



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI SIKLIĞI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Sena Fidan

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali İbrahim Hatemi

İSTANBUL – 2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
SIKLIĞI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Sena Fidan

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali İbrahim Hatemi
İSTANBUL – 2024

ÖNSÖZ

Tez çalışmamı yöneten, nezaketi ve tecrübesi ile tıp fakültesi öğrenciğimden beri örnek aldığım çok değerli hocam Sn. Prof. Dr. Ali İbrahim Hatemi'ye,

Uzmanlık eğitimi süresince bizleri bilgi ve tecrübeleriyle yetiştiren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ahmet Dobrucalı başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Her zaman sevgileri ve şefkatleriyle yanımda olan çok değerli aileme,

Çalışmanın her anında yanımda olan, tez sürecimi eğlenceli hale getiren değerli asistan arkadaşım Selver Yaylamaz'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMA	III
TABLolar DİZİNİ	V
ETİK KURUL ONAYI	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Otoimmün Hepatit.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyopatogenez.....	2
2.1.3. Klinik Bulgular	4
2.1.4 Laboratuvar Özellikleri	4
2.1.5 Histolojik Özellikleri	5
2.1.6. Görüntüleme	6
2.1.7. Tanı Kriterleri	6
2.1.8. Tedavi	7
2.1.9. Prognoz.....	9
2.1.10. Takip ve İzlem	10
2.2.Primer Biliyer Kolanjit.....	10
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	10
2.2.2. Etiyopatogenez.....	11
2.2.3. Klinik Bulgular	12
2.2.4. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.2.5 Histolojik Özellikleri	13
2.2.6. Görüntüleme	13
2.2.7. Tanı	14
2.2.8. Tedavi	14
2.2.9. Prognoz.....	15
2.2.10. Takip ve İzlem	16
2.3.Primer Sklerozan Kolanjit	17
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	17

2.3.2. Etiyopatogenez.....	17
2.3.3. Klinik Bulgular	18
2.3.4. Laboratuvar Bulguları.....	18
2.3.5 Histolojik Özellikleri	18
2.3.6 Görüntüleme.....	19
2.3.7. Tanı	19
2.3.8. Tedavi	19
2.3.9. Prognoz.....	20
2.3.10. Takip ve İzlem	20
2.4. Örtüşen Sendromlar (Örtüşme sendromu Sendromlar)	21
2.5. Çölyak Hastalığı.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMA

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AMA: Anti mitokondriyal antikor

AMP: Adenozin monofosfat

ANA: Anti nükleer antikor

AGA: Anti gliadin antikor

ANCA: Anti nötrofil sitoplazmik antikor

Anti LC-1: Anti karaciğer sitozol tip 1 antikoru

Anti LKM-1: Anti karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 antikoru

Anti LP: Anti pankreas karaciğer antikoru

Anti SLA: Anti çözünür karaciğer antijeni

Anti SMA/ASMA: Anti düz kas antikoru

Anti tTg: Anti doku transglutaminaz

Anti TG: Anti tiroglobulin

Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz

AST: Aspartat aminotransferaz

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği

BSG: British Society of Gastroenterology

ÇH: Çölyak hastalığı

DEXA: Dual enerji X-ışını absorptiometrisi

EASL: European Association for the Study of the Liver

ELF testi: İyileştirilmiş karaciğer fibrozis testi

EMA: Endomisyum antikor

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

EHOH: Ekstrahepatik Otoimmün Hastalık

FXR: Farnesoid X reseptör

GGT: Gama glutamil transferaz

HAI: Hastalık aktive indeksi

HT: Hashimoto tiroiditi

IAIHG: Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu

IBM SPSS: Statistical Package for the Social Science

IgA: İmmünoglobulin A

IgG: İmmünoglobulin G

IgM: İmmünoglobulin M

INR: International normalized ratio

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

MRCP: Manyetik rezonans kolanjiyografi

OİH: Otoimmün hepatit

OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi

OİKH: Otoimmün karaciğer hastalıkları

OKA: Obetikolik asit

PBK: Primer biliyer kolanjit

PSK: Primer sklerozan kolanjit

PTK: Perkütan transhepatik kolanjiyografi

RA: Romatoid Artrit

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SS: Standart Sapma

UDCA: Ursodeoksikolik asit

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu revize edilmiş orijinal skOrlama sistemi [53].....	7
Tablo 2. OİKH alt grup dağılımları.....	25
Tablo 3. Tüm vakaların tanımlayıcı özellikleri.....	26
Tablo 4. OİKH alt gruplarında cinsiyet(K/E), yaş, tanı yaşı, takip süresi	27
Tablo 5. OİKH tanılı hastalarda ekstrahepatik otoimmün hastalık(EHOH) sıklığı	28
Tablo 6. OİKH alt gruplarında ekstrahepatik otoimmün hastalık birlikteliği	29
Tablo 7. OİKH alt gruplarında ekstrahepatik otoimmün hastalık dağılımı*	30
Tablo 8. OİKH alt gruplarında ÇH sıklığı	30
Tablo 9. ÇH eşlik eden ve etmeyen OİKH tanılı hastaların cinsiyet, yaş, tanı yaşı ve takip süresinin karşılaştırılması	31
Tablo 10. ÇH eşlik eden ve etmeyen OİKH alt gruplarında tanı sırasında biyokimyasal parametreler	32
Tablo 11. OİKH tanılı hastaların görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmesi*	33
Tablo 12. ÇH eşlik etmeyen OİKH hastalarında remisyon/yanıt.....	33
Tablo 13. ÇH eşlik eden OİKH hastalarında remisyon/yanıt.....	34
Tablo 14. Anti tTg IgA veya anti tTg IgG pozitif/borderline olan hastalar,duodenal biyopsi, GİS yakınma ve anemi bulguları	35
Tablo 16. OİKH alt gruplarında Anti tTg IgA pozitiflik sıklığı	36
Tablo 17. OİH ve OİH-PBK hastalarında Anti tTg IgA bakıldığı sırada steroid-immümsüpresif ilaç kullanımı*	37

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda otoimmün karaciğer hastalığı tanılı hastalarda, Çölyak hastalığının saptanması ve çölyak hastalığı(ÇH) eşlik eden otoimmün karaciğer hastalığında(OİKH) klinik seyri ve tedaviye yanıtı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinde 2000-2023 tarihleri arasında takipli OİKH tanılı 126 hasta tespit edildi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. 32 hasta veri yetersizliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Toplam 94 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Araştırma grubunda 94 hastanın 33'ünde(%33,5) en az bir ekstrahepatik otoimmün hastalık(EHOH) saptandı. En sık EHOH %20,2 ile Sjögren Sendromu, takiben %12,8 ile Hashimoto Tiroiditi ve %5,3 ile ÇH olduğu saptandı. ÇH sıklığı otoimmün hepatit(OİH) grubunda %7,5(3/40), primer biliyer kolanjit(PBK) grubunda %2,7(1/37), OİH-PBK örtüşme sendromu grubunda %8,3(1/12) saptanmıştır. OİH olan 3 çölyak hastasının ikisinin ve PBK ve örtüşen sendromu olan vakaların tedavi yanıtı olduğu görüldü. ÇH taraması yapılan OİH grubunun %55'inin(22/40) immünsüpresif, %27,5'unun(11/40) steroid, OİH-PBK grubunun %58,4(7/12) immünsüpresif, %8,3(1/12) steroid tedavisi altında olduğu görülmüştür.

Sonuç: ÇH sıklığının otoimmün karaciğer tanılı hastalarda artmış olduğu çalışmamızda da doğrulanmıştır. OİH grubunda ÇH sıklığı % 7.5 oranında olup, örtüşen sendromda da benzer oranlardadır. Çalışmamızda ÇH varlığının OİKH tedavisini etkilemediği görülmüştür. Çalışmamızda OİH ve OİH-PBK örtüşme sendromlu birçok hastanın ÇH taraması sırasında steroid ve immünsüpresif aldığı görülmüştür. Steroid ve immünsüpresif tedavilerin anti tTg antikor seviyelerini ve duodenal biyopsi sonuçlarını etkileyebileceği göz önüne alınarak bu hastalarda tedavi başlanmadan önce ÇH taranması daha uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Otoimmün karaciğer hastalığı, Otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, Örtüşen sendromlar, overlap sendromlar, Çölyak hastalığı, Sıklık

ABSTRACT

Aim: This study investigates the detection of celiac disease(CD) in patients diagnosed with autoimmune liver disease (AILD) accompanied by CD and its impact on clinics and treatment responses in AILD.

Material and Methods: Between 2000 and 2023, 126 patients diagnosed with AILD were identified in the Gastroenterology outpatient clinic of Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine. The patients' data were retrospectively reviewed. 32 patients were excluded from the study due to insufficient data, and 94 patients were included in the study.

Results: Extrahepatic autoimmun disease(EHAD) were found in %33,5(34/94) patients. The frequency of CD was 7.5%(3/40) in the autoimmune hepatitis(AIH), 2.7%(1/37) in the primary biliary cholangitis(PBC), and 8.3%(1/12) in the AIH-PBC overlap syndrome(OS). Among patients screened for CD, 55% of the AIH group were on immunosuppressive (ISx), while 27,5% were on steroids. In the AIH-PBC group, 58,4% were on ISx, and 8,3% were on steroids.

Conclusion: Our study confirmed the increased frequency of CD in patients with AILD, and the presence of CD does not affect the treatment of AILD. In the AIH group, the frequency of CD is 7.5%, and it is similar in OS as well. It was observed that many patients with AIH and AIH-PBC received steroids and ISx during CD screening. Considering that steroids and ISx may affect anti-tTg antibody levels and duodenal biopsy results, screening for CD before initiating treatment in these patients would be more appropriate.

Keywords: Autoimmune liver disease, Autoimmune hepatitis, Primary biliary cholangitis, Primary sclerosing cholangitis, Overlapping syndromes, Celiac disease, Prevalenc

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün karaciğer hastalıkları kronik inflamatuvar hepatobiliyer bozukluklar olup, primer biliyer kolanjit (PBK), primer sklerozan kolanjit (PSK), otoimmün hepatiti (OİH) kapsamaktadır[1], [2]. Bazı hastalar klinik ve histolojik özelliklere dayalı olarak iki farklı tablonun klinik belirtilerini gösterir ve bu durum "örtüşme sendromu sendromu" olarak tanımlanmaktadır[3]. Örtüşme sendromu sendromları PBK/OİH ve OİH/PSK olup PBK/OİH en yaygın olanıdır[4]. Otoimmün karaciğer hastalıkları eş zamanlı olarak ekstrahepatik tutulumlu diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilmektedir ve bunlardan biri Çölyak hastalığıdır[5]

Bu çalışmada otoimmün karaciğer hastalığı tanımlı hastalarda Çölyak hastalığının sıklığını ve karaciğer hastalığı açısından prognozunu incelemesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Hepatit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Otoimmün hepatit serumda yüksek gamaglobulin seviyeleri, artmış serum aminotransferazları, otoantikor varlığı, histolojik olarak karaciğerin lenfositik infiltrasyonu ve interface hepatit ile karakterize immün sistem aracılı inflamatuvar kronik karaciğer hastalığıdır[6], [7], [8]. Asemptomatik olabildiği gibi subklinik hastalıktan akut karaciğer yetmezliğine ve son dönem karaciğer hastalığına kadar çeşitli -formlarda görülebilmektedir. Antikor profiline göre iki alt tipe ayrılmakta olup, anti nükleer antikor(ANA) ve veya anti düz kas antikorlarının(ASMA) varlığı tip 1 otoimmün hepatit, anti karaciğer-böbrek mikrozom antikor(LKM)-1 ve anti LKM3 ve veya anti karaciğer sitozölü antikor(LC1) varlığı tip 2 otoimmün hepatit için belirteçtir[8], [9]

Hastalık tüm etnik grupları, çocuklardan ileri yaş grubuna kadar her yaştan bireyi etkilemekte olup özellikle orta yaş kadınlarda sık görülmektedir[8]. Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde, OİH'de kadınların üstünlüğü belirgindir ve erkek/kadın oranı 1:4 ila 1:6 civarındadır[10]. Hastalık insidansı ülkeler ve kıtalar arasında oldukça değişkenlik göstermekte olup net prevalans ve insidansı bilinmemektedir. 2019 yılında yapılan bir derlemede dünya genelinde toplanan yıllık insidans ve prevalans 1.37-17.44/100.000'tür. Amerika, Asya ve Avrupa popülasyonu için toplanan yıllık insidans sırasıyla 100.000 kişide 1.00, 1.31 ve 1.37'dir. ve Amerikan, Asya ve Avrupa nüfusu için toplanan prevalans ise 100.000 kişide sırasıyla 22.80, 12.99 ve 19.44'tür[11], [12] Kuzey Avrupa popülasyonlarında hastalık prevalansının 100.000 kişide 17 civarında olduğu tahmin edilmektedir[13], [14]

Önceki epidemiyolojik raporlarda hastalık başlangıç yaşı olarak 10-30 ve 40-60 yaş arası olarak iki pik görülmekte iken son çalışmalarda 60 yaş üstü popülasyonda hastalığın göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmiştir[8], [12], [15], [16]

2.1.2. Etiyopatogenez

Hastalığın altta yatan sebebi net anlaşılamamış olsa da genetik yatkınlık, epigenetik, moleküler taklit ve regülatör T hücre fonksiyonlarında anormallik hastalığın ortaya çıkması ve devamında rol oynamaktadır[7], [17], [18]. Özellikle HLA

DR3 ve DR4 olmak üzere HLA allelleri genetik yatkınlıkta bildirilmiştir[19], [20], [21]. Nükleotid dizilimini değiştirmeden gen ekspresyonunu değiştiren epigenetik faktörler hastalık fenotipini ve kliniğini ortaya çıkarabilmektedir[22]

Th1 hücrelerinin, Th17/Th22 hücrelerinin, T regülatuar hücrelerinin, aktive makrofajların, komplemanların ve doğal katil hücrelerinin işleyişleri birbirleri ilişkili ve düzen içerisindedir, işleyişte bozulma olması durumunda otoimmün bozukluklar meydana gelebilmektedir[23] T regülatuar hücrelerinin fonksiyonlarda bozulma ve sayılarında azalması durumunda Th17 gibi sitotoksik hücrelerin üzerindeki denetimin kalkmasıyla karaciğer hasarı başlaması ve bu hasarın devamı ortaya çıkabilmektedir[24], [25]

Karaciğerde otoimmün reaksiyonun moleküler taklit temelli bir mekanizmayla tetiklenmesi için dış etkenlere maruz kalmanın gerekli olduğu düşünülmektedir[17] Hepatit virüsleri, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, kızamık virüsü ve varisella zoster virüsü gibi yaygın viral enfeksiyonlar potansiyel tetikleyicilerdir[26], [27], [28]

Bazı ilaçların otoimmün hepatit benzeri bir durumun ortaya çıkışı ile ilişkilendirildiği görülmüştür. Nitrofurantoin, minosiklin, oksifenisatin, ornidazol, metildopa, diklofenak, interferon, atorvastatin, yüksek dozda aktif antiretroviral tedavi ve infliximab, natalizumab ve adalimumab gibi biyolojik ajanlar otoimmün hepatiti tetikleme ile ilişkilendirilmiştir[29], [30], [31], [32]. Moleküler taklit ayrıca, mikrobiyomla ilişkili ve ilaca bağlı bağırsak otoimmünitesi için olası bir unsur olarak öne sürülmektedir[7], [11], [17]

Mikrobiyomun bileşimindeki değişiklikler bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açabilmekte, bu da daha sonra bakterilerin portal dolaşıma geçişini kolaylaştırmaktadır[33]. Diyet ve antibiyotik maruziyetiyle gelişen bağırsak bariyerinde bozulmanın immün aracılı karaciğer inflamasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir[34] Bağırsak mikrobiyotasındaki patognomonik değişiklikler yakın zamanda otoimmün hepatitin deneysel insanlaştırılmış fare modelinde tanımlanmıştır [35]

2.1.3. Klinik Bulgular

Hastalığın ortaya çıkışı asemptomatik durumdan karaciğer yetmezliğine yol açan fulminan hepatite kadar değişkenlik gösterebilmektedir[36] Semptomlar yorgunluk, halsizlik, kaşıntı, sağ üst kadranda hafif ağrı, anoreksi, kilo kaybı, bulantı, artralji gibi spesifik olmayan şikayetlere kadar değişiklik gösterebilmektedir[8], [37] Otoimmün hepatitin akut başlangıcı sadece yetişkinlerde değil çocuklarda ve ergenlerde de dünya çapında en sık görülen klinik durum haline gelmiştir[36], [38], [39]. 2019 Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği'nin(AASLD) uygulama kılavuzunda batı ülkelerinde OİH'li bireylerin %25-75'inin akut başlangıçlı ve hastalık süresinin 30 günden az olduğunu belirtmektedir[8], [40] Kore'de yapılan bir çalışma hemen hemen aynı tanımları kullanarak prevalansın %46,4 olduğunu bildirilmiştir[41]

Asemptomatik dönemde fizik muayene genellikle normaldir. Hastalarda ekskoriasyon, hepatomegali, sarılık saptanabilir. Spider anjiyom, palmar eritem, ödem, asit veya splenomegali özellikle portal hipertansiyon ve sirozu olan hastalar görülmektedir[8], [9]

2.1.4 Laboratuvar Özellikleri

Serum aminotransferazlarının(AST,ALT) değerlerinde artış, yükselmiş immünglobulin değerleri, otoantikör varlığı OİH için önemli laboratuvar bulgularıdır.

