

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA OTOİMMÜN HEPATİT HASTALIĞI
(82 HASTANIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ)

Dr. Eda DÖLEK GÜVENKAYA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA OTOİMMÜN HEPATİT HASTALIĞI
(82 HASTANIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ)

Dr. Eda DÖLEK GÜVENKAYA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hülya DEMİR

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince desteğini her zaman hissettiğim, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan ve birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hülya Demir'e;

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hasan Özen, Prof. Dr. İnci Nur Saltık Temizel, Dr. Öğretim Üyesi Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen ve Dr. Öğretim Üyesi Ersin Gümüş'e; asistanlığım süresince iyi bir çocuk hekimi olmam yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve asistanlık sürecimi güzelleştiren çalışma arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi, iyi bir birey ve iyi bir doktor olmamı sağlayan, her zaman en büyük destekçim annem Çiğdem Dölek'e, hayatta ders çalışmanın hiç bitmeyen bir serüven olduğunu bana öğreten ve çocuk doktoru olduğumu görseler çok mutlu olacağını düşündüğüm babam Nazım Dölek'e ve dedem Hikmet Kavun'a, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan, her başarımda benim gurur duyup hem başarısızlığımda beni yüreklendiren en iyi arkadaşım olan canım kardeşim Berat Dölek'e;

