, sirozlu hastaların hepatik dekompanseasyonu önlemek için acil tedavi edilmesi gerektiği kanısına varılmıştır. [72] Burdan yola çıkacak olursak siroz varlığının kötü prognozu gösterdiği de göz önüne alınarak mutlaka sirozu olan OİH hastalarının takipleri yapılarak tedavi seçimleri doğru yapılmalıdır.

OİH hastalarının takip verileri ve tanı verileri ile hesaplanan prediktif skor; 10 yıl içindeki ölüm olasılığını %100 sensitivite ve %83,2 spesifisite ile göstermektedir (AUC=0,949; $p<0,0001$). OİH+PBK hastalarının takip verileri ve tanı verileri ile hesaplanan prediktif skor; 10 yıl içindeki ölüm olasılığını %100 sensitivite ve %100 spesifisite ile göstermektedir (AUC= 1; $p<0,0001$). Dikkat edilirse bu iki hastalık grubunda farklı cut-off değerleri alınmıştır. OİH+PBK hastalarında şaşırtıcı biçimde sensitivite ve spesifisite %100 çıkmıştır. Yani cut-off’ dan büyük değere sahip hastaların hepsi ölmüş, düşük değerdekilerin de hepsi yaşamıştır. Elbette bu grupta ölen hastanın 5 olduğunu unutmamak gerekir. Bu skorun OİH+PBK hastalarında daha iyi çıkmasının sebebi hastaların 3. Yıldaki ALP değerini de içinde barındırmasından kaynaklanmaktadır. Kesinlikle takip kriterlerini barındırması da skorun değerini çok artırmaktadır.

Esasen seyri bu kadar iyi olan bir hastalıkta, yani ortama yaşam süresi >20 yıl olan bir hastalıkta 10 sene içinde ölecek hastaları bu kadar yüksek doğrulukta predikte eden bir skor geliştirmiş olmamız gerçekten çok önemlidir.

Elde ettiğimiz bu prognostik skor, klinik çalışmalarda kullanılabilir ve hastaların yönetimi için faydalı olabilir. Özellikle tanı anında yüksek riskli hastaların belirlenmesinde değerlidir. Skor, genel sağ kalımı göstermektedir. Bazı durumlarda mortalitenin karaciğer ile ilgili olup olmadığını belirlemek zor olabilir.

Bu çalışmadaki kısıtlılıklarımız; hasta profilimiz geniş olsa da tedavi ile hastalığın iyi prognozu nedeniyle, çok değişkenli analize dahil edilebilecek değişkenlerin sayısını sınırlayan, nispeten düşük sayıda olay meydana geldi. Verilerin geriye dönük olarak toplanması, eksik verilerle sonuçlandı. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğuna kontrol biyopsileri yapılmadığı için remisyon, nüks değerlendirmesi sadece biyokimyasal verilere dayandırılarak yapılabilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

OİH sıklıkla ömür boyu idame tedavisinin gerekli olduğu kronik bir hastalıktır. Mevcut tedavi ile yaşam beklentisi iyidir. Bununla birlikte, ölüm nedenleri genellikle karaciğer ile ilgilidir. Hastalık yönetiminde immunsupresif tedavinin seçimi, nüks ve fibroz ilerlemesi için yaşam boyu izleme, sirozlu hastalarda HCC sürveyansı, steroid kullanımı nedeniyle kemik sağlığının korunması ve kardiyovasküler risk faktörlerine dikkat edilmelidir.

Hastaların tanı anındaki yaşı, siroz varlığı, steroid devam etme zorunluluğu, total protein değeri ile tedavinin 3.yılında görülen ALP değeri prognostik açıdan yol gösterici olarak uzun vadeli sağ kalımı doğru bir şekilde tahmin edebilir. Geliştirdiğimiz prognostik skor tanı anında yüksek riskli hastaların erken tanımlanması, klinik çalışmalarda risk sınıflandırması ve gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi için kullanılabilir. Bu skoru başka kohortlarda da doğrulamak çalışmamızın ilerisi için önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171–82.
- [2] Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18017.
- [3] Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013;382:1433–44.
- [4] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S100–11.
- [5] Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:58.
- [6] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *HEPATOLOGY* 2008;48:169–76.
- [7] Edward L. Krawitt, M.D. Autoimmune Hepatitis - *The New England Journal of Medicine* 2006;354:54-66.
- [8] Vuerich M, Wang N, Kalbasi A, Graham JJ, Longhi MS. Dysfunctional Immune Regulation in Autoimmune Hepatitis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Front Immunol* 2021;12:746436.
- [9] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S100–11.
- [10] Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671–722.
- [11] Czaja AJ. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62:2277–92.
- [12] Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:313–33.
- [13] Czaja AJ, Freese DK; American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.
- [14] Huppertz HI, Triechel U, Gassel AM, Jeschke R, Meyer zum Büschenfelde KH.

- Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1995;23:204–8.
- [15] Gebre-Medhin G. Clinical and experimental studies of organ-specific autoimmune diseases : With special reference to Addison’s disease and autoimmune hepatitis : by Gennet Gebre-Medhin [Internet] [PhD dissertation]. [Uppsala]: Acta Universitatis Upsaliensis; 2001. (Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine). Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-674>
 - [16] Doherty DG. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016;66:60–75.
 - [17] Cardon A, Conchon S, Renand A. Mechanisms of autoimmune hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2021;37:79–85.
 - [18] Seldin MF. The genetics of human autoimmune disease: A perspective on progress in the field and future directions. *J Autoimmun* 2015;64:1–12.
 - [19] Bittencourt P. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1906–13.
 - [20] Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158–64.
 - [21] Lim YS, Oh HB, Choi SE, Kwon OJ, Heo YS, Lee HC, et al. Susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis is associated with shared amino acid sequences at positions 70–74 of the HLA-DRB1 molecule. *J Hepatol* 2008;48:133–9.
 - [22] Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, et al. HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. *PLoS One* 2017;12:e0187325.
 - [23] Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Kimura T, Joshita S. Human Leukocyte Antigen Class II Haplotypes Affect Clinical Characteristics and Progression of Type 1 Autoimmune Hepatitis in Japan. *PLoS One* 2014;9:100565.
 - [24] Strettell MDJ, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:2028–35.
 - [25] Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S, Longhi MS, et al. Polyclonal

- T-Cell Responses to Cytochrome P450IID6 Are Associated With Disease Activity in Autoimmune Hepatitis Type 2. *Gastroenterology* 2006;130:868–82.
- [26] Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA Class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:844–50.
 - [27] Xu E, Cao H, Lin L, Liu H. rs10499194 polymorphism in the tumor necrosis factor- α inducible protein 3 (TNFAIP3) gene is associated with type-1 autoimmune hepatitis risk in Chinese Han population. *PLoS One*. 2017;12:e0176471.
 - [28] Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6:160–8.
 - [29] Czaja AJ. Transitioning from Idiopathic to Explainable Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2015;60:2881-900.
 - [30] Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: An update. *Autoimmun Rev* 2010;10:46–50.
 - [31] Delemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis* 2014;34:194–204.
 - [32] Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Vidal-González J, Muñoz-Couselo E, Martínez-Valle F, Viladomiu L, et al. Immune-related hepatitis related to checkpoint inhibitors: Clinical and prognostic factors. *Liver Int* 2020;40:1906-1916.
 - [33] 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;35:75–81.
 - [34] Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53–62.
 - [35] Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:575–81.
 - [36] Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1984;4:1–12.

- [37] Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1175–9.
- [38] Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:610–24.
- [39] Van Gerven NMF, De Boer YS, Mulder CJJ, Van Nieuwkerk CMJ, Bouma G. Autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2016;22:4651–61.
- [40] Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1389–95.
- [41] Granito A, Muratori L, Muratori P, Pappas G, Guidi M, Cassani F, et al. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:280.
- [42] Wächter B, Kyriatsoulis A, Lohse AW, Gerken G, Büschenfelde KHM zum, Manns M. Characterization of liver cytokeratin as a major target antigen of anti-SLA antibodies. *J Hepatol* 1990;11:232–9.
- [43] Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105–7.
- [44] O’Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550–6.
- [45] Czaja AJ, Morshed SA, Parveen S, Nishioka M. Antibodies to single-stranded and double-stranded DNA in antinuclear antibody-positive type 1-autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;26:567–72.
- [46] Homberg J -C, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of “autoimmune” hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1333–9.
- [47] Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, Fabre M, Vajro P, Dommergues JP, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:825–30.
- [48] Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, Alex B, Manns MP, Straub P, et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic

- hepatitis D. *Lancet* (London, England) 1994;344:578–81.
- [49] Lohse AW, Zum Büschenfelde KHM, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: Evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078–84.
 - [50] Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59:246–9.
 - [51] Verdonk RC, Lozano MF, van den Berg AP, Gouw ASH. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2016;36:1362–9.
 - [52] Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PSC, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53:517–26.
 - [53] Verdonk RC, Lozano MF, van den Berg AP, Gouw AS. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2016;36:1362–9.
 - [54] Guindi M. Histology of Autoimmune Hepatitis and its Variants. *Clin Liver Dis* 2010;14:577–90.
 - [55] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–85.
 - [56] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–85.
 - [57] Farias AQ, Gonçalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, Porta G, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887–93.
 - [58] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R.

- Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301.
- [59] Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1430–8.
 - [60] Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:325–31.
 - [61] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–213.
 - [62] Lowe D, John S. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines Conflict-of-interest statement. *World J Hepatol* 2018;10:911–23.
 - [63] Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:958–76.
 - [64] Förster E, Maas D, Beck K, Oehlert W, Birnbaum F. Das histologische Bild der chronisch-aggressiven Hepatitis bei immunsuppressiver Therapie. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 1971;96:1–5.
 - [65] Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002;37:748–52.
 - [66] Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971–1004.
 - [67] Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816–23.
 - [68] Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis* 1977;22:973–80.
 - [69] Keating JJ, O’Brien CJ, Stellan AJ, Portmann BC, Johnson RD, Johnson PJ, et al. Influence of Aetiology, Clinical and Histological Features on Survival in Chronic Active Hepatitis: An Analysis of 204 Patients. *QJM An Int J Med* 1987;62:59–66.
 - [70] Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611–29.

- [71] Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegard C, Hellweg S, Müller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:2247–8.
- [72] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: A population-based study. *Hepatology* 2013;57:2399–406.
- [73] Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, Krom RAF, Wiesner RH. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15:215–21.
- [74] Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, et al. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971–1004.
- [75] Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, et al. A Single Center Review of the Use of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036–40.
- [76] Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321–7.
- [77] Efe C, Hagström H, Ytting H, Bhanji RA, Müller NF, Wang Q, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1950-1956.e1.
- [78] Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805–9.
- [79] Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Hansen BA. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232–6.
- [80] Barth E, Clawson J. A Case of Autoimmune Hepatitis Treated with Rituximab. *Case Rep Gastroenterol* 2010;4:502–9.
- [81] Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990–3.
- [82] Weiler-Normann C, Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. A case of difficult-to-treat

- autoimmune hepatitis successfully managed by TNF-alpha blockade. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2877–8.
- [83] Guirguis J, Alonso Y, Lopez R, Carey W. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. *Gastroenterol Rep* 2018;6:284.
- [84] Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890–7.
- [85] Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, Van Hoek B, Coenraad MJ, Van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;58:141–7.
- [86] Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:673–87.
- [87] Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, Thrift AP, Parepally M, Shakhathreh MH, et al. Incidence and Determinants of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1207-1217.e4.
- [88] Montano-loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507–15.
- [89] Sharma R, Verna EC, Simon TG, Söderling J, Hagström H, Green PHR, et al. Cancer Risk in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Nationwide Population-Based Cohort Study With Histopathology. *Am J Epidemiol* 2022;191:298–319.
- [90] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813–24.
- [91] Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, Hathaway M, Elias E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:253–6.
- [92] 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;15:1254–61.
- [93] Ratziu V, Samuel D, Sebagh M, Farges O, Saliba F, Ichai P, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary

- disease. *J Hepatol* 1999;30:131–41.
- [94] Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980–9.
 - [95] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Malcolm Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012;55:522–9.
 - [96] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159–85.
 - [97] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet (London, England)* 1973;1:735–7.
 - [98] Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012;47:498–503.
 - [99] Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848–57.
 - [100] Chazouillères O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *J Hepatol* 2000;33:661–3.
 - [101] Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:126–39.
 - [102] Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, Van Erpecum KJ, Van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1245–54.
 - [103] Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;24:1068–73.
 - [104] Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040–8.
 - [105] Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:457–67.

- [106] Gleeson D. Long-Term Outcomes of Autoimmune Hepatitis. Clin Liver Dis 2019;14:24.
- [107] Biewenga M, Verhelst XPDMJ, Baven-Pronk MAMC, Putter H, van den Berg AP, van Nieuwkerk KCMJ, et al; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Development and validation of a prognostic score for long-term transplant-free survival in autoimmune hepatitis type 1. United European Gastroenterol J 2021;9:662-671.