Akut başlangıçlı OİH durumunda serum aminotransferazlarının değeri üst sınırının 10 ile 20 katını aşabilir ve alkalın fosfatazın AST'ye veya ALT'ye oranı sıklıkla 1/5 'tir ve bazı vakalarda 1/10'dur[42]. Gamaglobulinlerin ve özellikle serum IgG düzeylerinin yükselmesi, OİH'nin tanısall bir özelliğidir, tipik olarak IgA ve IgM düzeyleri normal kalırken IgG'de artış olmaktadır[6].

Otoantikörler OİH tanısında önemli bir rol oynamaktadır ve çoğu hastalığa özgü olmasa da tanısall puanlama sistemlerinin tüm versiyonlarının temel bileşenlerini oluşturmaktadır. ANA, SMA ve LKM OİH tanısında kullanılan ana otoantikörlerdir. OİH'li hastaların %49'unda başvuru sırasında izole serolojik bulgu olarak ANA, SMA veya anti-LKM1 saptanmıştır ve %51'inde birden fazla otoantikör bulunmaktadır[43] Ayrıca ANA primer sklerozan kolanjit (PSC; %29), kronik hepatit C (%26), kronik hepatit B (%32), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD, %34) ve kronik alkolle ilişkili karaciğer hastalığında (%21) izole bir serolojik bulgu olarak ortaya çıkabilirken,

SMA ise PSK (%6), kronik hepatit C (%6) ve kronik alkolle ilişkili karaciğer hastalığında (%4) izole bir serolojik bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir[8] ANA ve SMA, OİH dışındaki karaciğer hastalıklarının <%10'unda eşzamanlıdır ve başvuru anında iki otoantikor tespit edilirse AIH'nin tanısallı doğruluğu %58'den %74'e yükselmektedir[43]

OİH'nin serolojik alt sınıflandırması otoantikor profiline dayanmakta olup tip 1 OİH'nin belirteçleri ANA ve SMA'yken, tip 2 OİH'nin belirteçleri ANTi LKM tip 1 ve anti-LC1 antikorlarıdır[8], [21] Otoimmün hepatitli hastaların yaklaşık %15-20'sinde saptanan anti-SLA/LP antikorları otoimmün hepatit için yüksek özgüllük (0,99) ancak düşük duyarlılık (0,19) göstermektedir[44] 2020 yılında Zachou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Anti-SLA/LP pozitif hastaların nüksetme riski daha yüksek gibi görülmüş ve bu nedenle daha sıklıkla kalıcı immünsüpresyona ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş [45]

Filamentöz (F) aktine (anti-aktin) karşı antikorlar SMA'nın bir alt kümesidir, AIH ve SMA hastalarının %86-%100'ünde mevcuttur[46], [47].

Atipik periferik anti nötrofil sitoplazmik antikor(pANCA)tip 1 OİH hastalarında %50-%92 oranında bulunmaktadır[48], [49] ancak PSK ve OİH-PSK örtüşme sendromu sendromu ve ülseratif kolitteki tanısallı spesifiklikten yoksundurlar[49], [50] Anti-LC1 genellikle anti-LKM1 pozitif hastalarda görülmektedir[51] ve bunlar çoğunlukla ciddi karaciğer hastalığı olan çocuklarda saptanmaktadır[51], [52]

2.1.5 Histolojik Özellikleri

OİH için patognomonik bir histoloji yoktur fakat karaciğerdeki OİH ile uyumlu inflamatuvar hasarın histolojik kanıtı OİH tanısının konulması için önemlidir[6], [53]. Histolojik değerlendirme transaminaz konsantrasyonlarındaki artışla güvenilir bir şekilde gösterilemeyen inflamatuvar aktivasyon ve şiddetini, arayüz hepatit ve lobüler inflamasyon gibi bulgularla gösterebilmesi açısından değerlidir[11] Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun basitleştirilmiş kriterlerine göre OİH tanısı içi karaciğer histolojisinde arayüz lenfositik hepatit, emperipolesis ve hepatoselüler rozet görünümünden en az ikisi olmalıdır[53]

Safra kanalı hasarı tipik olarak AIH'nin bir özelliği değildir, ancak ciddi vakalarda da gözlemlenebilmektedir[6]. Karaciğer histolojisini yorumlamadaki zorluk, otoimmün hepatitin akut başlangıcındaki ilk üç ay içinde biyopsi alınmasıdır[54], [55] Akut dönemde Karaciğer hasarı sentrilobüler bölgede baskındır ve perisantralardan portal-periportal hepatite geçişin ancak bundan sonra ortaya çıkmaktadır[56]

2.1.6. Görüntüleme

OİH için spesifik bir görüntüleme bulgusu yoktur. İleri derecede karaciğer hastalığı olan hastalarda batın ultrasonografisinde siroz ve portal hipertansiyon bulguları gözlenebilir. Biyokimyada kolestaz bulguları olması durumunda ise primer biliyer kolanjit için özgü antikörleri olmayanlarda, OİH-PSK örtüşme sendromunun olasılığı akla gelmeli ve MR kolanjiopankreatografi(MRCP) ile araştırılmalıdır.

Diğer kronik karaciğer hastalığı nedenlerinde(NAFLD,Kronik viral hepatitler vs.) karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılan skorlamala sistemleri (APRI, FIB-4) OİH için henüz iyi sonuçlar vermemektedir[57]. FibroScan ile karaciğer elastisite ölçümü, OİH'de histolojik fibrozis derecesi ile uygun bulunmuştur ve siroz teşhisi için önerilen eşik değeri 16 kPa olarak belirtilmektedir[58] Bununla birlikte, akut inflamasyon döneminde FibroScan ile fibrozis değerlendirilmesi yanlış sonuçlara yol açması nedeniyle Fibroscan'le remisyon döneminde değerlendirilme yapılması önerilmektedir [8], [57]

2.1.7. Tanı Kriterleri

OİH tanısı için ilk skorlama sistemi 1993'te geliştirilip, 1999'da revize edilip ve 2008'de tanı sürecini daha standardize ve kolay hale getirmek için sadeleştirilmiştir[53], [59], [60] 2008 Basitleştirilmiş Skorlama Sisteminde, hipergamaglobulinemi, otoantikor varlığı, histoloji ve viral hepatitin dışlanması şeklinde dört değişken bulunmaktadır[53]

Basitleştirilmiş puanlama sistemi, eşzamanlı başka immün bozuklukları olan hastalarda otoimmün hepatitin dışlanmasında faydalı atipik vakaları belirlemede başarısız görülmüştür[61] ve bu nedenle her zaman klinik kararlar kullanılması önerilmiştir[62]

Tablo 1. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu revize edilmiş orijinal skorum sistemi [53]

Değişkenler	Değer	Puan
ANA veya SMA/F-actin	Pozitif	1
ANA veya SMA/F-actin	Şiddetli Pozitif	2
Anti LKM-1(liver-kidney-microsomal antibody)	≥1:40	2
Anti- SLA(soluble liver antigen)	Pozitif	2
IgG	>normal üst limit	1
	>1.1x normal üst limit	2
Karaciğer histolojisi	OİH ile uyumlu	1
	Tipik OİH	2
Viral hepatit yok	Evet	2

ANA=anti nükleer antikor; F-actin=filamentöz aktin; IFT=indirekt immünofloresan
SMA=smooth muscle antibodies. ≥6 puan=muhtemel OİH; ≥7 puan=kesin OİH.

2.1.8. Tedavi

OİH medikal tedavinin başarılı olduğu ilk karaciğer hastalığıdır. Tedavinin amacı hastalığın remisyona girmesini sağlamak, remisyonu devam ettirmek, semptomları sonlandırmak, karaciğer hasarını ve fibrozisi durdurmak ve hatta geriletmektir[8], [11] Steroid temelli immünsupresif tedaviye %75-90 ile oldukça iyi yanıt verdiği gösterilmiştir[63]. Steroide yanıt OİH'nin önemli bir özelliğidir ve bu durum Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu'nun revize tanı kriterlerinden biridir[60]. Steroide yanıtızsızlık tanımı tekrar gözden geçirmemiz konusunda yönlendiricidir.

Tedavide ilk amaç tam biyokimyasal cevabın elde edilmesidir yani transaminazların ve Ig G konsantrasyonlarının tamamıyla normale dönmesidir [64]

Tam bir biyokimyasal yanıt, histolojik remisyonun yalnızca temsili bir göstergesidir ancak öngörme gücü o kadar yüksektir ki çoğu durumda transaminaz ve IgG konsantrasyonları tamamen güvenilir hastalık belirteçleridir[11] Remisyona ulaşmak için gereken süre farklılık göstermektedir, genellikle altı ayı bulabilir.

Başlangıç tedavisinde 40-60 mg prednizolon tek başına veya 20-40 mg gibi daha düşük doz prednizolona ek olarak 50-150 mg azatioprin (AZA)

kullanılmaktadır[8]. Avrupa'da prednizolon, prednizona tercih edilmekte, dozları ise günde 1 mg/kg prednizolon ile birlikte günde 1-2 mg/kg AZA uygulaması şeklindedir[8]

Avrupa genelinde dokuz merkezde tedavi edilen 451 hasta üzerinde yakın zamanda yapılan geniş kapsamlı bir retrospektif analizde prednizolonun 0,5 mg/kg başlangıçlı dozunun, yaygın olarak kullanılan ve önerilen 1 mg/kg başlangıç dozuna benzer şekilde etkili olduğunu göstermiştir[65] Bazı merkezlerde AZA, glukokortikoidlerle aynı anda başlanırken çoğu merkez steroid yanıtını doğrulamak, TPMT durumunu değerlendirmek ve nadir görülen AZA kaynaklı hepatit olasılığını dışlayarak tedavi yanıtını değerlendirmek için AZA'ya başlamadan önce 2 hafta beklenmesini önermektedir[8]. İlk yanıt için steroidler tercih edilirken, idame için azatioprin tercih edilen ilaçtır[66] AZA aynı zamanda tedaviye yanıtı artırmakta ve steroid yan etkilerinin azaltılmasına da yardımcı olmaktadır. İdame tedavide bir çok hastada 1-2 mg/kg dozunda AZA tek başına ve ya ek olarak düşük doz steroid kullanılmaktadır[21] Biyokimyasal remisyon sağlandıktan sonra prednizon veya prednizolonun kademeli olarak günlük 20 mg'a sonrasında günlük 20 mg'dan itibaren remisyonun sürdürülmesine yetecek bireysel düzeylere kadar azaltılabilir; 10 mg/gün'e ulaşıncaya kadar her hafta 5 mg azaltma yapılmalı ve hatta günlük 5 mg'a kadar haftada 2,5 mg'lık bir azaltma önerilmiştir[63]

Azatioprin intoleransı oldukça yaygındır ve semptomlar genelde tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkmaktadır[67] Aktif azatioprin metaboliti 6-tyoguaninin (6-MP), otoimmün hepatitin tedavisi için en uygun ilaç olduğundan, bir hastayı azatioprin intoleransı varlığı ile etiketlemeden önce, tercihen 6-merkaptopurin ilacı ile düşük bir başlangıç dozunda yeniden maruz bırakma girişiminde bulunulmalıdır[67], [68]

Hem azatioprin hem de 6-MP'yi tolere edemeyen hastalarda, MMF ikinci basamak ilaç olarak kullanılmalı, günde iki kez 500 mg'lık dozla başlanmalı ve günde iki kez 1 gr'a çıkılmalıdır[8], [69], [70], [71]

Ayrıca steroid tedavisinde prednison ve prednisolon yerine budesonide alternatif ilaç olarak test edilmiş, ilk geniş randomize çalışmada budesonidin etkisinin prednison ve prednisolon ile benzer olduğu gösterilmiş ve başlangıç dozu olarak 9mg önerilmiştir[72]. Sonraki gözlemsel çalışmalar ve kişisel deneyimlerde budesonid ile

yanıt oranının daha yavaş olduğunu ve dolayısıyla tam biyokimyasal yanıt elde edilene kadar genellikle daha uzun bir sürenin geçeceğini göstermiştir[73], [74]. İspanya'da budesonid ile tedavi edilen otoimmün hepatitli 105 hastayı ve prednizon ile tedavi edilen 276 hastayı karşılaştıran çok yakın zamanda dünya genelinde yapılan çalışmada budesonidin yalnızca daha yavaş bir yanıt değil aynı zamanda önemli ölçüde daha düşük bir genel yanıt oranı olduğu gösterilmiş ve budesonidin otoimmün hepatitte herhangi bir avantajının sorgulanmasına yol açmıştır[75], [76]

Tedavinin kesilmeden önce en az 2 yıl boyunca normal serum AST, ALT ve IgG düzeylerinin sağlanması önerilmiştir[21], [77] Sirozlu hastalarda serum IgG düzeyinde kronik yükselme olabilir, iki yılı geçkin bir periyotta diğer testler normale tedavinin kesilmesi değerlendirilebilir[78], [79] Karaciğer dokusunun normale döndürülmesi daha sonraki nüksetme riskini %28'e düşürmektedir[78] ve tercihen tedavi durdurulmadan önce karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Histolojik hastalık aktivitesi indeksi(HAI) 3'ün üzerinde ise immünsüpresif tedavi durdurulmamalıdır.[80]HAI, periportal nekroz, intralobüler dejenerasyon ve portal inflamasyonun hepatit bileşenlerini 1'den 18'e kadar bir ölçekte derecelendiren histolojik bir puanlama aracıdır. 1-3 arası bir HAI puanı minimal hepatiti göstermektedir.

Akut karaciğer yetmezliği veya dekompanse siroz gelişmesi durumunda karaciğer nakli için endikasyondur[81]

2.1.9. Prognoz

Tedavisiz bırakılan OİH çoğu zaman karaciğer yetmezliğine ve beş yıl içinde ölüme neden olurken, uygun şekilde tedavi edilen OİH uzun süreli sağkalım ve iyi bir yaşam kalitesi ile mükemmel bir prognoza sahiptir[11] İngiltere'de bir merkezde yapılan uzun dönem prednizolon çalışmasında tedavi görmeyen hastaların ortalama hayatta kalma süresi 3.3 yıl iken steroidle tedavi edilen grupta 12.2 yıl olduğu gösterilmiştir.[82] Standart tedavi çoğu hastada çok etkili olmasına rağmen önemli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir, tedavinin uzun süreli olması gerekmekte ve hastaların %20-30'unda tam yanıt alınamamaktadır[11]

Tanıda %30 kadar hastada siroz tespit edilmektedir[83] Hepatoselüler karsinom(HCC) karaciğer sirozunun iyi bilinen bir komplikasyonu olup, HCC otoimmün

hepatitli hastalarda diğer nedenlerden dolayı karaciğer sirozu zemininde HCC gelişenlere göre önemli ölçüde daha az görülmektedir[84]

Otoimmün hepatit zemininde sirozlu hastaların %1-9'unda HCC gelişir ve yıllık görülme sıklığı %1,1-1,9'dur[85]

Otoimmün karaciğer hastalığı, karaciğer transplantasyonunun ana endikasyonlarından biridir. Avrupa ve ABD'de transplantasyonların yaklaşık %24'ünü oluşturmaktadır.[86] OİH, PBK ve PSK olmak üzere üç ana otoimmün karaciğer hastalıklarından yalnızca OİH , akut karaciğer yetmezliği ile karşımıza gelebilir ve acil karaciğer nakli gerekebilir[87]

1995 ve 2014 yılları arasında Birleşik Krallık ve ABD'nin karaciğer nakli bekleme listeleri incelenerek yapılan bir yayında otoimmün hepatit için karaciğer nakli Birleşik Krallık ve ABD'de sırasıyla milyon nüfus başına 0,5 ila 0,8 arasında olduğu gösterilmiştir[88]

2.1.10. Takip ve İzlem

Takipte tedavinin kesilmesi en az 2 yıl boyunca serum aminotransferaz ve IgG seviyeleri normalleşmiş olan hastalarda düşünülebilir[8], [81]

Tedavi kesilmesi durumunda hastalar , devam eden ilk 12 ay boyunca düzenli olarak laboratuvar değerleri ile yakından izlenmelidir. Alevlenme olması durumunda, biyokimyasal remisyon için tedavinin hızla yeniden başlatılmalı ve ardından uzun süreli bir tedavi planı yapılmalıdır[8].

Takiplerde kolestatik enzimlerde yükselme durumunda akla OİH-PBK örtüşme sendromu, OİH-PSK örtüşme sendromu sendromları akla getirilmelidir. Yine takip sürecinde ekstrahepatik manifestasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

2.2.Primer Biliyer Kolanjit

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Primer biliyer kolanjit antimitokondrial antikor(AMA) varlığı ile dikkat çekici, küçük ve orta çaplı safra kanallarının lenfosit ve T hücre ilişkili geri dönüşümsüz yıkımıyla karakterize, fibrozise ve siroza sebep olan, etyolojisi net bilinmeyen kronik kolestatik otoimmün karaciğer hastalığıdır.

Tanı sırasında çoğu asemptomatiktir ve tanıda veya takipte semptomların varlığı veya yokluğu hastalığın evresi ile korelasyon göstermemekte ayrıca sağkalım sonuçlarında hiçbir fark göstermemektedir[89] Yorgunluk hastalık seyrince hastaların % 80'ine kadar görülmesi ile en yaygın yakınmadır[90] Kaşıntı, bilişsel fonksiyonlarda zayıflama, kuru göz, kuru ağız, vajinal kuruluk, uzun kemiklerde ağrı, sağ üst kadranda ağrısı da semptomları arasındadır.