Hacettepe'de asistanlık serüveniyle tanıdığım, insanları iyileştirme ve mutluluğu hayat gayesi edinen, merhametini ve güzel sevgisini yüreğimde hissettiğim, asistanlığın en zor günlerinde, tez çalışma sürecinde ve hayatımın her alanında desteğini hep hissettiğim hayat arkadaşım sevgili eşim Gökhan Güvenkaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dölek Güvenkaya E., Çocukluk Çağında Otoimmün Hepatit Hastalığı (82 Hastanın Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Bulgularının Değerlendirilmesi), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Otoimmün hepatit (OİH), karaciğer hastalığının diğer bilinen nedenleri dışlandıktan sonra transaminaz yüksekliği, serolojik olarak otoantikörlerin varlığı, yüksek IgG düzeyi ve inflamatuvar karaciğer histolojisi ile tanısı konulan, immün aracılı bir karaciğer hastalığıdır. Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı tarafından 1 Ocak 1994- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında OİH tanısı ile takip edilmiş 82 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların %57,3'ü kız, %42,7'si erkektir. Hastaların %63,4'ü Tip 1 OİH, %23,2'si Tip 2 OİH ve %13,4'ü seronegatif tip OİH'dir. Tip 1 OİH hastalarının ortalama tanı yaşı $9,69 \pm 3,75$ yıl, Tip 2 OİH hastalarının ortalama tanı yaşı $9,05 \pm 4,88$ yıl ve seronegatif OİH hastalarının ortalama tanı yaşı $10,17 \pm 4,42$ yıldır. Başvuru esnasında en sık görülen şikayetler; sarılık (%43,9), halsizlik (%39) ve karın ağrısıdır (%35,4). Hastalığın ortaya çıkış şekline göre %39,1'ine akut viral hepatite benzer, %31,7'sine rastlantısal, %14,6'sına sinsi başlangıç, %13,4'üne siroz ve %1,2'sine akut karaciğer yetmezliği ile tanı konulmuştur. Tip 1 OİH hastalarının %88,5'inde ANA pozitifliği, %25'inde ASMA pozitifliği, %17,3'ünde ANA ve ASMA pozitifliği; Tip 2 OİH hastalarının %84,2'sinde anti-LKM-1 pozitifliği, %21'inde anti-LC-1 pozitifliği, %5,3'ünde anti-LKM-1 ve anti-LC-1 pozitifliği saptanmıştır. Karaciğer histopatolojik bulgularından lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu hastaların %95,1'inde, *interface* hepatit %92,7'sinde, köprüleşme nekrozu %67,9'unda ve rozet formasyonu %28,4'ünde saptanmıştır. Hastaların %51,9'u kesin OİH, %48,1'i olası OİH olarak tanı almıştır. Tüm hastalara 2 mg/kg/gün dozundan prednizolon tedavisi verilmiştir. Hastaların %12,2'sine sadece prednizolon tedavisi, %14,6'sına prednizolonla eş zamanlı azatioprin tedavisi, %73,2'sine prednizolon tedavisinden sonra azatioprin tedavisi verilmiştir. Prednizolon ve azatioprin tedavisi verilen hastaların %4,9'una MMF tedavisi de verilmesi gerekmiştir. Hastaların remisyon durumu transaminaz seviyesi normal aralığa gelmesi "biyokimyasal remisyon", transaminaz ve IgG seviyelerinin normal aralığa gelmesi "tam biyokimyasal remisyon", transaminaz ve IgG seviyelerinin normal olması, otoantikörlerin negatifleşmesi veya belirgin düşük titrede olması ile birlikte karaciğerdeki inflamasyonun histolojik olarak düzelmesi ise "tam klinik remisyon" olarak kabul edilmiştir. Biyokimyasal remisyona 61 hasta girmiş olup bu hastaların %60,6'sı Tip 1 OİH, %26,2'si Tip 2 OİH ve %13,2'si seronegatif OİH'dir. Tam biyokimyasal remisyona 54 hasta girmiş olup bu hastaların %57,4'ü Tip 1 OİH, %27,8'i Tip 2 OİH ve %14,8'i seronegatif OİH'dir. Tam klinik remisyona giren ve tedavisi kesilen 10 hastanın beşi (%50) Tip 1 OİH, ikisi (%20) Tip 2 OİH ve üçü (%30) seronegatif tip OİH'dir. Başvuru şikayeti olmayan hastalarda tam biyokimyasal remisyon (%93,8) görülme oranı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,02$). Akut viral hepatite benzer klinik tablo ile tanı konulan hastalarda biyokimyasal remisyon, diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p=0,048$), rastlantısal tanı konulan hastalarda tam biyokimyasal remisyon, diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p=0,028$) ve sinsi başlangıç ile tanı konulan hastalarda tam klinik remisyon, diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p=0,023$) bulunmuştur. Biyokimyasal remisyona giren hastaların OİH tanı skoru, girmeyen hastalara göre daha düşük; tam biyokimyasal remisyona giren hastaların OİH tanı skoru ise girmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Son kontrolde hastaların %51,3'ünde prednizolon tedavisi kesilmiş ve hastaların %33,7'sindeki prednizolon dozu, idame doz olarak 5 mg/gündür. Azatioprin tedavisi başlanan 72 hastadan sekiz hastanın remisyona girmesi sonucu, dördünde yan etki görülmesi sonucu azatioprin tedavisi kesilmiştir. Hastalarda prednizolon verilme süresi ile boy SD değişimi arasında negatif yönlü ($r=-,275$), VKİ SD değişimi arasında pozitif yönlü ($r=0,351$) anlamlı ilişki bulunmuştur. Mortalite oranı %2,4 olarak bulunmuştur. Hastalığın cinsiyetler arası dağılımı, tipleri, klinik özellikleri ve tedaviye yanıtları hakkında bilgilendirici veriler elde etmek için ulusal veri tabanlarının oluşturulması ve OİH farkındalığının ülkemizdeki hekimler arasında artırılması hastalığın tedavisi üzerinde olumlu etki sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: İmmün toleransın kaybolması, transaminaz yüksekliği, otoantikör, histopatolojik bulgu, immünsupresif tedavi