PBK tüm yaş, cinsiyet ve etnik grupları etkileyen bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden fazla görülmekte olup önceki çalışmalarda yaklaşık 10/1 oran bildirilirken yakın zamanlı çalışmalarda yaklaşık oran 6-4/1 ve ortalama görülme yaşı 55-60'tır[91], [92], [93], [94]. Yıllık insidans ve prevalansla ilgili çalışmalarda oranlar arasında geniş farklılıklar olup yaklaşık oranları sırasıyla 100.000 kişide 0,33-5,8 ve 100.000 kişide 1,91-4,2 arasında değişmektedir[93], [94], [95], [96], [97]

2.2.2. Etiyopatogenez

PBK'nın kesin etyolojisi hala bilinmemekle beraber ortaya çıkışında multifaktör olup, mitokondriyal antijenlere karşı tolerans kaybıyla ilişkili intrahepatik safra kanallarının T lenfositler aracılı otoimmün hasarıyla karakterize bir hastalıktır. Çevresel faktörlerin, genetik olarak yatkın kişilerde safra kanalı epiteline karşı muhtemel bir otoimmün süreci başlattığı kabul edilmektedir[98]

İmmün sistem ile safra yollarının etkileşimi sonrasında safra epitel hücresi hasarının gerçekleşmesi, devamında kronik kolestaz ve karaciğer fibrozise doğru ilerler. Patogeneizde ön plana çıkan durumlardan birisi, piruvat dehidrojenaz kompleksi epitopunun antijenik E2 (PDK-E2) alt birimlerinin safra epitel hücrelerinin apoptozuyla salınması ve sonuçta safra epitel hücrelerini hedef alan çok immün tepkinin ortaya çıkmasıdır.[99] Hem humoral hem hücreli immün sistem patogeneizde yer almaktadır. PBK'lı hastaların çoğunda, mitokondriyal iç membranda bulunan PDK-E2'ye karşı AMA saptanmaktadır. PBK hastalarında portal triadlarında yüksek konsantrasyonda CD4 ve CD8 T hücrelerinin saptanması, hastalığın patogenezinde T-lenfositlerin direkt rol oynadığını düşündürmektedir[100]

Hastalığın tetikleyicisi olarak, idrar yolu enfeksiyonları (*Escherichia coli*, *Mycobacterium gordonae* veya *Novosphingobium aromaticivorans*'ın neden olduğu),

oje maruziyeti, saç boyları, sigara kullanımı öyküsü olması ve toksik atık bölgeleri ile ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur[101], [102], [103]

Monozigotik ikizlerde %63 uyum oranı görülmüş ki bu durum otoimmün karaciğerler hastalıkları arasında bildirilen en yüksek oran, ayrıca PBK'lı hastaların birinci derece akrabalarında göreceli risk 9,13-10,5 iken beşinci derece akrabalarında 1,66 bulunmuş ve bu da genetik faktörlerin PBK'nın ortaya çıkışına katkıda bulunduğunu göstermektedir[104], [105], [106]

Geniş hasta gruplarında yapılan genetik çalışmalarda, insan lökosit antijeni(HLA) güçlü hastalık ilişkisini göstermiştir[107], [108], [109], [110]. HLA dışı risk lokusları arasında ise immün regülasyonda önemli bir rol oynayan interlökin-12'nin (IL-12) hastalıkla uyumlu bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir[111]

2.2.3. Klinik Bulgular

PBK'lı hastaların yaklaşık %50-60'ı tanı esnasında semptomsuzdur ve hastalık başka sebepler nedeni ile yapılan laboratuvar tetkiklerinde karaciğer enzim testlerinde bozukluklarla tespit edilir . En sık karşılaşılan semptomlar yorgunluk ve kaşıntıdır. Yeni tanı alanların yaklaşık yarısında yorgunluk, üçte birinde ise kaşıntı ana yakınmadır[112] Sağ üst kadranda ağrısı eşlik edebilir. Ciltte hiperpigmentasyon, kolesterol birikimine bağlı ksantelezma, hepatosplenomegali görülebilir. PBK altında siroz gelişen hastalarda telenjiyektazi, asit, ödem, sarılık, üst ekstremitelerde kas güçsüzlüğü, batında kollateraller görülebilir. Hastalarda ek olarak eşlik eden otoimmün bozukluklara bağlı başka bulgu ve semptomlar da olabilmektedir.

Hastalığın uzun süreli komplikasyonları arasında osteopeni ve osteoporoz, hiperlipidemi ve vitamin eksiklikleri yer almaktadır[103]

2.2.4. Laboratuvar Bulguları

PBK'lı neredeyse tüm hastalarda serum alkalın fosfataz değerleri yüksek ve AMA pozitifliği mevcuttur. Tipik olarak alkalın fosfataz (ALP) seviyeleri normalin üst sınırının 2 veya daha fazla katına çıkar ve bu artış genellikle 6 ay veya daha uzun süre devam eder[113]

Hastalığın karakteristik antikoru AMA, PBK için %85,6 duyarlılıkta ve %94,5 özgüllükte bulunmuştur[114] Serum bilirubin değerleri tanıda genelde normal

değerlerdedir, hastalığın ilerleyen dönemlerinde yükselebilmektedir. Serum aminotransaminazları normal ve hafif yüksek değerde olmaktadır, yüksekliğinde eşlik eden OİH açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalarda %50 ANA pozitifliği eşlik edebilmektedir[115] Hastalık şiddeti ile AMA titresi arasında korelasyon bulunmamıştır[116]

Hastaların yaklaşık %5-%10'unda AMA bulunmamakta veya düşük titrelerde saptanmaktadır[98] AMA saptanmayan hastaları %30'undan çoğunda anti-sp100 ve anti-gp210 antikorları dahil olmak üzere PBK'ya özgü anti-nükleer antikorlar görülmektedir[117] Anti-gp210 hastaların %13,8-48,2'sinde yüksek özgüllükle (>%98) tespit edilebilmektedir[114]

2.2.5 Histolojik Özellikleri

Patognomonik bir histolojik bulgusu yoktur. Süpüratif olmayan, yıkıcı kolanjit olarak isimlendirilen florid kanal lezyonu, primer biliyer kolanjitin ayırt edici histolojik lezyonu olarak bildirilmekle beraber, tipik olarak kabul edilse bile PBK hastalarının biyopsi örneklerinin yalnızca %10'unda, genellikle hastalığın erken evrelerinde bu lezyona rastlanmaktadır[118]

Florid kanal lezyonu, safra kanallarını saran ve sonunda yok eden kronik, yoğun, inflamatuvar sızıntıyla karakterizedir[118] Enflamatuvar hücreler komşu kolanjiyositler arasına sızarak safra kanalı bazal membranını tahrip etmektedir[113] Büyük ve ekstrahepatik kanalların korunmasıyla birlikte küçük interlobüler ve septal safra kanallarını etkilemektedir. Enflamatuvar infiltrasyon temel olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositlerden ve değişken sayıda diğer inflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır[118] İnflamatuvar hücreler bazen birleşerek epiteloïd kazeifiye olmayan granülom oluşturabilmekte, bu durum özellikle hasarlı bir safra kanalıyla yakından ilişkili olduğunda PBK için tipik bir bulgudur[113] Biyopsi örneğinde granülom olması durumunda sarkoidoz ve enfeksiyonlar ayırıcı tanıya alınmalıdır.

2.2.6. Görüntüleme

Görüntülemeyle tespit edilebilecek herhangi bir anormallik saptanmaz. Bununla birlikte, PBK şüphesi olan hastalarda, kolestaz veya karaciğer neoplazmlarının ekstrahepatik nedenlerini dışlamak için batin ultrasonografisi(USG) yapılması faydalıdır. Batin USG ileri PBK'lı vakalarda kronik karaciğer hastalığı

bulguları olan asit, hepatomegali, splenomegali, portal hipertansiyonu göstermekte faydalıdır.

2.2.7. Tanı

Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon ve karaciğeri etkileyen komorbidite olmadan aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı PBK tanısı koydurmaktadır[98]

1. Normal üst sınırın en az 1,5 katı alkalın fosfataz yüksekliğinin en az 6 ay boyunca sürmesi,
2. 1/40 veya daha yüksek titrede AMA pozitifliği ya da AMA negatifse diğer PBK'ya özgü otoantikörlerin varlığı (sp100 veya gp210),
3. Histolojik olarak süpüratif olmayan yıkıcı kolanjit ve interlobüler safra kanalı hasarının gösterilmesi.

Tanı koymak için genellikle karaciğer biyopsisi gerekmemekle birlikte biyopsi, prognoz ve evreleme açısından yararlıdır[119]

2.2.8. Tedavi

PBK tedavisinde safra asidi bazlı tedavi yaklaşımları hakimdir. Ursodeoksikolik asit (UDKA) birinci basamak tedavidir ve günlük oral olarak 13-15 mg/kg dozda uygulanır[118]. UDKA, hepatositlerde ve kolanjiyositlerde transkripsiyon sonrası bir sekretagogdur ve transkripsiyon sonrası sinyal yoluyla taşıyıcı proteinlerin ve kanalların hedef membranlarına transferini uyarmaktadır[120] Ayrıca UDKA hepatositlerde ve kolanjiyositlerde sitoprotektif (anti-apoptotik vs.) etkiler göstermektedir[121] PBK'lı hastalarda UDKA tedavisinin, erken ve ileri hastalığı olanlar dahil olmak üzere ve ayrıca UDKA yanıtı kabul kriterlerini karşılamayan hastalarda karaciğer transplantasyonsuz sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir[120], [122] UDKA ile biyokimyasal parametrelerdeki iyileşme ılımlı dahi olsa sağ kalım süresini artırdığı bilinmektedir[120]

UDKA yanıtı olmayan hastalar tüm hastaların %30-40'ını temsil etmektedir ve tedaviye yanıt veren hastalara kıyasla kötü prognoza ve daha fazla nakil ihtiyacına ve ayrıca daha yüksek mortaliteye sahiptir[123]

Obetolik asit(OKA), UDKA tedavisine tolerans göstermeyen veya 12 aylık tedaviden fayda görmeyen, tedaviye yanıt vermeyen PBK hastaları için monoterapi olarak önerilen tek ikinci basamak tedavidir[118] Avrupa Karaciğer Çalışmaları

Derneği'nin(EASL) klavuzunda başlangıç dozu 5 mg olarak ve altı ayda tolere edilebilirliğe göre dozun 10 mg'ye kadar çıkılması önerilmiştir[118]

2016'daki 216 hasta içeren çift kör randomize plasebo kontrollü on iki aylık takip süreli bir faz III çalışmada, normalin üst sınırının 1.67 katı ve üstü ALP değeri ve veya bilirubin yüksekliği normalin üst sınırın iki katı ve üstü olanlarda tek başına oral OKA tedavisinin biyokimyasal etkinliğinin kanıtı gösterilmiştir[124]

OKA , safra asitlerinin homeostazisiyle ilgili karmaşık sinyal yollarını düzenleyen, esas olarak karaciğerde ve bağırsakta eksprese edilen farnesoidi X reseptör(FXR) agonistidir[120]. FXR'yi aktive ederek safra asitlerini sentezinde ve hepatik alımında azalmaya ve safra asitlerinin karaciğerden sekresyonunda artışa yol açan hücresel yolları tetikler[120]

Lisanslı olmayan tedaviler arasında fibrik asit türevleri ve budesonid vardır[98], [118], [125]. 2018 yılında yayınlanmış olan plasebo kontrollü faz 3 çalışmada, tek başına ursodeoksikolik aside yetersiz yanıt durumunda ursodeoksikolik asitle birlikte bezofibrat tedavisi, plasebo ve ursodeoksikolik asit tedavisine göre anlamlı derecede daha yüksek bir tam biyokimyasal yanıt oranıyla sonuçlanmıştır[126]

Karaciğer nakli, dekompanse sirozlu hastalarda hayat kurtarıcıdır. Nakil sonrası, PBK hastaların %25'inde tekrarladığı görülmüştür[103]

2.2.9. Prognoz

PBK'da safra yollarının hasarı siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açabilir ancak hastalığın ilerleme hızı değişkendir. Bazı hastalar teşhisten sonraki birkaç yıl içinde son dönem karaciğer yetmezliğine ilerler, bazıları kompanse siroz geliştirir, bazılarında siroz bile gelişmemektedir[127] Tedavi edilmeyen hastalar için nakilsiz hayatta kalma oranının 5, 10 ve 15 yılda sırasıyla %79, %59 ve %32 olduğu tahmin edilmektedir[97] PBK prognozu, UDKA tedavisiyle belirgin şekilde iyileşmiştir ve erken evre birçok hastanın normal bir yaşam beklentisi olabilir[120] UDKA tedavisi periportal nekroinflamatuvar lezyonları azaltmakta, duktüler proliferasyonu iyileştirmekte ve hastalığın erken aşamalarında(evre I-II) verildiğinde histolojik evrenin ilerlemesini geciktirmekte ve daha ileri evre hastalık sürecinde tedavi

başlandığında UDKA hala inflamasyonu ve duktüler proliferasyonu iyileştirebilmekte ancak fibrozisi tersine çevirememektedir[128], [129]

Risk değerlendirme açısından GLOBE ve UK-PBK olarak UDKA sonrası geliştirilen iki prognostik skorlama bulunmaktadır. GLOBE skoru serum bilirubin, albümin, ALP, bir yıllık UDKA tedavisi sonrası trombosit sayısı, tedaviye başlama yaşını içermektedir. GLOBE skoru 0,30'un üzerinde olan hastaların aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı popülasyona göre nakilsiz hayatta kalma süreleri daha kısa saptanmıştır[130]. UK-PBK skoru 12 aylık UDCA sonrasındaki bazal albümin ve trombosit sayısının yanı sıra bilirubin, transaminazlar ve alkalın fosfatazın 5, 10 ve 15 yıl içinde gerçekleşebilecek olan karaciğer transplant riski veya karaciğere bağlı ölüm riskini öngördüğünü saptamıştır[127]. Ayrıca ayrı ayrı çalışmalarda ALP ve bilirubin değerlerinin ölüm ve karaciğer nakilsiz sağ kalım öngörüsünde güvenilir olduğu gösterilmiştir[98], [131]

2.2.10. Takip ve İzlem

UDKA süresiz olarak sürdürülmelidir, OKA'nın uzun süreli kullanımına dair veriler eksiktir[98] Karaciğer testlerinin takibi 3 aydan 6 aya kadar aralıklarla yapılmalıdır[132] Tiroid fonksiyon testleri ve yağda çözünen vitamin düzeyleri yılda bir görülmelidir[98] Elastografi ile risk değerlendirmesi yüksek riskli hastalarda (karaciğer elastisitesi > 10 kPa olan ve veya UDKA'ya yanıt vermeyen hastalar) yıllık, düşük riskli hastalarda(karaciğer elastisitesi<10 kPa olan ve veya UDKA'ya yanıt vermeyen hastalar ise iki yılda bir yapılmalı[132] Mayo risk skoru (karaciğer transplantlı olmayan PBK'lı hastalarda sağ kalımı öngören skor) 4.1'den yüksek olan veya geçici elastografi değerleri en az 7 kPa olan sirozu olduğu bilinen hastalar için varisleri değerlendirmek amacıyla üst endoskopi her 2 ila 3 yılda bir yapılmalıdır[98] Trombosit değerleri 150.000 altına düşen, hastalığı dekompanse olan veya başka portal hipertansiyon bulguları gösteren hastalarda özofagus varisleri açısından üst endoskopi görüntülemesi akla gelmelidir. Yine sirozlu hastalarda altı ayda bir hepatoselüler karsinom açısından alfa fetoprotein (AFP) ve karaciğer USG görülmesi önerilmektedir[132] Kemik mineral yoğunluğu kolestazın şiddetine bağlı olarak her 2 yılda bir değerlendirilmelidir[98]

2.3.Primer Sklerozan Kolanjit

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Primer sklerozan kolanjit (PSK), inflamasyon ve fibrozisin multifokal biliyer darlıklara yol açtığı, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, tekrarlayan kolanjit, biliyer siroz ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen nadir, kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır[133] İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının inflamasyonu ve yıkımıyla karakterizedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ile yakın ilişkisi bu hastalığın ayırt edici özelliği olup hastaların yaklaşık üçte ikisini etkilemektedir[134], [135]

Bilinen bir tetikleyici tespit edilemeyen hastalık primer sklerozan kolanjit olarak adlandırılırken, safra yolları hasarına sebep olan IgG4 ilişkili hastalık ,iskemi, enfeksiyon, toksisite gibi nedenlerin tespit edilmesi durumunda sekonder sklerozan kolanjit olarak isimlendirilmektedir ve bu sebepler PSK'nın histolojik ve radyolojik özelliklerini taklit etmektedirler[133]

Populasyon bazlı çalışmaların sistematik incelemesinde insidansının coğrafi olarak değişmekte olduğu belirtilmiş ve 100.000 kişide 0.9 -1.3 olarak saptanmıştır[136], [137], [138], [139]. Ayrıca prevalansı da değişiklik göstermekte olup çalışmalarda 100.000 kişide 16.2'ye ulaşmakta olduğu görülmüştür[137], [138]. PSK her iki cinsiyeti ve tüm yaş gruplarını etkilese de hastaların %60'ından fazlası erkektir ve ortalama başlangıç yaşı 30 ile 40 arasındadır[133], [134], [137]

Biliyer obstrüksiyon, kolanjit, sekonder biliyer siroz ve hepatobiliyer malign hastalığa bağlı hastaların %50'sinden fazlasının semptom gelişmesinden sonra 10-15 yıl içinde karaciğer nakline ihtiyacı olmaktadır[136], [140]

2.3.2. Etiyopatogenez

Patogenez net olarak aydınlatılamamıştır, gelişiminde çok sayıda genin rol oynadığı ve immünolojik olarak ise ana sorumlu HLA B olarak gösterilmiştir[141], [142], [143] Başka bir teori ise, PSK'nın bakteriyel aşırı çoğalmanın safra ağacına bakteriyel translokasyonu tetiklemesidir[118]

Hastalıkla ilişkili genetik yatkınlık, portal alanda kronik inflamasyonun varlığı ve İBH ile güçlü ilişki, PSK'nın, safra epitel hücrelerini hedef alan immün aracılı bir

hastalık olduğunu düşündürmekte olup güvenilir bir otoantikor tanımlanmamıştır ve immünosupresyona anlamlı bir yanıtı yoktur[125].

2.3.3. Klinik Bulgular

Erken dönemde hastalarda semptom nadirdir. Hastalığın oturduğu vakaların yaklaşık yarısında sağ üst kadranda ağrısı, kaşıntı, yorgunluk, sarılık gibi semptomlar görülmektedir[144]. PSK genelde asemptomatik hastaların rastlantısal bir şekilde kolestatik enzimlerinde yükseklik görülmesi veya yeni teşhis edilmiş ya da önceden mevcut İBH'sı olan hastaların sarılık, kaşıntı, sağ üst kadranda ağrısı gibi semptomlarının olması, biyokimyasal taramalarında kolestatik saptanması ile tanı almaktadır[139]. Ayrıca progrese hastalık durumunda karaciğer yetmezliğine sekonder sarılık, portal hipertansiyondan kaynaklanan varis kanaması, asit ve ya kolanjiyoselüler karsinom ile karşılaşılabilir[139].

2.3.4. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar kolestatik bir patern göstermekte olup çoğu hastada ALP artışı mevcuttur. Transaminazlardaki yükselme, primer sklerozan kolanjit-otoimmün hepatit örtüşme sendromu sendromu akla getirebilir. Serum bilirubin seviyelerinde yükseklik mevcut ise progrese hastalık, siroz veya biliyer darlık olasılığını düşündürmektedir.

Hastalığa spesifik bir otoantikor yoktur. Atipik perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor(pANCA) primer sklerozan kolanjitli hastaların %26-94'ünde pozitifdir ancak hastalığa özgü değildir ve prognozu yansıtmamaktadır[145]. ANA, ASMA, hipergamaglobulinemi, immünoglobulin alt tiplerinde artış görülebilmekle beraber otoimmün hepatit, IgG4 ile ilişkili hastalık veya örtüşme sendromu sendromu olasılığı konusunda dikkatli olunmalıdır[146]. Ayrıca serum IgG4 yüksekliği IgG4 ile ilişkili hastalığa özgü değildir ve PSK'da da rapor edilmiştir[147].

2.3.5 Histolojik Özellikleri

PSK tanısında karaciğer biyopsisi kolanjiyografi normal olduğunda değerlidir. Biyopsi, OİH özellikleriyle birlikte PSK düşündürür arayüz hepatitinin derecesinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir ve immünsüpresif tedavinin endike olup olmadığına karar verilmesine de yardımcı olabilir[146]. PSK'nın klasik histolojik

özelliği, soğan derisi olarak adlandırılan konsantrik periduktal fibrozistir fakat özellikle hastalığın erken dönemlerinde sıklıkla rastlanmaz.

2.3.6 Görüntüleme

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ile yapılan kolanjiyografi, PSK tanısı için standart görüntüleme yöntemi olup intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanallarında veya her ikisinde birden oluşan kısa multifokal darlıkların neden olduğu boncuk boncuk görünüm hastalık için karakteristiktir[146] Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP) ise komplikasyon riskleri nedeni ile genellikle safra kanalı darlıklarının terapötik müdahalesi veya değerlendirilmesi (fırça sitolojisi, biyopsi) için kullanılmaktadır. MRCP'yi ERCP ile karşılaştıran prospektif çalışmaların meta-analizinde MRCP'de primer sklerozan kolanjit tanısı için %86 duyarlılık ve %94 özgüllük bildirmiştir[148]

2.3.7. Tanı

Kolestaz parametreleri yüksek olan yetişkin hastalarda, yüksek kaliteli kolanjiyografide sklerozan kolanjitin tipik bulgularının varlığında ve ikincil nedenlerin dışlanması sonrası büyük kanal PSK tanısı konulur[149]. Tercih edilen görüntüleme yöntemi MRCP'dir ve tanıda otoantikörlerin yeri yoktur[149]

Ayrıca sebebi bulunamayan kolestaz enzim yüksekliği, normal MRCP bulguları durumu ve PSK ile uyumlu histolojik bulguların olması veya eşlik eden İBH olması halinde küçük kanal PSK akla gelmelidir[149]

2.3.8. Tedavi

Kesinliği kanıtlanmış bir tedavisi olmaması nedeni çoğu zaman tedavi uzman görüşüne dayanmaktadır. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği'nin(EASL) UDKA kullanımı için özel bir önerisi yok iken Amerikan Karaciğer Çalışmaları Derneği (AASLD) UDKA kullanımını önermektedir[150], [151] İlk çalışmalarda, biyokimya ve histolojide iyileşme olduğunu göstermiştir[152], [153]. 1997'de 105 hastanın dahil edildiği çift-kör randomize, 2.2 yıllık ortalama takip süreli bir çalışmada günde 13-15 mg/kg ursodeoksikolik asit verilen hastaların serum karaciğer biyokimyası ölçümlerinde iyileşme olduğunu ancak sağ kalımda iyileşme olmadığını göstermiştir[154]. Yüksek doz UDKA(28-30 mg/kg) serum karaciğer enzim seviyelerinde iyileşme sağlamakla beraber yüksek oranda ciddi yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir[155]. Birçok

immünsüpresif ve anti inflamatuvar ilaç çalışılmış fakat PSK için etkinliği gösterilememiştir[133] Yine bir çok antibiyotik (metronidazol,vankomisin, tetrasiklin,rifaksimn) tedavide denenmiş olup 2022 EASL klavuzunda uzun dönemli antibiyotik tedaviler önerilmemiştir[149].

PSK ilişkili dekompanse sirozu veya kolanjiyoselüler kanseri olan seçilmiş hastalarda karaciğer transplantı bir seçenek olabilir[156]. 2022 EASL klavuzunda endoskopik ve farmakolojik tedaviye rağmen tekrarlayan bakteriyel kolanjit, şiddetli kaşıntısı, sarılığı olan PSK hastalarında karaciğer nakli düşünülmesi önerilmektedir[149]

2.3.9. Prognoz

Serum ALP normalin üst sınırının 1,5 katının altında olanlarda sağ kalımda artış, ALP'nin normalin üst sınırının $\geq 2,4$ katı olan hastaların ölüm veya karaciğer nakline ihtiyaç duyma olasılıkları daha yüksek saptanmıştır[157], [158]

2022 EASL klavuzuna göre iyi ve kötü prognostik kriterler aşağıda sıralanmıştır[149]

İyi prognostik faktörler:

- Tanı yaşının daha genç olması,
- Kadın cinsiyet,
- Küçük kanal hastalığı olması,
- Crohn hastalığı'nın (ülseratif kolitin aksine) eşlik etmesi,
- Normal veya hafif yüksek ALP (UDKA ile veya UDKA olmadan)olması.

Kötü prognostik faktörler:

- Yaygın intra ve veya ekstra hepatik safra tutulumu olması,
- Karaciğer sentez disfonksiyonu veya portal hipertansiyon varlığı,
- Şiddetli parankimal fibroz veya siroz gelişmesi,
- Sarılık olması.

2.3.10. Takip ve İzlem

Son EASL klavuzu önerilerine göre;

- Her on iki ayda bir (önemli risk taşıyan hastalarda ise her altı ayda bir) klinik değerlendirme, ALP,bilurubin, AST'nin dahil olduğu karaciğer testleri, trombosit ve protrombin zamanı görülmesi,

- Her on iki ayda bir tüm hastalarda MRCP ve veya abdominal USG görülmesi(sirozlu hastalarda altı ayda bir),
- Başlangıçta İBH olmayan hastalarda beş yılda bir kolonoskopi yapılması,
- Elastografi ve veya ELF testi,
- Her 2 ila 4 yılda bir(tüm hastalarda) kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesi için DEXA ve serum D vitamini ölçümü önerilmektedir.

Ayrıca yeni semptomlar veya rutin incelemelerde gelişen anormallikler (ALP/bilirubin artışı, karaciğer elastisite değerninde >1,5 kPa/yıl artış veya duktal darlık progresyonu) olması durumlarında ek incelemeler için EASL rehberinin önerileri aşağıdaki gibidir[149]

- Kolanjiyokarsinom şüphesinde serum CA 19.9 bakılması, kontrastlı karaciğer MR ve MRCP, sitolojik veya histolojik örnekleme için ERCP yapılması,
- Otoimmün hepatit veya ilaç toksisitesi şüphesinde serum IgG ve OİH otoantikörleri bakılması, karaciğer biyopsisi yapılması açısından değerlendirilmesi,
- Klinik olarak portal hipertansiyon şüphesinde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması ve non selektif beta blokerler başlanması.

2.4. Örtüşen Sendromlar (Örtüşme sendromu Sendromlar)

Örtüşen sendromlar , biyokimyasal,histolojik, kolanjiografik veya immünolojik olarak birden fazla otoimmün karaciğer hastalığı özelliğinin bir arada görülmesi durumudur. Bu örtüşme sendromları OİH-PBK, OİH-PSK, PBK-PSK, OİH-PBK-PSK birlikteliği şeklinde görülmekte olup en sık karşılaşılan OİH-PBK birlikteliğidir. OİH-PBK örtüşme sendromu sendromu tanısı için sıklıkla Paris kriterleri kullanılmaktadır[21]. OİH-PSK örtüşme sendromu sendromu teşhis kriterleri, tipik OİH özelliklerinin varlığı, AMA'nın negatif olması ve ERCP veya MRCP ile büyük kanal PSK'nin varlığına veya histolojide "soğan kabuğu" periduktal fibrozis temelinde küçük kanal PSC'nin varlığına dair kanıtların olmasıdır[21]Diğer örtüşme sendromu sendromları için net bir tanı kriteri yoktur. PBK-PSK, OİH-PBK-PSK birlikteliklerine dair literatür bulunmakla beraber sıklıkları ile ilgili bir çalışma yoktur.

2.5. Çölyak Hastalığı

Genetik olarak yatkın bireylerde gluten içerikli besinlerin sindirimi sonucu ince bağırsakları etkileyen spesifik serolojik ve histolojik bulguları olan kronik, otoimmün bir hastalıktır. Geçmişte gluten sprue, gluten enteropatisi ve tropikal olmayan sprue gibi isimlendirmeleri olmuştur. Genel popülasyonda sıklığı %0,5 ile % 2 arasında iken Türkiye'deki sıklık çalışmalarında %0,4-0,8 arasında değişmektedir[159], [160], [161]. Çölyak hastalığının çölyak hastası birinci derece akrabası olanlarda %10-15 kadar sıklığının arttığı saptanmıştır[162]. Down sendromlu hastalarda, tip 1 diyabet, IgA eksikliği, otoimmün karaciğer hastalıkları, Hashimoto hastalığı, Addison hastalığı, Sjögren hastalığı bulunan bireylerde de sıklığının arttığı gösterilmiştir[163]. Çocukluk çağından yaşlılığa tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Kadınlarda daha sık görülmekte olup kadın/erkek oranı 1,5/1- 3/1 aralığında değişmektedir[163], [164]. Klinik olarak intestinal ve ekstraintestinal olarak farklı bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Diyare, kabızlık, şişkinlik, kilo kaybı gibi spesifik olmayan gastrointestinal yakınmalardan demir eksikliği anemisi, transaminaz yüksekliği, aftöz stomatit, osteoporoz, sarkopeni, depresyon,anksiyete, baş ağrısı, parestezi, amenore, infertilite, tekrarlayan gebelik kayıpları gibi ekstraintestinal çeşitli bulgular ve semptomlar görülebilmektedir.

Tanı klinik, serolojik ve histopatolojik bulguların kombinasyonuna dayanmaktadır. Serolojik testler olarak anti-doku transglutaminaz antikorları(anti TG2), anti-endomisyum antikorları(EmA) ve deamidasyon gliadin peptidi(DGP) antikorları bakılabilmektedir. Serolojide yapılan ilerlemelere rağmen mevcut hiçbir antikor testi şu an için %100 hassasiyet ve özgüllük sağlamamaktadır. Tanı için tercih edilen ilk test IgA-TG2 antikorudur[165] ve eş zamanlı olarak total IgA seviyesi ölçülmelidir, böylece IgA seviyelerinin yeterli olup olmadığı belirlenebilir[163]. Seçici total IgA eksikliği olan hastalarda, teşhis ve takipte IgG tabanlı testler(IgG-DGPs veya IgG-TG2) yapılmalıdır. Pozitif bir anti-TG2 sonucu görülmesi durumunda teşhis için biyopsi ile histolojik doğrulama yapılmalıdır[165]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2000-2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniği ve/veya servisinde Otoimmün Karaciğer Hastalığı (OİH,PBK,PSK, Örtüşme sendromu sendromlar) tanısı ile takip edilmiş hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. OİH tanı kriterleri olarak aşağıdaki kriterler baz alındı;

-OİH tanısında 2008 basitleştirilmiş OİH kriterleri baz alındı[53]

-PBK tanısında serolojik olarak AMA pozitifliği, kolestatik biyokimyasal bulgularında serum ALP ve GGT yüksekliği ve histolojik olarak karaciğer biyopsisinde PBK bulguları kriterlerinden 2 tanesinin pozitif olması şartı arandı[98].

-PSK tanısında kolestatik enzim yüksekliği (ALP,GGT) ve kolanjiopankreatografide PSK spesifik bulguların olması, görüntülemesi normal olan hastalarda ise biyopsi ile küçük kanal PSK bulguları arandı.

-OİH-PBK örtüşme sendromu sendromu için Paris kriterleri baz alındı[21]

-OİH-PSK örtüşme sendromu sendromu teşhis kriterleri, tipik OİH özelliklerinin varlığı, AMA'nın negatif olması ve ERCP veya MRCP ile büyük kanal PSK'nin varlığına veya histolojide "soğan kabuğu" periduktal fibrozis temelinde küçük kanal PSK'nin varlığına dair kanıtları arandı[21].

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı yaşı, laboratuvar değerleri (AST, ALT, ALP, GGT, albümin, INR, protrombin zamanı, total bilirubin, kreatinin, INR, tiroid fonksiyon testleri, serum immünglobulin (IgG,IgM,IgA), AMA, ANA, ASMA, Anti-LKM, anti doku transglutaminaz IgA ve IgG), karaciğer biyopsisi sonuçları, görüntüleme bulguları, endoskopi sonuçları, duodenum biyopsisi sonuçları, varsa başka otoimmün hastalıkları, hastalığının komplikasyonları, verilen tedaviler hasta dosyalarından ve İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP) sistemi üzerinden elde edilerek kaydedildi. PBK tedavi yanıtında Toronto kriterleri baz alınarak ALP'nin normal üst limitinin 1.67 katından düşük olması[118], [166], OİH remisyon kriterleri olarak transaminaz ve IgG seviyelerinin normal sınırlara dönmesi kabul edildi.

Çölyak hastalığı tanısı alanlarda anti tTg IgA pozitifliği (alt limit 17 U/ml) ve duodenal biyopside Marsh 3 ile uyumlu histolojik bulguların olması arandı[167]

Araştırmada otoimmün karaciğer hastalığı (OİKH) tanılı vakaların demografik ve klinik özellikleri tanımlayıcı istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) değerlendirildi.

Tek başına otoimmün karaciğer hastalığı olanlar ve OİKH/ÇH birlikteliği olan grup arasında tanı yaşı, takip süresi medyanlarının karşılaştırılmasında Bağımsız t testi kullanılmıştır.

OİKH ve OİKH/ÇH grubu arasında demografik, verilerin karşılaştırılması Fisher's exact testi analizi kullanılmıştır. Analizler için anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. Kategorik verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 29.0.0.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Kliniğimizde OİH,PBK,PSK ve örtüşme sendromu tanı kriterlerine uyan 126 hasta dosyası tespit edildi. Bu hasta dosyalarının retrospektif incelenmesinde 94 hastada çölyak hastalığı açısından anti tTg IgA bakıldığı saptanarak bu 94 hasta çalışmaya dahil edildi.

94 hastanın 40'ında OİH(%42,6), 37'sinde PBK(%39,4), 4'ünde PSK(%4,3), 12'sinde OİH-PBK örtüşme sendromu(%12,8), 1'inde OİH-PSK örtüşme sendromu(%1,1) vardı (Tablo 2).

Tablo 2. OİKH alt grup dağılımları

Değişkenler	N	%
OİKH	94	
OİH	40	42,6
PBK	37	39,4
PSK	4	4,3
OİH-PBK	12	12,8
OİH-PSK	1	1,1

94 hastanın 14'ünün erkek(%14,9), 80'inin kadın(%85,1), yaş ortalamasının $48,67 \pm 15,43$ yıl, tanı yaşı ortalamasının $39,82 \pm 16,24$ yıl, takip süresi ortalamasının 97 ay olduğu saptandı. İki hastaya karaciğer nakli yapılmıştı. En genç tanı alan hasta 4 yaşında, tanı yaşı en ileri olan hasta 66 yaşındaydı(Tablo 3).