ABSTRACT

Dölek Güvenkaya E., Autoimmune Hepatitis in Childhood (Evaluation of Clinical, Laboratory, and Histopathological Findings in 82 Patients), Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Subspecialty Thesis in Ankara, 2023. Autoimmune hepatitis (AIH) is an immune-mediated liver disease diagnosed based on elevated transaminases, the presence of autoantibodies serologically, high IgG levels, and inflammatory liver histology after excluding other known causes of liver disease. In this study, 82 patients diagnosed with AIH and followed by the Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology between January 1, 1994, and January 1, 2022, were retrospectively evaluated. Of the patients in the study group, 57.3% were female, and 42.7% were male. 63.4% had Type 1 AIH, 23.2% had Type 2 AIH, and 13.4% had seronegative AIH. The average age at diagnosis was 9.69 ± 3.75 years for Type 1 AIH, 9.05 ± 4.88 years for Type 2 AIH, and 10.17 ± 4.42 years for seronegative AIH. The most common complaints at presentation were jaundice (43.9%), fatigue (39%), and abdominal pain (35.4%). According to the onset of the disease, 39.1% were similar to acute viral hepatitis, 31.7% were incidental, 14.6% had an insidious onset, 13.4% were diagnosed with cirrhosis, and 1.2% were diagnosed with acute liver failure. ANA positivity was found in 88.5% of Type 1 AIH patients, 25% had ASMA positivity, and 17.3% had both ANA and ASMA positivity. In Type 2 AIH patients, 84.2% had anti-LKM-1 positivity, 21% had anti-LC-1 positivity, and 5.3% had both anti-LKM-1 and anti-LC-1 positivity. Histopathological findings included lymphoplasmacytic cell infiltration in 95.1% of patients, interface hepatitis in 92.7%, bridging necrosis in 67.9%, and rosette formation in 28.4%. 51.9% of patients received a definite diagnosis of AIH, while 48.1% were probable AIH. All patients were treated with prednisolone at a dose of 2 mg/kg/day. Treatment consisted of prednisolone only in 12.2% of patients, prednisolone with simultaneous azathioprine in 14.6%, and azathioprine after prednisolone in 73.2%. 4.9% of patients receiving prednisolone and azathioprine also required mycophenolate mofetil (MMF) treatment. The remission status of patients is considered as follows: normalization of transaminase levels is termed "biochemical remission", normalization of both transaminase and IgG levels is termed "complete biochemical remission", and normalization of transaminase and IgG levels along with either negativity or significantly low titers of autoantibodies, accompanied by histological improvement of liver inflammation, is considered "complete clinical remission". 61 patients achieved biochemical remission, with 60.6% having Type 1 AIH, 26.2% having Type 2 AIH, and 13.2% having seronegative AIH. 54 patients achieved complete biochemical remission, with 57.4% having Type 1 AIH, 27.8% having Type 2 AIH, and 14.8% having seronegative AIH. Among 10 patients who achieved complete clinical remission and discontinued treatment, 50% had Type 1 AIH, 20% had Type 2 AIH, and 30% had seronegative AIH. Complete biochemical remission was more commonly observed in patients without initial complaints (93.8%, $p=0.02$). Biochemical remission was statistically significantly higher in patients diagnosed with clinical symptoms similar to acute viral hepatitis ($p=0.048$), complete biochemical remission was higher in patients diagnosed incidentally ($p=0.028$), and complete clinical remission was lower in patients with insidious onset ($p=0.023$). Patients who achieved biochemical remission had a lower AIH diagnostic score than those who did not, and patients who achieved complete biochemical remission had a lower AIH diagnostic score than those who did not ($p<0.05$). At the last follow-up, 51.3% of patients had discontinued prednisolone treatment, and the prednisolone dose in 33.7% of patients was 5 mg/day as maintenance. Of the 72 patients started on azathioprine, treatment was discontinued in 8 patients due to remission and in 4 patients due to side effects. There was a negative correlation ($r=-0.275$) between the duration of prednisolone treatment and height standard deviation (SD) change, and a positive correlation ($r=0.351$) between the duration of prednisolone treatment and body mass index (BMI) SD change. The mortality rate was 2.4%. Establishing national databases and increasing awareness of AIH among healthcare professionals in our country can positively impact the treatment of the disease.