Tablo 3. Tüm vakaların tanımlayıcı özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	80	85,1
Erkek	14	14,9
Yaş		
Ort.+ SS	48,67(15,43)	
Max	86	
Min	20	
Tanı anında yaş (Ort.+ SS)	39,82(16,24)	
Takip Süresi-ay(Ort.+ SS)	97(60)	
Min	6	
Max	252	

OİH hastalarının K/E sayısı 33/7, yaş ortalamaları $41,98 \pm 16,20$ yıl, tanı yaşı ortalamaları $32,57 \pm 18,46$ yıl, ortalama takip süreleri 90,95 ay olarak saptandı. PBK hastalarında K/E oranı 34/3, yaş ortalamaları $56,73 \pm 10,87$, tanı yaşı ortalamaları $47,97 \pm 9,91$ yıl, ortalama takip süreleri 107,27 ay olarak saptandı. PSK hastalarında K/E oranı 2/2, yaş ortalamaları $47,25 \pm 11,95$, tanı yaşı ortalamaları $41,50 \pm 14,79$ yıl, ortalama takip süreleri 49 ay olarak saptandı. OİH-PBK örtüşme sendromu tanılı hastalarda K/E oranı 10/2, yaş ortalamaları $47,50 \pm 11,95$, tanı yaşı ortalamaları $38,92 \pm 14,81$ yıl, ortalama takip süreleri 101,58 ay olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. OİKH alt gruplarında cinsiyet(K/E), yaş, tanı yaşı, takip süresi

	OİH	PBK	PSK	OİH-PBK	OİH-PSK
K/E	33/7	34/3	2/2	10/2	1/0
Yaş (Ort.+SS)	$41,98 \pm 16,20$	$56,73 \pm 10,87$	$47,25 \pm 11,95$	$47,50 \pm 11,95$	38
Tanı Yaşı (Ort.+SS)	$32,57 \pm 18,46$	$47,97 \pm 9,91$	$41,50 \pm 14,79$	$38,92 \pm 14,81$	32
Takip Süresi (ay)	90,95	107,27	49	101,58	73

94 hastanın 33'ünde ekstrahepatik otoimmün hastalık(%33,5) saptandı. En sık ekstrahepatik otoimmün hastalık %20,2 ile Sjögren Sendromu, takiben %12,8 ile Hashimoto Tiroiditi ve %5,3 ile Çölyak Hastalığı olduğu saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. OİKH tanılı hastalarda ekstrahepatik otoimmün hastalık(EHOH) sıklığı

Ekstrahepatik Otoimmün Hastalık Sıklığı		
	n	%
Çölyak Hastalığı	5	5,3
Hashimoto Tiroiditi(HT)	12	12,8
Romatoid Artrit(RA)	4	4,3
Sjögren Sendromu	19	20,2
İBH	3	3,2
Sistemik Lupus Eritamatozus	4	4,3
Sistemik Skleroz	1	1,1
Vitiligo	2	2,1
Otoimmün Hemolitik Anemi(OİHA)	1	1,1
Toplam*	33	33,5

* Bazı hastalarda birden fazla EHOH bulunmaktadır.

OİH hastalarının 11'inde(%27,5), PBK hastalarının 16'sında(%43,2),PSK hastalarının 1'inde(%25), OİH-PBK örtüşme sendromlu hastaların 5'inde(%41,7) ekstrahepatik otoimmün hastalık saptandı(Tablo 6).

Tablo 6. OİKH alt gruplarında ekstrahepatik otoimmün hastalık birlikteliği

	EHOH	
	Var (%)	Toplam hasta
OİH	11 (27,5)	40
PBK	16(43,2)	37
PSK	1(25)	4
OİH-PBK	5(41,7)	12
OİH-PSK	0(0)	1
Toplam	33(%35)	94

OİH(n=40) hastalarının 5'inde(%12,5) Sjögren sendromu, 3'ünde(%7,5) çölyak hastalığı, 2'sinde(%5) Hashimoto tiroiditi, 1'inde(%2,5) RA, 1'inde(%2,5) SLE, 1'inde(%2,5) İBH, 1'inde(%2,5) vitiligo tespit edildi. PBK(n=37) hastalarının 11'inde(%29,7) Sjögren sendromu, 8'inde(21,6) Hashimoto tiroiditi, 2'sinde(%5,4) RA, 1'inde(%2,7) SLE, 1'inde(%2,7) çölyak hastalığı, 1'inde(%2,7) sistemik skleroz, 1'inde(%2,7) İBH, 1'inde(%2,7) vitiligo, 1'inde(%2,7) OİHA saptandı. OİH-PBK örtüşme sendromlu(n=12) hastalarında 2'inde(%16,7) Hashimoto tiroiditi, 2'inde(%16,7) Sjögren sendromu, 2'inde(%16,7) SLE, 1'inde(%8,3) çölyak hastalığı tespit edildi. PSK(n=4) hastalarının 1'inde(%25) İBH, 1'inde (%25) Sjögren sendromu görüldü(Tablo 7).

Tablo 7. OİKH alt gruplarında ekstrahepatik otoimmün hastalık dağılımı*

	OİH n=40(%)	PBK n=37(%)	PSK n=4(%)	OİH-PBK n=12(%)	Toplam
HT	2(5)	8(21,6)	0	2(16,7)	12
Sjögren sendromu	5(12,5)	11(29,7)	1(25)	2(16,7)	19
ÇH	3(7,5)	1(2,7)	0	1(8,3)	5
RA	1(2,5)	2(5,4)	1(25)	0	4
SLE	1(2,5)	1(2,7)	0	2(16,7)	3
Sistemik skleroz	0	1(2,7)	0	0	1
İBH	1(2,5)	1(2,7)	1(25)	0	3
Vitiligo	1(2,5)	1(2,7)	0	0	2
OİHA	0(2,5)	1(2,7)	0	0	1

*Bazı hastalarda birden fazla ekstrahepatik otoimmün hastalık eşlik etmekteydi.

94 OİHK hastasının 5'inde(%5,6) ÇH tespit edildi. ÇH sıklığı OİH hastalarının 3'ünde(%7,5), PBK hastalarının 1'inde(%2,7), OİH-PBK örtüşme sendromlu hastaların 1'inde(%8,3) saptandı. PSK ve OİH-PSK örtüşme sendromlu hasta grubunda ÇH saptanmadı(Tablo 8).

Tablo 8. OİKH alt gruplarında ÇH sıklığı

Çölyak Hastalığı Sıklığı		
	Var(%)	Total
OİH	3(7,5)	40
PBK	1(2,7)	37
OİH-PBK	1(8,3)	12
Toplam	5(5,6)	89

ÇH eşlik eden ve etmeyen OİKH tanılı hastalar cinsiyet, tanı yaşı, yaş ve takip süreleri açısından karşılaştırıldı, iki grup arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı(Tablo 7).

Tablo 9. ÇH eşlik eden ve etmeyen OİKH tanılı hastaların cinsiyet, yaş, tanı yaşı ve takip süresinin karşılaştırılması

OİKH						p
		ÇH eşlik eden		ÇH eşlik etmeyen		
		n	%	n	%	
Cinsiyet						
Kadın		5	100	75	84,3	^a 1
Erkek		0	0	14	15,7	
Yaş(Ort.± S.S)		47,2	8,34	48,75	15,76	^b 0,051
Tanı Yaşı(Ort.± S.S)		41,80	13,16	39,71	16,45	^b 0,30
Takip Süresi (Ort.± S.S)		63,60	58,97	98,62	59,97	^b 0,95

a. Fisher's Exact testi b. Bağımsız T testi

OİKH alt gruplarının ve ÇH eşlik eden OİKH grubunun tanı esnasındaki biyokimyasal değerleri analizi tablo 10'da gösterilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerin parametreleri ortalama±SS ve ortanca(en büyük-en küçük) değerlerler şeklinde, normal dağılıma uyan verilerin parametreleri ise ortalama±SS şeklinde verilmiştir.

Tablo 10. ÇH eşlik eden ve etmeyen OİKH alt gruplarında tanı sırasında biyokimyasal parametreler

	OİH	PBK	OİH-PBK	ÇH-OİKH
AST(IU/L)	426,6±433,3 224(1880-33)	59,1±47,78 48,50(287-25)	328,2±728,4 89(2267-42)	221,80±181,27 183(514-42)
ALT(IU/L)	469,2±419,8 297(1458-35)	72,1±60,8 64(262-21)	236±392,7 83(1265-28)	159,6±54,59 174(205-65)
ALP(IU/L)	183,5±119,4 153(535-45)	265,2±124 233(565-75)	356,7±521 152(1685-87)	430,2±381,3 307(882-49)
GGT(IU/L)	127,1±158,8 88(780-21)	250,2±162,5 209(607-23)	274,6±358,4 80(1103-24)	316,4±439,2 198(1081-22)
Bilirubin(mg/dL)	3,33±5,1 1,2(25-0)	0,70±0,39 0,67(2-0)	2,64±4,97 1,12(15-0)	2,39±3,65 0,96(8,90-0,37)
Albumin(gr/dL)	3,91±0,47	4,21±0,34	3,93±0,62	3,62±1,03
IgG(mg/dL)	2389±804	1639,3±522	2376±534	2453,6±998,7

94 OİKH hastasının görüntüleme bulgularında 36'sında hepatomegali(%38,3), 28'inde splenomegali(%29,8), 11'inde asit(%11,7), 20'sinde siroz ile uyumlu görünüm saptanmıştır. 42 hastanın üst gastrointestinal endoskopisi olup bunların 9'unda varis(%21) tespit edilmiştir (Tablo 9) ÇH eşlik eden 5 hastadan 1 hastada (OİH) hepatosplenomegali ve asit eşlik ettiği saptandı(Tablo 11).

Tablo 11. OİKH tanılı hastaların görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmesi*

	Var	
	n	%
Hepatomegali	36	38,3
Splenomegali	28	29,8
Varis	9	21
Asit	11	11,7
Siroz	20	21,3

*ÇH eşlik eden 5 hastadan 1 hastada (OİH) hepatosplenomegali ve asit eşlik ettiği saptandı.

ÇH eşlik etmeyen 89 OİHK hastasında OİH ve OİH-PBK'da remisyon ve PBK'da UDKA yanıtına bakıldı. PSK için remisyon veya yanıt değerlendirilmesi yapılamayan bir hastalık olması nedeni ile 1 OİH-PSK örtüşme sendromlu, 4 PSK hastası ve OİH-PBK örtüşme sendromlu 1 hasta karaciğer nakilli olması nedeniyle çıkarıldı. 83 hastadan 37 OİH hastasının 27'sinde remisyon, 36 PBK hastasının 20'sinde tedaviye yanıt, 10 OİH-PBK hastasından 5'inde remisyon saptandı(Tablo 12).

Tablo 12. ÇH eşlik etmeyen OİKH hastalarında remisyon/yanıt

	Toplam	Remisyon/yanıt var
	n	n(%)
OİH	37	27(72,9)
PBK	36	20(55,5)
OİH-PBK	10	5(%50)
Toplam	83	52

ÇH eşlik eden 3 OİH hastasından 2'sinde(%66,6) remisyon, 1 PBK hastasının UDKA tedavisine yanıtı olduğu ve OİH-PBK örtüşme sendromlu 1 hastanın da remisyonda olduğu saptandı(Tablo 13).

Tablo 13. ÇH eşlik eden OİHK hastalarında remisyon/yanıt

	Remisyon/yanıt olan hastalar (%)
OİH	2(66,6)
PBK	1(100)
OİH-PBK	1(100)

94 hastadan çölyak hastalığı açısından anti tTg IgA bakıldığı ve 6 hastada anti tTg IgA'nın pozitif olduğu, bu altı hastanın 5'inde duodenal biyopsi Çölyak hastalığı ile uyumlu (Marsh 3) olduğu görüldü. Çölyak tanısı olan hastalardan 2'si(biri OİH-PBK örtüşme sendromu, biri OİH tanılı) OİHK hastalığı tanısından önce Çölyak hastalığı tanılıydı. Çölyak hastalığı saptananların 3'ü OİH, 1'i PBK ve 1'i OİH-PBK örtüşme sendromu sendromu tanılıydı. Selektif IgA eksikliği olan bir hastada anti tTg IgG pozitif ,duodenum biyopsisi Marsh 0 saptanarak Çölyak hastalığı dışlandığı saptandı. 4 hastanın anti tTg IgA'sı borderline, bu hastalardan 3'ünün duodenum biyopsileri Marsh 0 saptanarak Çölyak hastalığının dışlandığı, 1 hastanın endoskopi yapılmasını kabul etmediği saptandı. 1 hastada anti tTg IgA negatif olmakla beraber şiddetli anti tTg IgG (normal üst limitin 20 katı) pozitifliği mevcuttu, duodenal biyopsisi Marsh 0 ile uyumlu ve Çölyak hastalığı tanısı dışlanmıştı. Çölyak tanısı olan 5 hastadan tanı öncesi 2'sinde(%40) demir eksikliği anemisi(DEA) , 1'inin(%20) kilo kaybı yakınması, 1'inin(%20) diyare yakınması, 2'sinin(%40) şişkinlik yakınması, 1(%20) hastanın ise gastrointestinal sistem yakınması olmadığı saptandı(Tablo 14).

Tablo 14. Anti tTg IgA veya anti tTg IgG pozitif/borderline olan hastalar, duodenal biyopsi, GİS yakınma ve anemi bulguları

	Otoimmün karaciğer hastalığı	Anti tTg IgA ^a	Anti tTg IgG	Duodenal biyopsi	Çölyak hastalığı	DEA	GİS yakınması
1.	OİH	Pozitif	Pozitif	Marsh 3	Var	Var	Kilo kaybı
2.	OİH	Pozitif	Pozitif	Marsh 3	Var	Yok	Şişkinlik
3.	OİH	Pozitif	Pozitif	Marsh 3	Var	Yok	Yok
4.	PBK	Pozitif	Pozitif	Marsh 3	Var	Yok	Şişkinlik
5.	OİH-PBK	Pozitif	Veri yok	Marsh 3	Var	Var	Diyare
6.	OİH	Pozitif	Negatif	Marsh 0	Yok	Yok	Şişkinlik
7. ^b	OİH	Negatif	Pozitif	Marsh 0	Yok	Var	Yok
8.	PBK	Negatif	Şiddetli pozitif	Marsh 0	Yok	Yok	Yok
9. ^c	OİH	Borderline	Negatif	Veri yok	Yok	Var	Yok
10.	OİH	Borderline	Negatif	Marsh 0	Yok	Yok	Şişkinlik
11.	PBK	Borderline	Negatif	Marsh 0	Yok	Var	Yok
12.	OİH	Borderline	Pozitif	Marsh 0	Yok	Var	Yok

a. Laboratuvarımızda 17 U/ml üstü değer anti-tTg IgA pozitif , 12,5-17 U/ml arası borderline kabul edilmekte.

b. Hastanın selektif IgA eksikliği mevcut.

c. Hasta üst GİS endoskopi yapılmasını kabul etmemiştir.

40 OİH hastasının 5'inde(%12,5) Anti tTg IgA pozitif, 3'ünde(%7,5) borderline, 37 PBK hastasının 1'inde(%2,7) Anti tTg IgA pozitif, 1'inde(%2,7) borderline saptanmış, 12 OİH-PBK örtüşme sendromlu hastanın 1'inde(%8,33)Anti tTg IgA pozitif saptanmış.

40 OİH hastasının 5'inde(%12,5) Anti tTg IgA pozitif, 3'ünde(7,5) borderline olduğu saptandı. 37 PBK hastasının 1'inde(%2,7) Anti tTg IgA pozitif, 1'inde(%2,7) borderline olduğu saptandı.12 OİH-PBK örtüşme sendromlu hastanın 1'inde(%8,33) Anti tTg IgA pozitif saptandı(Tablo 16).

Tablo 15. OİKH alt gruplarında Anti tTg IgA pozitiflik sıklığı

	OİH		PBK		OİH-PBK	
	n	%	n	%	n	%
Anti tTg IgA						
Pozitif	5	12,5	1	2,7	1	8,33
Borderline	3	7,5	1	2,7	0	0
Negatif	32	80	35	94,6	11	91,7
Toplam	40		37		12	

94 hastanın Anti tTg IgA bakıldığı sırada aldıkları tedaviler incelendi. 40 OİH hastasından 11'inin(%27,5) sadece steroid, 12'sinin(%30) steroid ve Azatiopürin(AZA), 8'inin(%20) sadece AZA, 1'inin(%2,5) sadece mikofenolat mofetil,(MMF) 1'inin(%2,5) steroid ve MMF almakta olduğu, 7(%17,5) hastanın tedavisiz izlemde olduğu saptandı.12 OİH-PBK örtüşme sendromlu hastadan 1'inin(%8,3) sadece steroid, 3'ünün(%25) steroid ve AZA, 2'sinin(%16,7) sadece AZA, 1'inin(%8,3) steroid ve takrolimus, 1'inin(%8,3) MMF ve takrolimus tedavisi aldığı ve 4(%33,3) hastanın sadece UDKA ile izlendiği saptandı(Tablo 17).

Tablo 16. OİH ve OİH-PBK hastalarında Anti tTg IgA bakıldığı sırada steroid-immümsüpresif ilaç kullanımı*

	OİH		OİH-PBK		Toplam
	n	%	n	%	
Steroid	11	27,5	1	8,3	12
Steroid + AZA	12	30	3	25	15
AZA	8	20	2	16,7	10
MMF	1	2,5	0	0	1
Steroid+ MMF	1	2,5	0	0	1
Steroid + Takrolimus	0	0	1	8,3	1
MMF + Takrolimus	0	0	1	8,3	1
Tedavisiz	7	17,5	4	33,3	11
Toplam	40	100	12	100	52

*ÇH tanılı hastalardan sadece 2'sinin(OİH tanılı) anti tTg antikor taraması öncesi tedavi aldığı görüldü, bunlardan 1'si tek başına steroid(5 mg Deltacortril), diğeri steroid ve AZA tedavisi almaktaydı.