Keywords: Loss of immune tolerance, transaminase elevation, autoantibody, histopathological findings, immunosuppressive treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Otoimmün Hepatit	3
2.1.1. Otoimmün Hepatit Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Otoimmün Hepatit Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Otoimmün Hepatit Etiyolojisi-Patogenezi	5
2.1.4. Otoimmün Hepatit Sınıflandırması	13
2.1.5. Klinik Özellikleri	15
2.1.6. Otoimmün Hepatit Tanısı	18
2.1.7. Otoimmün Hepatit Tanı Skoru-Puanlama	26
2.1.8. Otoimmün Hepatit Tedavisi	29
2.1.9. Otoimmün Hepatit Prognozu	39
2.2. Otoimmün Hepatit-Skleroza Kolanjit Örtüşmesi (Overlap Sendromu) (Otoimmün Skleroza Kolanjit)	39
2.3. Karaciğer Nakli Sonrası De Novo Otoimmün Hepatit	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışma Planı	45
3.2. Çalışma Grubu ve Protokolü	45
3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi	45
3.4. İstatistiksel Analiz	47
3.5. Etik Kurul Onayı	48
4. BULGULAR	49
4.1. Tanı Yılı	49

4.2. Demografik Özellikleri	49
4.3. Tanı Yaşı	50
4.4. Eşlik Eden Başka Otoimmün ve Sistemik Hastalıklar	52
4.5. Ailede Görülen Otoimmün Hastalıklar	54
4.6. Hastaların Başvuru Şikayetleri	54
4.7. Hastalığın Klinik Prezantasyonu	56
4.8. Hastaların Fizik Muayene Bulguları	58
4.9. Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları	59
4.10. Tanı Anındaki Görüntüleme	66
4.11. Tanı Anındaki Karaciğer Biyopsi Sonuçları	67
4.12. OİH Tanı Skoru	68
4.13. OSK Hastalarının Tanısı	69
4.14. OİH Tedavisi	70
4.15. Remisyon Değerlendirilmesi	74
4.16. Laboratuvar Bulgularının Seyri	80
4.17. Hastaların Son Durumu	81
4.18 Takip Sırasında Yapılan Biyopsiler:	86
5. TARTIŞMA	88
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	109
7. KAYNAKLAR	115
8. EKLER	
EK-1. Otoimmün hepatit hastaları için veri toplama formu	
EK-2. Etik Kurul	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AMA	: Anti-mitokondriyal antikor
ANA	: Antinükleer antikor
ANCA	: Antinötrofilik sitoplazmatik antikor
Anti-ASGPR	: Asialoglikoprotein reseptörü antikor
Anti-LKM-1	: Karaciğer böbrek mikrozomal Tip 1 antikor
Anti-LC-1	: Karaciğer sitozol Tip 1 antikor
Anti-SLA	: Anti-çözünür karaciğer antijeni
APC	: Antijen sunan hücre
ASMA	: Anti-düz kas antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4
EBV	: Epstein-Barr virüsü
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAV	: Hepatit A virüsü
HAI	: Modifiye histoloji aktivite indeksi
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HEV	: Hepatit E virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IAIHG	: Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu
IFNγ	: İnterferon gama
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IIF	: İndirekt immünfloresan

IL	: İnterlökin
INR	: International normalized ratio
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
M	: Medyan
Maks	: Maksimum
Min	: Minimum
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MIF	: Makrofaj göçünü önleyici faktör
MMF	: Mikofenolat mofetil
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
NK	: Doğal öldürücü hücre
OİH	: Otoimmün hepatit
Ort	: Ortalama
OSK	: Otoimmün sklerozan kolanjit
PBK	: Primer biliyer kolanjit
PRES	: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
SD	: Standart deviasyon skoru
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SS	: Standart sapma
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktör-β
Th	: T helper hücresi
TNF	: Tümör nekroz faktör
Treg	: T regülatör hücresi
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
US	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif kolit
VA	: Vücut ağırlığı
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. T regülatör hücrelerinin immün toleransı sağlamadaki etki mekanizması (35).....	8
Şekil 2.2. Otoimmün hepatit patogenezi (2)	11
Şekil 2.3. Kemirgen üzerinde otoantikorların immünfloresan görüntüleri (88)	22
Şekil 2.4. Otoimmün hepatitin histopatolojisi (105)	26
Şekil 2.5. Otoimmün hepatit tedavi şeması (1, 134)	36
Şekil 4.1. OİH tipleri	50
Şekil 4.2. Eşlik eden başka otoimmün hastalıklar.....	52
Şekil 4.3. Hastalığın klinik prezentasyonu.....	57
Şekil 4.4. Tanı anındaki fizik muayene bulguları	59
Şekil 4.5. Hastaların OİH tiplerine göre remisyona giren hastalar (n(%))	75

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Otoimmün Hepatit Tipleri (2, 62)	14
Tablo 2.2. Karaciğer Hastalıklarında Otoantikorların Moleküler Hedefleri ve Hastalık ile İlişkileri (87, 101).....	23
Tablo 2.3. Revize Edilen Otoimmün Hepatit Tanı Kriterleri (14).....	28
Tablo 2.4. Otoimmün Hepatit için Basit Skoring Sistemi (2008) (109).....	29
Tablo 2.5. Otoimmün Karaciğer Hastalıklarında (OİH-OSK) İmmünsupresif Tedavi (1).....	31
Tablo 2.6. Otoimmün Karaciğer Hastalığı için Alternatif Tedaviler (1).....	35
Tablo 2.7. OİH ile OSK Hastalıklarının Özelliklerinin Karşılaştırılması (1).....	42
Tablo 2.8. Juvenil Otoimmün Karaciğer Hastalığının Tanısı İçin Önerilen Puanlama Kriterleri (1)	43
Tablo 4.1. Hastaların tanı aldığı yıllara göre dağılımı	49
Tablo 4.2. OİH tiplerine göre cinsiyet dağılımı	50
Tablo 4.3. Cinsiyete göre tanı yaşı.....	51
Tablo 4.4. OİH tipine göre tanı yaşı.....	51
Tablo 4.5. Hastaların hastaneye ilk başvurusu ile tanı alması arasında geçen süre ...	52
Tablo 4.6. Hastalara eşlik eden sistemik hastalıklar	53
Tablo 4.7. Ailede görülen otoimmün hastalıklar	54
Tablo 4.8. Hastaların başvuru şikayetleri	55
Tablo 4.9. Cinsiyete göre başvuru şikayetleri	56
Tablo 4.10. OİH tiplerine göre başvuru şikayeti.....	56
Tablo 4.11. OİH tiplerine göre hastalığın klinik prezentasyonu.....	58
Tablo 4.12. Tanı anındaki VKİ, VA z skoru, boy z skoru ve VKİ z skoru.....	58
Tablo 4.13. OİH tiplerine göre ile tanı anındaki VA, boy ve VKİ z skoru (<-2 SD) olan hastalar	59
Tablo 4.14. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri	61
Tablo 4.15. OİH tiplerine göre tanı anındaki laboratuvar değerleri.....	62
Tablo 4.16. Tanı anında siroz varlığına göre tanı anındaki laboratuvar değerleri.....	63
Tablo 4.17. Hastaların tanı anındaki antikorlar düzeyleri	65
Tablo 4.18. OİH tiplerine göre tanı anındaki antikor pozitifliği.....	66
Tablo 4.19. Tanı anındaki abdomen US bulguları	66
Tablo 4.20. Tanıda anındaki karaciğerde histopatolojik bulgular	67