5. TARTIŞMA

OİKH'lerde çölyak hastalığı eşlik etme sıklığının sağlıklı popülasyona göre daha sık olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. [2], [5], [168], [169], [170], [171], [172], [173], [174], [175], [176], [177], [178] 2019 AASLD OİH klavuzu ve 2017 UK-PBK klavuzu PBK ve OİH tanısı alan hastaların başlangıçta ÇH açısından taramalarını önermektedir[8], [125]

2015 yılında Muratori ve arkadaşları[5] tarafından yapılan çalışmada 327 OİH hastası ve 281 PBK hastasının dahil edildiği çalışmada ÇH sıklığı PBK'da %5(14/281) ve OİH'de %3,5(12/327)'tur. Karakaya ve arkadaşlarının[179] 2021 yılındaki çalışmasında 88'i OİH, 134 PBK, 19 örtüşme sendromlu hastanın olduğu toplam 241 hasta dahil edilmiş, ÇH sıklığı OİH'de %3,4(3/88), PBK'da %2,2(3/134) ve Örtüşme sendromunda %5,3(1/19) tespit edilmiş. Bu iki çalışmada ÇH tanı kriterleri ile ilgili bilgi verilmemiştir. Bu iki çalışmaya göre bizim serimizde OİH'de ÇH sıklığı daha yüksek(%7,5) iken PBK'da sıklık daha düşük saptanmış olup %2,7'dir. Karakaya ve arkadaşlarının serisinde örtüşme sendromunda ÇH sıklığının bizim serimizden(%8,3) düşük olduğu görülmüştür.

Gençdal ve arkadaşlarının 2019[180] yılındaki 99 OİKH(OİH,PBK, OİH-PBK) hastasında ÇH sıklığı PBK'da %6,4(3/47), OİH'de %8,7(2/23), OİH-PBK örtüşme sendromunda %3(1/29) saptanmıştır. ÇH açısından EMA ve anti gliadin antikor (AGA) pozitifliği aranmış ve pozitif antikor saptanan hastalarda ÇH duodenal biyopsi ile doğrulanmış, Marsh I ve üstü ÇH kabul edilmiş. 23 OİH hastasından sadece 1'i AGA pozitif ve Marsh III saptanmıştır. 1998'de Villalta ve arkadaşlarının[172] çalışmasına 181 OİH(157 tip1 OİH) ve 62 PBK hastası dahil edilmiş, ÇH için EMA ve AGA ile tarama sonrasında pozitif saptananlarda duodenal biyopsi ile doğrulama yapılmış. PBK'lı hastalarda EMA ve AGA pozitifliği saptanmamış. 8 OİH hastasında EMA pozitif, 5'ine biyopsi yapılabilmiş ve hepsinde subtotal villus atrofi tespit edilmiş, ÇH sıklığı %2,7(5/181) saptanmıştır. AGA ile tarama günümüzde düşük spesifite nedeniyle artık önerilmemektedir[167] Ayrıca Marsh I histoloji(villöz atrofi yokluğunda lenfositik duodenit) sıklığını çölyak hastalığı olmayan popülasyonda %3,4-5,4 [181], [182], [183]

saptayan çalışmalar nedeniyle güncel klavuzlarda Marsh I, H için spesifik kabul edilmemektedir[163], [167].

Mirzaagha ve arkadaşlarının[174] 2010 yılındaki kesitsel çalışmasında 100 OİKH tanıılı hastada H sıklığı OİH'de %2(1/51), örtüşme sendromunda (OİH-PBK VE OİH-PSK) %10(2/20) saptanmıştır. Anti tTg antikor taramasında antikor alt sınırı 7 U/ml ve şt kabul edilmiş, 12(%12) hastada antikor pozitifliğı saptanmış, bunlardan 8'ine duodenal biyopsi yapılmış, biyopsi yapılanların 3'ünde(%3) Marsh III saptanmış. 8 PBK hastasının 1'inde anti tTg antikor pozitif fakat biyopsi kanıtı yoktu. 17 PSK'lı hastada antikor pozitifliğı saptanmamıştı. H saptanan 3 hastanın 2'sinde(%66) siroz saptanmıştı. ocuk hastalarda H sıklığı çalışmalarından birisi olan Nastasio ve arkadaşlarının 2013 yılındaki çalışmasında 79 OİH'li çocukta H sıklığı %19(15/79) saptanmıştır. H taramasında EMA ve anti tTg IgA pozitifliğı saptananlarda duodenal biyopsi yapılmış ve Marsh II ve üzeri H varlığı kabul edilmiş. Najafi ve arkadaşlarının[170] 2014 yılındaki çalışmasında ise 64 OİH tanıılı çocukta H sıklığı %4,7 olarak saptanmıştır. H anti tTg antikor ile taranmış, 10 U/ml şt pozitif kabul edilmiş ve antikor pozitif hastalarda duodenal biyopsi sonucu Marsh III ve üzerinde ise H varlığı kabul edilmiş. H tarama sistemi ve tanı kriterleri bizim serimizle benzer olan bu çalışmalarda anti tTg antikor alt sınırının bizim çalışmamıza göre oldukça düşük baz alındığı görülmüştür.

Van Gerven ve arkadaşlarının 2014[178] yılındaki çalışmasında 460 OİH hastasında daha önce bilinen H sayısı 6, hem anti tTg hem EMA pozitifliğı olan hasta sayısı 10 olarak bulunmuş, H sıklığı %3,5 olarak belirtilmişti. Anti tTg antikor pozitiflik saptananlarda doğırulama EMA ile sağılanmıştı. H saptananlardan 1'inde(%6) siroz saptanmıştı. H tanısının iki serolojik test ile konulup, biyopsi ile doğırulamsa yapılmaması güncel klavuzlar eşliğinde eksiklik olarak görülmüştür.

Efe ve arkadaşları tarafından[184] 2021 yılında çok merkezli yapılan çalışmada 1554 PBK'lı hastada 26 H'ı saptanmış, sıklığı ise %1.7 olup H tanı kriterlerinde nelerin baz alındığı belirtilmemiştir. Callichurn ve arkadaşlarının[169] 2021 yılındaki 51 hastalık PBK kohortunda H sıklığı %11,7(n=6) bulunmuş olup H taraması anti tTg ve duodenal biyopsi ile yapılmış, anti tTg için alt sınır 15 U/ml kabul edilmiş. Biyopsi

ile kanıtlanan ÇH sayısı 3 olarak bildirilmiş fakat histopatolojik olarak Marsh sınıflaması bildirilmemiştir.

Literatürde ÇH tarama ve tanısında güncel klavuz önerilerine göre farklılıklar görülmüştür. Literatürdeki verilere göre OİH hastalarında ÇH sıklığı %2-8 arasında, PBK hastalarında ÇH sıklığı %1,7-12 arasında görülmekte olup merkezimizin kohortunda da OİH'de ÇH sıklığı %7,5, PBK'da ÇH sıklığı %2,7 saptanmıştır. PSK hastaları, PSK-OİH,PSK-PBK örtüşme sendromlu hastalarda ÇH sıklığı bilinmemektedir ki bizim çalışmamızda 4 PSK ve 1 PSK-OİH örtüşme sendromlu hasta olup hiçbirinde anti tTg pozitifliği saptanmamıştır. Çölyak hastalığı tanısında histolojik olarak yaygın kullanılan Marsh sınıflamasında genel kabul Marsh II-III'ün ÇH ile uyumlu olduğu yönündedir. Fakat Marsh I histoloji ile uyumlu olan çölyak hastalarının olabileceği[185] ve histolojik olarak ÇH uyumlu fakat serolojisi negatif ÇH hastalarının da olabileceği[186] göz önüne alındığında bazı mevcut ÇH taramalarında bazı ÇH hastaları atlanabilmektedir, bu da prevalans çalışmalarındaki kısıtlılıklarından biridir.

Mirzaagha ve arkadaşlarının[174] çalışmasındaki 3 ÇH saptanan hastanın 2'sinde(%66) siroz saptanmış, van Gerven ve arkadaşlarının çalışmasında ise 16 OİH-ÇH'li hastadan 1'inde(%6) siroz saptanmıştır. Villalta ve arkadaşlarının[172] çalışmasında ise 8 EMA pozitifliği olan hastanın 4'ünde siroz saptanmış fakat kaçının biyopsi ile ÇH tanısı aldığı belirtilmemiştir. Çalışmamızda 5 OİHK-ÇH hastamızın 1'inde(OİH tanılı) siroz saptanmıştır.

Eşlik eden EHOH durumunda OİKH'li hastaların tedaviye yanıtlarında, remisyon durumunda, hastalık progresyonunda istatistiksel farklılık olmadığını bildiren çalışmalar[173], [179], [184], [187], [188] olmaklar beraber ÇH eşlik eden OİH'li çocuklarda immünsüpresif tedavi ile remisyon sağlandıktan sonra glutensiz diyet ile daha uzun süre remisyon sağlandığı gösteren çalışmalar mevcuttur[189], [190]. Bizim serimizde ÇH olan hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Villalta ve arkadaşlarının[172] çalışmasında biyopsi esnasında 5 hastadan 2'si remisyonunda, 1'i tek başına 10 mg prednison, diğer 2'si 10 mg prednison ve 50 mg AZA tedavisi altında olduğu, tedavisiz takipte olan 2 hastanın intestinal yakınmaları varken tedavi altındaki 3 hasta yakınmasız olduğu bildirilmiş. EMA pozitif 8 hastadan 6'sının

ne GİS yakınması ne laboratuvarında malnutrisyon bulgusunun olduğu bildirilmiş. 2 hastadan birinden diyare ve sideropenik anemi, diğerinde de dışkılama değişkenliği(diyare/konstipasyon) saptanmış. Bizim çalışmamızda ise hastaların antikor bakıldığı sırada tedavileri incelenmiş olup, 1 OİH'li hasta tek başına steroid, 1 başka OİH'li hastamız steroid ve AZA tedavisi altındayken taranmıştır. 2 hastamız(biri OİH, diğeri OİH-PBK tanılı) ise OİKH tanısı öncesinde steroid veya immünsüpresif tedavi almazken ÇH tanısı almışlardır. Çalışmamızda ÇH tanılı hastalardan 2'sinin tanı öncesi DEA'sı mevcuttu, 1'nin diyaresi, 1'inin kilo kaybı ve 2'sinin şişkinlik yakınması olduğu görüldü, sadece 1 hasta yakınmasızdı.

Literatürde Çölyak hastalığı açısından antikor taraması sırasında hastaların aldığı steroid ve immünsüpresif tedaviler ile ilgili ayrıntılı veri bildirilmemiştir. Çalışmamızda anti tTg antikor bakıldığı sırada hastaların tedavisi incelendi, 40 OİH hastasından 11'inin(%27,5) tek başına steroid, 12(%30) hastanın steroid ve AZA tedavisi, 8'inin(%20) tek başına AZA tedavisi, 1'inin(%2,5) tek başına MMF, 1'inin steroid ve MMF tedavisi aldığı görüldü. 12 OİH-PBK örtüşme sendromlu hastadan 1'inin(%8,3) steroid tedavisi altında olduğu, 3'ünün(%25) steroid ve AZA tedavisi, 2'sinin(%16,7) tek başına AZA, 1'inin(%8,3) MMF ve takrolimus tedavisi, 1'inin(%8,3) de takrolimus ve steroid tedavisi altında olduğu görülmüştür. Birçok OİH ve OİH-PBK örtüşme sendromlu hastanın ÇH taraması sırasında steroid ve immünsüpresif tedavi aldığı görülmüştür. Steroid ve immünsüpresif tedavilerin anti tTg antikor seviyelerini ve duodenal biyopsi sonuçlarını etkileyebileceği, eşlik eden çölyak hastalığının karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya katkısı olabileceği düşünüldüğünde ve ayrıca ÇH eşlik eden OİH'li çocuklarda glutensiz diyetle remisyon sürelerinin uzadığı gösteren çalışmalar[189], [190] göz önüne alındığında bu hasta gruplarında tedavi başlanmadan önce ÇH taraması yapılması gerektiğini düşündürmüştür.

6. SONUÇ

Çölyak hastalığı sıklığı dünya genelinde sağlıklı popülasyonda %0,5 ile %2 arasında, Türkiye sıklık çalışmalarında ise %0,5-%0,8 arasında saptanmış olup, OİKH tanılı hastalarda sıklığının artmış olduğu çalışmamızda da doğrulanmıştır. OİH ve OİH-PBK grubunda ÇH sıklığının Türkiyedeki normal popülasyona göre yaklaşık 8 kat, PBK'daki ÇH sıklığının ise yaklaşık 3 kat arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızdaki kısıtlayıcı sebepler arasında OİKH hasta sayımızın düşük olması, çalışmanın retrospektif olması, hasta takip dosyalarında eksik verilerin olması, takipsiz hastaların olması bulunmaktadır.



7. KAYNAKLAR

- [1] M. Carbone and J. M. Neuberger, "Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation," *J Hepatol*, vol. 60, no. 1, pp. 210–223, 2014, doi: 10.1016/J.JHEP.2013.09.020.
- [2] A. Floreani, S. De Martin, M. F. Secchi, and N. Cazzagon, "Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease," *Eur J Intern Med*, vol. 59, pp. 1–7, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.EJIM.2018.10.014.
- [3] H. Zhang *et al.*, "Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC-AIH overlap syndrome: a meta-analysis," *Drug Des Devel Ther*, vol. 9, pp. 567–574, Jan. 2015, doi: 10.2147/DDDT.S74515.
- [4] C. Rust and U. H. Beuers, "Overlap syndromes among autoimmune liver diseases," *World J Gastroenterol*, vol. 14, no. 21, pp. 3368–3373, 2008, doi: 10.3748/WJG.14.3368.
- [5] P. Muratori, A. Fabbri, C. Lalanne, M. Lenzi, and L. Muratori, "Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease," *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 27, no. 10, pp. 1175–1179, Sep. 2015, doi: 10.1097/MEG.0000000000000424.
- [6] M. P. Manns, A. W. Lohse, and D. Vergani, "Autoimmune hepatitis - Update 2015," *J Hepatol*, vol. 62, no. S1, pp. S100–S111, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.005.
- [7] A. Floreani *et al.*, "Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis," *J Autoimmun*, vol. 95, pp. 133–143, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.JAUT.2018.10.020.
- [8] C. L. Mack *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*, vol. 72, no. 2, pp. 671–722, Aug. 2020, doi: 10.1002/HEP.31065.
- [9] N. K. Gatselis, K. Zachou, G. K. Koukoulis, and G. N. Dalekos, "Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory

- and histological characteristics," *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 21, no. 1, p. 60, Jan. 2015, doi: 10.3748/WJG.V21.I1.60.
- [10] A. Tanaka, "Autoimmune Hepatitis: 2019 Update," *Gut Liver*, vol. 14, no. 4, p. 430, Jul. 2020, doi: 10.5009/GNL19261.
- [11] L. Muratori, A. W. Lohse, and M. Lenzi, "Diagnosis and management of autoimmune hepatitis," *BMJ*, vol. 380, p. 70201, Feb. 2023, doi: 10.1136/BMJ-2022-070201.
- [12] T. Lv *et al.*, "Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population," *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 34, no. 10, pp. 1676–1684, Oct. 2019, doi: 10.1111/JGH.14746.
- [13] M. Werner *et al.*, "Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study," *Scand J Gastroenterol*, vol. 43, no. 10, pp. 1232–1240, 2008, doi: 10.1080/00365520802130183.
- [14] K. M. Boberg, E. Aadland, J. Jahnsen, N. Raknerud, M. Stiris, and H. Bell, "Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population," *Scand J Gastroenterol*, vol. 33, no. 1, pp. 99–103, 1998, doi: 10.1080/00365529850166284.
- [15] J. H. Ngu *et al.*, "Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: A disease of older women?," *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 25, no. 10, pp. 1681–1686, Oct. 2010, doi: 10.1111/J.1440-1746.2010.06384.X.
- [16] L. Grønbaek, H. Vilstrup, and P. Jepsen, "Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study," *J Hepatol*, vol. 60, no. 3, pp. 612–617, Mar. 2014, doi: 10.1016/J.JHEP.2013.10.020.
- [17] E. Sucher, R. Sucher, T. Gradistanac, G. Brandacher, S. Schneeberger, and T. Berg, "Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies," *J Immunol Res*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/9437043.

- [18] R. Liberal, M. S. Longhi, G. Mieli-Vergani, and D. Vergani, "Pathogenesis of autoimmune hepatitis," *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 25, no. 6, pp. 653–664, Dec. 2011, doi: 10.1016/J.BPG.2011.09.009.
- [19] L. Campos Oliveira *et al.*, "Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes," 2010, doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.024.
- [20] N. M. F. Van Gerven *et al.*, "HLA-DRB1*03:01 and HLA-DRB1*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1," *Genes Immun*, vol. 16, no. 4, pp. 247–252, Jun. 2015, doi: 10.1038/GENE.2014.82.
- [21] A. W. Lohse *et al.*, "EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis," *J Hepatol*, vol. 63, no. 4, pp. 971–1004, Oct. 2015, doi: 10.1016/J.JHEP.2015.06.030.
- [22] K. Zachou *et al.*, "Altered DNA methylation pattern characterizes the peripheral immune cells of patients with autoimmune hepatitis," *Liver Int*, vol. 42, no. 6, pp. 1355–1368, Jun. 2022, doi: 10.1111/LIV.15176.
- [23] M. Vuerich, N. Wang, A. Kalbasi, J. J. Graham, and M. S. Longhi, "Dysfunctional Immune Regulation in Autoimmune Hepatitis: From Pathogenesis to Novel Therapies," *Front Immunol*, vol. 12, Sep. 2021, doi: 10.3389/FIMMU.2021.746436/FULL.
- [24] L. Muratori and M. S. Longhi, "The interplay between regulatory and effector T cells in autoimmune hepatitis: Implications for innovative treatment strategies," *J Autoimmun*, vol. 46, pp. 74–80, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.JAUT.2013.06.016.
- [25] M. S. Longhi, G. Mieli-Vergani, and D. Vergani, "Regulatory T cells in autoimmune hepatitis: an updated overview," *J Autoimmun*, vol. 119, p. 102619, May 2021, doi: 10.1016/J.JAUT.2021.102619.
- [26] D. Vergani, K. Choudhuri, D. P. Bogdanos, and G. Mieli-Vergani, "Pathogenesis of autoimmune hepatitis," *Clin Liver Dis*, vol. 6, no. 3, pp. 727–737, Aug. 2002, doi: 10.1016/S1089-3261(02)00018-1.