Tablo 4.21. Tanı anındaki histopatolojideki ISHAK fibrozis skoru	68
Tablo 4.22. OİH tiplerine göre tanı anındaki karaciğerde histopatolojik bulgular	68
Tablo 4.23. OİH tanı skoru	69
Tablo 4.24 OİH tiplerine göre OİH tanı skoru.....	69
Tablo 4.25. Tedavi şekli ile prednizolon tedavisinin son durumu	72
Tablo 4.26. OİH tiplerine göre uygulanan immünsupresif tedavileri	73
Tablo 4.27. Remisyona göre hastaların tanı anındaki bulguları	76
Tablo 4.28. Başvuru şikayeti varlığına göre remisyon durumu.....	77
Tablo 4.29. Hastalığın klinik prezentasyonuna göre remisyon durumu	78
Tablo 4.30. Tanı anındaki biyopsisindeki ISHAK skoru ile remisyon durumu	79
Tablo 4.31. OİH tanı skoru ile remisyon durumu	79
Tablo 4.32. Tedavi şekli ile remisyon durumu	80
Tablo 4.33. Laboratuvar bulgularının normal aralığa gelme zamanı.....	81
Tablo 4.34. Son kontroldeki VA z skoru, boy z skoru, VKİ ve VKİ z skoru	82
Tablo 4.35. OİH tiplerine göre ile son kontroldeki VA, boy ve VKİ z skoru (<-2 SD) olan hastalar	82
Tablo 4.37. Prednizolon verilme süresi ile VA, boy ve VKİ z skoru ölçümlerinin tanı ile son kontroldeki değişimi	83
Tablo 4.39. Hastaların tanıdaki ve son kontroldeki antikor karşılaştırılması	84
Tablo 4.40. Tedavi şekli ile tedavi sonucu arasındaki ilişki.....	85
Tablo 4.41. Son kontroldeki abdomen US bulguları.....	85
Tablo 4.42. Takip sırasında yapılan karaciğer biyopsilerindeki ISHAK skorları.....	87

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hepatit (OİH), hem yetişkinlerde hem çocuklarda görülen immün aracılı, progresif inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Karaciğer hastalığının diğer bilinen nedenleri (Wilson hastalığı, viral hepatitler, nonalkolik steatohepatit, ilaçlarla ilişkili karaciğer hastalığı gibi) dışlandıktan sonra transaminaz yüksekliği, serolojik olarak otoantikorların varlığı, yüksek immünglobulin G (Ig G) düzeyi ve inflamatuvar karaciğer histolojisi ile tanısı konulur (1).

OİH, patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak yatkın bireylerde, viral enfeksiyon maruziyeti gibi çevresel bir tetikleyici sonrasında karaciğer otoantijenlerine yönelik T hücre aracılı otoimmün cevap sonucu oluşur. Bu immün yanıt, tolerans kaybına yol açan yetersiz immün regülasyona neden olur (2).

OİH insidansı ülkeden ülkeye değişmektedir. OİH tanı skorlarının güncellenmesi, OİH'ye farkındalığın artması ve viral hepatite bağlı karaciğer hastalığı insidansında azalması sebebiyle OİH tanısı son yıllarda daha sık konulmaktadır. Hastalığın alevlenme ve remisyonlarla dalgalanmalar göstermesi tanının gecikmesine neden olabilmektedir (1).

Seroloji profiline göre serumda anti-nükleer antikor (ANA) ve/veya anti-düz kas antikoru (ASMA) pozitif olan Tip 1 OİH ve karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 antikoru (anti-LKM-1) ve/veya karaciğer sitozolik tip 1 antikoru (anti-LC-1) pozitif olan Tip 2 OİH olmak üzere iki tip otoimmün hepatit mevcuttur (3).

Hastalık halsizlik, mide bulantısı/kusma, anoreksi, eklem ağrısı, sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli gaita ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla viral hepatite benzeyen akut sunum, daha önce sarılık veya karaciğer hastalığı öyküsü olmadan kronik karaciğer hastalığı, ensefalopati eşlik eden veya etmeyen akut karaciğer yetmezliği, tanıdan önce altı aydan birkaç yıla kadar süren giderek artan yorgunluk, sarılık, kilo kaybı ile karakterize sinsi başlangıç ve herhangi bir semptom veya bulgu olmadan tesadüfen transaminaz seviyesinde artış saptanması ile ortaya çıkabilir (1).