- [27] G. Mieli-Vergani *et al.*, "Autoimmune hepatitis," 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.17.
- [28] S. Vento *et al.*, "Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals," *Lancet*, vol. 346, no. 8975, pp. 608–609, Sep. 1995, doi: 10.1016/S0140-6736(95)91438-2.
- [29] A. Licata *et al.*, "Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: A retrospective cohort study," *Digestive and Liver Disease*, vol. 46, no. 12, pp. 1116–1120, Dec. 2014, doi: 10.1016/J.DLD.2014.08.040.
- [30] A. J. Czaja, "Drug-induced autoimmune-like hepatitis," *Dig Dis Sci*, vol. 56, no. 4, pp. 958–976, Apr. 2011, doi: 10.1007/S10620-011-1611-4.
- [31] Y. S. de Boer *et al.*, "Features of Autoimmune Hepatitis in Patients With Drug-induced Liver Injury," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, no. 1, pp. 103–112.e2, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.043.
- [32] E. S. Björnsson, O. Bergmann, J. G. Jonasson, G. Grondal, B. Gudbjornsson, and S. Olafsson, "Drug-Induced Autoimmune Hepatitis: Response to Corticosteroids and Lack of Relapse After Cessation of Steroids," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, no. 10, pp. 1635–1636, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.027.
- [33] A. J. Czaja, "Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis," *World J Gastroenterol*, vol. 22, no. 42, p. 9257, Nov. 2016, doi: 10.3748/WJG.V22.I42.9257.
- [34] R. Lin, L. Zhou, J. Zhang, and B. Wang, "Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis," *Int J Clin Exp Pathol*, vol. 8, no. 5, p. 5153, 2015, Accessed: Aug. 25, 2023. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC4503083/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2603083/)
- [35] M. Yuksel *et al.*, "A novel 'humanized mouse' model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation," *Hepatology*, vol. 62, no. 5, p. 1536, Nov. 2015, doi: 10.1002/HEP.27998.

- [36] P. Muratori *et al.*, "Clinical and prognostic implications of acute onset of Autoimmune Hepatitis: An Italian multicentre study," *Dig Liver Dis*, vol. 50, no. 7, pp. 698–702, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.DLD.2018.02.015.
- [37] P. Muratori *et al.*, "Features and Progression of Asymptomatic Autoimmune Hepatitis in Italy," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 14, pp. 139–146, 2016, doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.017.
- [38] G. Porta *et al.*, "Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes," *J Pediatr (Rio J)*, vol. 95, no. 4, pp. 419–427, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.JPED.2018.04.007.
- [39] S. Joshita *et al.*, "Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey," *J Gastroenterol*, vol. 53, no. 9, pp. 1079–1088, Sep. 2018, doi: 10.1007/S00535-018-1444-4.
- [40] A. J. Czaja, "Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis," *Dig Dis Sci*, vol. 58, no. 4, pp. 897–914, Apr. 2013, doi: 10.1007/S10620-012-2445-4.
- [41] B. H. Kim *et al.*, "Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study," *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 28, no. 1, pp. 128–134, 2013, doi: 10.1111/J.1440-1746.2012.07292.X.
- [42] T. Al-Chalabi, J. A. Underhill, B. C. Portmann, I. G. McFarlane, and M. A. Heneghan, "Effects of Serum Aspartate Aminotransferase Levels in Patients With Autoimmune Hepatitis Influence Disease Course and Outcome," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 6, no. 12, pp. 1389–1395, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.018.
- [43] A. J. Czaja, "Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis," *Dig Dis Sci*, vol. 56, no. 2, pp. 545–554, Feb. 2011, doi: 10.1007/S10620-010-1501-1.
- [44] W. C. Zhang, F. R. Zhao, J. Chen, and W. X. Chen, "Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies

- to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis," *PLoS One*, vol. 9, no. 3, Mar. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0092267.
- [45] K. Zachou, C. Weiler-Normann, L. Muratori, P. Muratori, A. W. Lohse, and G. N. Dalekos, "Permanent immunosuppression in SLA/LP-positive autoimmune hepatitis is required although overall response and survival are similar," *Liver Int*, vol. 40, no. 2, pp. 368–376, Feb. 2020, doi: 10.1111/LIV.14280.
- [46] P. Chretien-Leprince *et al.*, "Diagnostic value of anti-F-actin antibodies in a French multicenter study," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1050, pp. 266–273, 2005, doi: 10.1196/ANNALS.1313.028.
- [47] C. Frenzel, J. Herkel, S. Lüth, P. R. Galle, C. Schramm, and A. W. Lohse, "Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis," *Am J Gastroenterol*, vol. 101, no. 12, pp. 2731–2736, Dec. 2006, doi: 10.1111/J.1572-0241.2006.00830.X.
- [48] S. R. Targan, C. Landers, A. Vidrich, and A. J. Czaja, "High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis," *Gastroenterology*, vol. 108, no. 4, pp. 1159–1166, 1995, doi: 10.1016/0016-5085(95)90215-5.
- [49] D. Bansl, R. W. Chapman, and K. Fleming, "Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver diseases: prevalence, titre, specificity and IgG subclass," *J Hepatol*, vol. 24, no. 5, pp. 581–586, 1996, doi: 10.1016/S0168-8278(96)80144-9.
- [50] B. Terjung *et al.*, "p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ," *Gut*, vol. 59, no. 6, pp. 808–816, Jun. 2010, doi: 10.1136/GUT.2008.157818.
- [51] E. Martini, N. Abuaf, F. Cavalli, V. Durand, C. Johanet, and J. -C Homberg, "Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2," *Hepatology*, vol. 8, no. 6, pp. 1662–1666, 1988, doi: 10.1002/HEP.1840080632.
- [52] N. Abuaf *et al.*, "Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis," *Hepatology*, vol. 16, no. 4, pp. 892–898, 1992, doi: 10.1002/HEP.1840160407.

- [53] E. M. Hennes *et al.*, "Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis," *Hepatology*, vol. 48, no. 1, pp. 169–176, Jul. 2008, doi: 10.1002/HEP.22322.
- [54] C. Weiler-Normann and A. W. Lohse, "Acute autoimmune hepatitis: Many open questions," *J Hepatol*, vol. 61, no. 4, pp. 727–729, 2014, doi: 10.1016/J.JHEP.2014.05.021.
- [55] H. Nguyen Canh *et al.*, "Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients," *J Clin Pathol*, vol. 70, no. 11, pp. 961–969, Nov. 2017, doi: 10.1136/JCLINPATH-2016-204271.
- [56] N. Okano *et al.*, "Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis," *Hepatology Research*, vol. 25, no. 3, pp. 263–270, Mar. 2003, doi: 10.1016/S1386-6346(02)00274-7.
- [57] S. Lemoine *et al.*, "Non-invasive diagnosis and follow-up of autoimmune hepatitis," 2022, doi: 10.1016/j.clinre.2021.101772.
- [58] J. Hartl *et al.*, "Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis," *J Hepatol*, vol. 65, no. 4, pp. 769–775, Oct. 2016, doi: 10.1016/J.JHEP.2016.05.023.
- [59] P. J. Johnson and I. G. McFarlane, "Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group," *Hepatology*, vol. 18, no. 4, pp. 998–1005, 1993, doi: 10.1002/HEP.1840180435.
- [60] F. Alvarez *et al.*, "International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis," *J Hepatol*, vol. 31, no. 5, pp. 929–938, 1999, doi: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9.
- [61] A. J. Czaja, "Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis," *Hepatology*, vol. 48, no. 5, pp. 1540–1548, Nov. 2008, doi: 10.1002/HEP.22513.

- [62] A. W. Lohse, "Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more," *J Hepatol*, vol. 54, no. 2, pp. 193–194, Feb. 2011, doi: 10.1016/J.JHEP.2010.07.013.
- [63] M. P. Manns *et al.*, "Diagnosis and management of autoimmune hepatitis," *Hepatology*, vol. 51, no. 6, pp. 2193–2213, Jun. 2010, doi: 10.1002/HEP.23584.
- [64] P. J. Trivedi and G. M. Hirschfield, "Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases," *Gut*, vol. 70, no. 10, pp. 1989–2003, Oct. 2021, doi: 10.1136/GUTJNL-2020-322362.
- [65] S. Pape *et al.*, "Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 17, no. 10, pp. 2068-2075.e2, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.035.
- [66] M. M. H. Lamers, M. G. H. van Oijen, M. Pronk, and J. P. H. Drenth, "Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials," *J Hepatol*, vol. 53, no. 1, pp. 191–198, Jul. 2010, doi: 10.1016/J.JHEP.2010.01.037.
- [67] A. W. Lohse *et al.*, "Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group," *J Hepatol*, vol. 73, no. 6, pp. 1496–1506, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.023.
- [68] S. Hübener *et al.*, "Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 14, no. 3, pp. 445–453, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.CGH.2015.09.037.
- [69] "Mycophenolate Mofetil as Second Line Therapy in Autoimmune H... : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG." Accessed: Sep. 02, 2023. [Online]. Available: https://journals.lww.com/ajg/abstract/2008/12000/mycophenolate_mofetil_as_second_line_therapy_in.20.aspx

- [70] E. M. Hennes *et al.*, "Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis?," *Am J Gastroenterol*, vol. 103, no. 12, pp. 3063–3070, Dec. 2008, doi: 10.1111/J.1572-0241.2008.02180.X.
- [71] A. J. Nicoll *et al.*, "Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 49, no. 10, pp. 1314–1322, May 2019, doi: 10.1111/APT.15248.
- [72] M. P. Manns *et al.*, "Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis," *Gastroenterology*, vol. 139, no. 4, pp. 1198–1206, 2010, doi: 10.1053/J.GASTRO.2010.06.046.
- [73] M. Woynarowski *et al.*, "Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents," *J Pediatr*, vol. 163, no. 5, 2013, doi: 10.1016/J.JPIDS.2013.05.042.
- [74] M. Peiseler *et al.*, "Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 16, no. 2, pp. 260–267.e1, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.CGH.2016.12.040.
- [75] S. Steinmann and A. W. Lohse, "Treatment of autoimmune hepatitis: Budesonide does not solve our problems," *Hepatology*, vol. 77, no. 4, pp. 1071–1073, Apr. 2023, doi: 10.1097/HEP.000000000000183.
- [76] Á. Díaz-González *et al.*, "Budesonide as first-line treatment in patients with autoimmune hepatitis seems inferior to standard predniso(lo)ne administration," *Hepatology*, vol. 77, no. 4, pp. 1095–1105, Apr. 2023, doi: 10.1097/HEP.000000000000018.
- [77] J. Hartl *et al.*, "Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis," *J Hepatol*, vol. 62, no. 3, pp. 642–646, Mar. 2015, doi: 10.1016/J.JHEP.2014.10.018.

- [78] A. J. Czaja, G. L. Davis, J. Ludwig, and H. F. Taswell, "Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis," *Hepatology*, vol. 4, no. 4, pp. 622–627, 1984, doi: 10.1002/HEP.1840040409.
- [79] A. J. Czaja, K. V. N. Menon, and H. A. Carpenter, "Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: A retrospective analysis," *Hepatology*, vol. 35, no. 4, pp. 890–897, 2002, doi: 10.1053/jhep.2002.32485.
- [80] S. Pape, C. Schramm, and T. J. Gevers, "Clinical management of autoimmune hepatitis", doi: 10.1177/2050640619872408.
- [81] A. Komori, "Recent updates on the management of autoimmune hepatitis," *Clin Mol Hepatol*, vol. 27, no. 1, p. 58, 2021, doi: 10.3350/CMH.2020.0189.
- [82] A. P. Kirk, S. Jain, S. Pocock, H. C. Thomas, and S. Sherlock, "Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis," *Gut*, vol. 21, no. 1, pp. 78–83, 1980, doi: 10.1136/GUT.21.1.78.
- [83] M. Werner *et al.*, "Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response," *Scand J Gastroenterol*, vol. 45, no. 4, pp. 457–467, Apr. 2010, doi: 10.3109/00365520903555861.
- [84] K. Tarao *et al.*, "Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases—meta-analytic assessment," *Cancer Med*, vol. 8, no. 3, p. 1054, Mar. 2019, doi: 10.1002/CAM4.1998.
- [85] S. Z. Park, D. M. Nagorney, and A. J. Czaja, "Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis," *Dig Dis Sci*, vol. 45, no. 10, pp. 1944–1948, 2000, doi: 10.1023/A:1005638500236.
- [86] J. A. Ilyas, C. A. O'Mahony, and J. M. Vierling, "Liver transplantation in autoimmune liver diseases," *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 25, no. 6, pp. 765–782, Dec. 2011, doi: 10.1016/J.BPG.2011.09.008.

- [87] P. Ichai *et al.*, "Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis," *Liver Transplantation*, vol. 13, no. 7, pp. 996–1003, Jul. 2007, doi: 10.1002/LT.21036.
- [88] G. J. Webb *et al.*, "Twenty-Year Comparative Analysis of Patients With Autoimmune Liver Diseases on Transplant Waitlists," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, no. 2, pp. 278–287.e7, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.CGH.2017.09.062.
- [89] M. I. Prince, A. Chetwynd, W. L. Craig, J. V. Metcalf, and O. F. W. James, "Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort," *Gut*, vol. 53, no. 6, pp. 865–870, Jun. 2004, doi: 10.1136/GUT.2003.023937.
- [90] A. Khanna, J. Leighton, L. Lee Wong, and D. E. Jones, "Symptoms of PBC - Pathophysiology and management," *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 34–35, pp. 41–47, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.BPG.2018.06.007.
- [91] M. M. Kaplan and M. E. Gershwin, "Primary biliary cirrhosis," *N Engl J Med*, vol. 353, no. 12, pp. 1261–1273, Sep. 2005, doi: 10.1056/NEJMRA043898.
- [92] S. Sarcognato *et al.*, "Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis," *Pathologica*, vol. 113, no. 3, p. 170, Jun. 2021, doi: 10.32074/1591-951X-245.
- [93] M. Lu *et al.*, "Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 16, no. 8, pp. 1342–1350.e1, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.CGH.2017.12.033.
- [94] A. Lleo *et al.*, "Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis," *Sci Rep*, vol. 6, May 2016, doi: 10.1038/SREP25906.
- [95] K. Boonstra, U. Beuers, and C. Y. Ponsioen, "Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review," *J Hepatol*, vol. 56, no. 5, pp. 1181–1188, May 2012, doi: 10.1016/J.JHEP.2011.10.025.

- [96] A. Tanaka, "Current understanding of primary biliary cholangitis," *Clin Mol Hepatol*, vol. 27, no. 1, p. 1, Jan. 2021, doi: 10.3350/CMH.2020.0028.
- [97] J. Trivella, B. V. John, and C. Levy, "Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment," *Hepatol Commun*, vol. 7, no. 6, Jun. 2023, doi: 10.1097/HC9.000000000000179.
- [98] K. D. Lindor, C. L. Bowlus, J. Boyer, C. Levy, and M. Mayo, "Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases," vol. 69, no. 1, 2019, doi: 10.1002/hep.30145.
- [99] A. Lleo, S. Marzorati, J.-M. Anaya, and • M Eric Gershwin, "Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview," *Hepatol Int*, vol. 11, 2072, doi: 10.1007/s12072-017-9830-1.
- [100] A. Lleo, S. Marzorati, J.-M. Anaya, and • M Eric Gershwin, "Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview," *Hepatol Int*, vol. 11, 2072, doi: 10.1007/s12072-017-9830-1.
- [101] K. D. Lindor, C. L. Bowlus, J. Boyer, C. Levy, and M. Mayo, "Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases," *Hepatology*, vol. 69, no. 1, pp. 394–419, Jan. 2019, doi: 10.1002/HEP.30145.
- [102] C. L. Bowlus and M. E. Gershwin, "The diagnosis of primary biliary cirrhosis," *Autoimmun Rev*, vol. 13, no. 4–5, pp. 441–444, 2014, doi: 10.1016/J.AUTREV.2014.01.041.
- [103] E. J. Carey, A. H. Ali, and K. D. Lindor, "Primary biliary cirrhosis," *Lancet*, vol. 386, no. 10003, pp. 1565–1575, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3.
- [104] K. N. Lazaridis *et al.*, "Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis," *Hepatology*, vol. 46, no. 3, pp. 785–792, Sep. 2007, doi: 10.1002/HEP.21749.
- [105] C. Selmi *et al.*, "Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: Genetics, epigenetics, and environment," *Gastroenterology*, vol. 127, no. 2, pp. 485–492, Aug. 2004, doi: 10.1053/J.GASTRO.2004.05.005.

- [106] A. F. Gulamhusein and K. N. Lazaridis, "Primary Biliary Cholangitis, DNA and Beyond: The Relative Contribution of Genes," *Hepatology*, vol. 68, no. 1, p. 19, Jul. 2018, doi: 10.1002/HEP.29783.
- [107] P. Invernizzi *et al.*, "Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis," *Genes Immun*, vol. 13, no. 6, pp. 461–468, Sep. 2012, doi: 10.1038/GENE.2012.17.
- [108] P. Invernizzi *et al.*, "Peculiar HLA polymorphisms in Italian patients with primary biliary cirrhosis", doi: 10.1016/S0.
- [109] S. Onishi *et al.*, "DNA typing of HLA class II genes; DRB1*0803 increases the susceptibility of Japanese to primary biliary cirrhosis," *J Hepatol*, vol. 21, no. 6, pp. 1053–1060, Jan. 1994, doi: 10.1016/S0168-8278(05)80617-8.
- [110] M. E. Mullarkey *et al.*, "Human leukocyte antigen class II alleles in Caucasian women with primary biliary cirrhosis," *Tissue Antigens*, vol. 65, no. 2, pp. 199–205, Feb. 2005, doi: 10.1111/J.1399-0039.2005.00351.X.
- [111] J. Z. Liu *et al.*, "Dense fine-mapping study identifies new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis," *Nat Genet*, vol. 44, no. 10, pp. 1137–1141, Oct. 2012, doi: 10.1038/NG.2395.
- [112] M. M. Kaplan and M. E. Gershwin, "Primary biliary cirrhosis," *N Engl J Med*, vol. 353, no. 12, pp. 1261–1273, Sep. 2005, doi: 10.1056/NEJMRA043898.
- [113] S. Sarcognato *et al.*, "Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis," *Pathologica*, vol. 113, no. 3, p. 170, Jun. 2021, doi: 10.32074/1591-951X-245.
- [114] D. Haldar *et al.*, "Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis," *Liver International*, vol. 41, pp. 535–544, 2021, doi: 10.1111/liv.14688.
- [115] P. Muratori *et al.*, "Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis," *Am J Gastroenterol*, vol. 98, no. 2, pp. 431–437, Feb. 2003, doi: 10.1111/J.1572-0241.2003.07257.X.

- [116] K. D. Lindor, M. E. Gershwin, R. Poupon, M. Kaplan, N. V. Bergasa, and E. J. Heathcote, "Primary biliary cirrhosis," *Hepatology*, vol. 50, no. 1, pp. 291–308, 2009, doi: 10.1002/HEP.22906.
- [117] N. Bizzaro *et al.*, "Overcoming a 'Probable' diagnosis in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: Study of 100 sera and review of the literature," *Clin Rev Allergy Immunol*, vol. 42, no. 3, pp. 288–297, Jun. 2012, doi: 10.1007/S12016-010-8234-Y/TABLES/3.
- [118] G. M. Hirschfield *et al.*, "EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis," *J Hepatol*, vol. 67, no. 1, pp. 145–172, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.JHEP.2017.03.022.
- [119] E. J. Carey, A. H. Ali, and K. D. Lindor, "Primary biliary cirrhosis," *Lancet*, vol. 386, no. 10003, pp. 1565–1575, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3.
- [120] A. Floreani, D. Gabbia, and S. De Martin, "Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis," *Biomedicines*, vol. 10, no. 10, Oct. 2022, doi: 10.3390/BIOMEDICINES10102464.
- [121] U. Beuers, M. Trauner, P. Jansen, and R. Poupon, "New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond," *J Hepatol*, vol. 62, no. 1, pp. S25–S37, Apr. 2015, doi: 10.1016/J.JHEP.2015.02.023.
- [122] A. Parés *et al.*, "Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial," *J Hepatol*, vol. 32, no. 4, pp. 561–566, Apr. 2000, doi: 10.1016/S0168-8278(00)80216-0.
- [123] C. Selmi, C. L. Bowlus, M. E. Gershwin, and R. L. Coppel, "Primary biliary cirrhosis," *Lancet*, vol. 377, no. 9777, pp. 1600–1609, 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61965-4.
- [124] F. Nevens *et al.*, "A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis," *N Engl J Med*, vol. 375, no. 7, pp. 631–643, Aug. 2016, doi: 10.1056/NEJMOA1509840.

- [125] G. M. Hirschfield *et al.*, “The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines,” *Gut*, vol. 67, pp. 1568–1594, 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
- [126] C. Corpechot *et al.*, “A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 23, pp. 2171–2181, Jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMOA1714519/SUPPL_FILE/NEJMOA1714519_DISCLOSURES.PDF.
- [127] M. Carbone *et al.*, “The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis,” *Hepatology*, vol. 63, no. 3, pp. 930–950, Mar. 2016, doi: 10.1002/HEP.28017.
- [128] C. Corpechot, F. Carrat, A. Bahr, Y. Chrétien, R. E. Poupon, and R. Poupon, “The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis,” *Gastroenterology*, vol. 128, no. 2, pp. 297–303, 2005, doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.009.
- [129] R. E. Poupon, K. D. Lindor, A. Parés, O. Chazouillères, R. Poupon, and E. J. Heathcote, “Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis,” *J Hepatol*, vol. 39, no. 1, pp. 12–16, Jul. 2003, doi: 10.1016/S0168-8278(03)00192-2.
- [130] W. J. Lammers *et al.*, “Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 7, pp. 1804–1812.e4, Dec. 2015, doi: 10.1053/J.GASTRO.2015.07.061.
- [131] W. J. Lammers *et al.*, “Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study,” *Gastroenterology*, vol. 147, no. 6, pp. 1338–1349.e5, Dec. 2014, doi: 10.1053/J.GASTRO.2014.08.029.

- [132] J. Trivella, | Binu, V. John, and C. Levy, "Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment," 2023, doi: 10.1097/HC9.0000000000000179.
- [133] G. M. Hirschfi, T. H. Karlsen, K. D. Lindor, and D. H. Adams, "Primary sclerosing cholangitis," *www.thelancet.com*, vol. 382, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60096-3.
- [134] T. H. Karlsen, T. Folseraas, D. Thorburn, and M. Vesterhus, "Primary sclerosing cholangitis-a comprehensive review".
- [135] T. H. Karlsen, "Primary sclerosing cholangitis: 50 years of a gut–liver relationship and still no love?," *Gut*, vol. 65, no. 10, pp. 1579–1581, Oct. 2016, doi: 10.1136/GUTJNL-2016-312137.
- [136] B. Lindkvist, M. B. De Valle, B. Gullberg, and E. Björnsson, "Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden," *Hepatology*, vol. 52, no. 2, pp. 571–577, Aug. 2010, doi: 10.1002/HEP.23678.
- [137] O. Chazouilleres *et al.*, "EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis," *J Hepatol*, vol. 77, no. 3, pp. 761–806, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011.
- [138] K. Boonstra, U. Beuers, and C. Y. Ponsioen, "Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review".
- [139] M. H. Chapman *et al.*, "British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis", doi: 10.1136/gutjnl-2018-317993.
- [140] M. M. H. Claessen, F. P. Vleggaar, K. M. A. J. Tytgat, P. D. Siersema, and H. R. Van Buuren, "High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis q", doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.013.
- [141] K. D. Lindor, K. V. Kowdley, and M. E. Harrison, "ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis," *Am J Gastroenterol*, vol. 110, no. 5, pp. 646–659, May 2015, doi: 10.1038/AJG.2015.112.

- [142] T. H. Karlsen *et al.*, "Genome-Wide Association Analysis in Primary Sclerosing Cholangitis," *Gastroenterology*, vol. 138, no. 3, pp. 1102–1111, Mar. 2010, doi: 10.1053/J.GASTRO.2009.11.046.
- [143] T. Folseraas *et al.*, "Extended analysis of a genome-wide association study in primary sclerosing cholangitis detects multiple novel risk loci," *J Hepatol*, vol. 57, pp. 366–375, 2012, Accessed: Sep. 18, 2023. [Online]. Available: <http://www.sph.umich.edu/csg/abeca->
- [144] "Characterization, Outcome, and Prognosis in 273 Patients wit... : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG." Accessed: Sep. 18, 2023. [Online]. Available: https://journals.lww.com/ajg/abstract/2007/01000/characterization,_outcome,_and_prognosis_in_273.19.aspx
- [145] E. Association for the Study of the Liver, "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases," *J Hepatol*, vol. 51, no. 2, pp. 237–267, Aug. 2009, doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- [146] J. K. Dyson, U. Beuers, D. E. J. Jones, A. W. Lohse, and M. Hudson, "Primary sclerosing cholangitis," *The Lancet*, vol. 391, no. 10139, pp. 2547–2559, Jun. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.
- [147] K. Boonstra *et al.*, "Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis," *Hepatology*, vol. 59, no. 5, pp. 1954–1963, May 2014, doi: 10.1002/HEP.26977.
- [148] C. Schramm, J. Eaton, K. I. Ringe, S. Venkatesh, and J. Yamamura, "Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group," *Hepatology*, vol. 66, no. 5, pp. 1675–1688, Nov. 2017, doi: 10.1002/HEP.29293.
- [149] E. Association for the Study of the Liver *et al.*, "EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis q European Association for the Study of the Liver*," 2022, doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011.

- [150] R. Chapman *et al.*, "AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis," 2009, doi: 10.1002/hep.23294.
- [151] E. Association for the Study of the Liver, "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases European Association for the Study of the Liver *," *J Hepatol*, vol. 51, pp. 237–267, doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- [152] C. B. O'Brien, J. R. Senior, R. Arora-Mirchandani, A. K. Batta, and G. Salen, "Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study," *Hepatology*, vol. 14, no. 5, pp. 838–847, 1991, doi: 10.1002/HEP.1840140516.
- [153] O. Chazouillères *et al.*, "Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis," *J Hepatol*, vol. 11, no. 1, pp. 120–123, 1990, doi: 10.1016/0168-8278(90)90281-U.
- [154] K. D. Lindor, "Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group," *N Engl J Med*, vol. 336, no. 10, pp. 691–695, Mar. 1997, doi: 10.1056/NEJM199703063361003.
- [155] K. D. Lindor *et al.*, "High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis," *Hepatology*, vol. 50, no. 3, p. 808, 2009, doi: 10.1002/HEP.23082.
- [156] E. Gochanour, C. Jayasekera, and K. Kowdley, "Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management," *Clin Liver Dis (Hoboken)*, vol. 15, no. 3, p. 125, Mar. 2020, doi: 10.1002/CLD.902.
- [157] E. C. Goode *et al.*, "Factors Associated With Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Development and Validation of a Risk Scoring System," *Hepatology*, vol. 69, no. 5, pp. 2120–2135, May 2019, doi: 10.1002/HEP.30479.
- [158] S. Al Mamari, J. Djordjevic, J. S. Halliday, and R. W. Chapman, "Improvement of serum alkaline phosphatase to," *J Hepatol*, vol. 58, no. 2, pp. 329–334, Feb. 2013, doi: 10.1016/J.JHEP.2012.10.013.

- [159] C. Catassi, E. F. Verdu, J. C. Bai, and E. Lionetti, "Coeliac disease," *The Lancet*, vol. 399, no. 10344, pp. 2413–2426, Jun. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
- [160] B. Dalgic *et al.*, "Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children.," *Am J Gastroenterol*, vol. 106, no. 8, pp. 1512–7, Aug. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.183.
- [161] A. Comba, N. Baris Eren, and E. Demir, "Prevalence of celiac disease among school-age children in Corum, Turkey," *The Turkish Journal of Gastroenterology*, vol. 29, no. 5, pp. 595–600, Aug. 2018, doi: 10.5152/tjg.2018.18020.
- [162] A. Rubio-Tapia *et al.*, "Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, no. 9, pp. 983–987, Sep. 2008, doi: 10.1016/J.CGH.2008.04.008.
- [163] A. Al-Toma *et al.*, "European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders," *United European Gastroenterol J*, vol. 7, no. 5, p. 583, Jun. 2019, doi: 10.1177/2050640619844125.
- [164] U. Volta, G. Caio, V. Stanghellini, and R. De Giorgio, "The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center," *BMC Gastroenterol*, vol. 14, no. 1, Nov. 2014, doi: 10.1186/S12876-014-0194-X.
- [165] S. Husby, J. A. Murray, and D. A. Katzka, "AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review," *Gastroenterology*, vol. 156, no. 4, pp. 885–889, Mar. 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
- [166] J. C. Goet and G. M. Hirschfield, "Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and management guidelines," *Frontline Gastroenterol*, vol. 10, no. 3, pp. 316–319, Jul. 2019, doi: 10.1136/flgastro-2018-101109.

- [167] A. Rubio-Tapia *et al.*, "American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 118, no. 1, pp. 59–76, Jan. 2023, doi: 10.14309/ajg.0000000000002075.
- [168] C. Efe *et al.*, "Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome," 2020, doi: 10.1111/jgh.15214.
- [169] K. Callichurn, L. Cvetkovic, A. Therrien, C. Vincent, P.-O. Héту, and M. Bouin, "Prevalence of Celiac Disease in Patients with Primary Biliary Cholangitis", doi: 10.1093/jcag/gwz039.
- [170] M. Najafi *et al.*, "Prevalence of Celiac Disease in Children with Autoimmune Hepatitis and vice versa.," *Iran J Pediatr*, vol. 24, no. 6, pp. 723–8, Dec. 2014, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019778>
- [171] L. Haggård *et al.*, "High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis: Systematic review and meta-analysis," *Liver International*, vol. 41, no. 11, pp. 2693–2702, 2021, doi: 10.1111/liv.15000.
- [172] D. Villalta *et al.*, "High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies," *J Clin Lab Anal*, vol. 19, no. 1, pp. 6–10, 2005, doi: 10.1002/jcla.20047.
- [173] A. Teufel *et al.*, "Concurrent Autoimmune Diseases in Patients With Autoimmune Hepatitis," *J Clin Gastroenterol*, vol. 44, no. 3, pp. 208–213, Mar. 2010, doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d.
- [174] F. Mirzaagha *et al.*, "Coeliac disease in autoimmune liver disease: A cross-sectional study and a systematic review," *Digestive and Liver Disease*, vol. 42, no. 9, pp. 620–623, 2010, doi: 10.1016/j.dld.2010.02.006.
- [175] M. El-Shabrawi, H. El-Karaksy, N. Mohsen, M. Isa, M. Al-Biltagi, and M. El-Ansari, "Celiac disease in children and adolescents with autoimmune hepatitis: A single-centre experience," *J Trop Pediatr*, vol. 57, no. 2, pp. 104–108, 2011, doi: 10.1093/tropej/fmq057.

- [176] A. Rubio-Tapia, A. S. Abdulkarim, R. H. Wiesner, S. B. Moore, P. K. Krause, and J. A. Murray, "Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation," *Liver International*, vol. 28, no. 4, pp. 467–476, 2008, doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01681.x.
- [177] H. Missoum *et al.*, "Prevalence of autoimmune diseases and clinical significance of autoantibody profile: Data from National Institute of Hygiene in Rabat, Morocco," *Hum Immunol*, vol. 80, no. 7, pp. 523–532, 2019, doi: 10.1016/j.humimm.2019.02.012.
- [178] N. M. Van Gerven *et al.*, "Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis," *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 26, no. 10, pp. 1104–1107, 2014, doi: 10.1097/MEG.0000000000000172.
- [179] F. Karakaya *et al.*, "Clinical significance of concomitant extrahepatic autoimmune disease in patients with autoimmune liver disease," *Hepatology forum*, vol. 2, no. 1, pp. 3–6, Jan. 2021, doi: 10.14744/HF.2020.2020.0028.
- [180] G. Gençdal *et al.*, "Accepted," *J Contemp Med*, vol. 8, no. 4, pp. 295–298, 2018, doi: 10.16899/gopctd.468748.
- [181] I. Aziz, K. E. Evans, A. D. Hopper, D. M. Smillie, and D. S. Sanders, "A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenosis," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 32, no. 11–12, pp. 1392–1397, Dec. 2010, doi: 10.1111/J.1365-2036.2010.04477.X.
- [182] E. Shmidt, T. C. Smyrk, C. L. Boswell, F. T. Enders, and A. S. Oxentenko, "Increasing duodenal intraepithelial lymphocytosis found at upper endoscopy: time trends and associations," *Gastrointest Endosc*, vol. 80, pp. 105–111, 2014, doi: 10.1016/j.gie.2014.01.008.
- [183] M. M. Walker *et al.*, "Detection of Celiac Disease and Lymphocytic Enteropathy by Parallel Serology and Histopathology in a Population-Based Study," *Gastroenterology*, vol. 139, no. 1, pp. 112–119, Jul. 2010, doi: 10.1053/J.GASTRO.2010.04.007.

- [184] C. Efe *et al.*, “Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome,” 2020, doi: 10.1111/jgh.15214.
- [185] J. A. Abrams, B. Diamond, H. Rotterdam, and P. H. R. Green, “Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy,” *Dig Dis Sci*, vol. 49, no. 4, pp. 546–550, Apr. 2004, doi: 10.1023/B:DDAS.0000026296.02308.00.
- [186] U. Volta *et al.*, “Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity,” *Dig Liver Dis*, vol. 48, no. 9, pp. 1018–1022, Sep. 2016, doi: 10.1016/J.DLD.2016.05.024.
- [187] P. Muratori, A. Fabbri, C. Lalanne, M. Lenzi, and L. Muratori, “Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease,” *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 27, no. 10, pp. 1175–1179, 2015, doi: 10.1097/MEG.0000000000000424.
- [188] A. Floreani, S. De Martin, M. F. Secchi, and N. Cazzagon, “Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease,” *Eur J Intern Med*, vol. 59, no. October, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1016/j.ejim.2018.10.014.
- [189] A. R. Di Biase *et al.*, “Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease - a 10-year single-centre experience,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 31, no. 2, pp. 253–260, Jan. 2010, doi: 10.1111/J.1365-2036.2009.04186.X.
- [190] S. Nastasio, M. Sciveres, S. Riva, I. P. Filippeschi, P. Vajro, and G. Maggiore, “Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: Long-term response to treatment,” *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 56, no. 6, pp. 671–674, Jun. 2013, doi: 10.1097/MPG.0B013E31828B1DFA.