OİH tanısı, transaminaz ve IgG seviyesindeki yükseklik, serolojik otoantikor pozitifliği ve karaciğer histopatolojisindeki tipik özelliklerin birleştirilmesiyle konulur. Tanıyı doğrulamak ve hastalığın şiddetini belirlemek için yapılan karaciğer

biyopsisinde *interface* hepatit (arayüz hepatiti), lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, köprüleşme nekrozu, emperipolezis, rozet oluşumu ve Kupffer hücresinde hyalin damlacığı gibi histopatolojik bulgular görülebilir (4).

OİH hastalarının %20'sinde birlikte diğer otoimmün hastalıklar da görülebilirken hastaların %40'ında otoimmün hastalıklar açısından pozitif bir aile öyküsü mevcuttur. OİH hastalığı otoimmün sklerozan kolanjit ile birlikte overlap (örtüşme) sendromu şeklinde de görülebilir (5, 6).

OİH tanısı alan çocuk ve ergenlerde mortalite düşük olup, hastalar genellikle immünsüpresif tedaviye yanıt vermekte ve uzun dönem tedavi altında klinik olarak stabil bir şekilde izlenmektedir. Standart tedaviye yanıt vermeyen durumlarda alternatif immünsüpresif tedaviler önerilir. Tedavi kesimi öncesinde en az bir yıl boyunca transaminaz ve IgG seviyelerinin normal ve otoantikörlerin negatif veya düşük titrede olması, tekrarlanan karaciğer biyopsisinde inflamatuvar değişikliklerin düzelmesi gereklidir. Relaps, tedavi sırasında hastaların % 40'ını etkiler ve özellikle ergenlerde tedavi uyumsuzluğu ile birlikte görülebilir (7).

Otoimmün karaciğer hastalıklarında son dönem kronik karaciğer hastalığı, hepatik malignite, dirençli klinik bulgular ve steroid tedavisine yanıtız akut karaciğer yetmezliği geliştiğinde karaciğer nakli gerekebilmektedir (8).

Çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı'na başvuran OİH tanısı alan hastaların tek merkez deneyiminin retrospektif olarak incelenmesi ile hastaların tanı yaşı, tanı anındaki ve izlemdeki antropometrik ölçümleri, tanıyı destekleyen klinik bulguları, tanı yöntemi, karaciğer biyopsisindeki histopatolojik bulguları, OİH tanı skoru, hastalığın klinik seyri, kullanılan tedavi ve tedavi kesimi verilerinin toplanması hedeflenmiştir. Hastalığın tanısı, seyri ve tedavi yaklaşımları hakkında farkındalığın arttırılarak gelecekte yapılacak olan çalışmalara katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Çocuklarda otoimmün karaciğer hastalığı; bilinen bir etiyoloji yokluğunda artmış transaminaz seviyesi, dolaşımda bulunan otoantikor varlığı, immünoglobulin G (IgG) artışı ve inflamatuvar karaciğer histolojisi ile karakterizedir. Çocuklarda görülen karaciğerdeki otoimmün hastalık; otoimmün hepatit (OİH), otoimmün sklerozan kolanjit (OSK) ve karaciğer nakli sonrası gelişen de novo otoimmün hepatit olmak üzere üç ana otoimmün patogeneze dönüşmektedir (1).

2.1. Otoimmün Hepatit

2.1.1. Otoimmün Hepatit Tanımı ve Tarihçesi

OİH, hepatositlerin immün sistem tarafından hasara uğratıldığı ve inflamasyona neden olduğu, çocuklarda nadir görülen ilerleyici, nekrotizan ve fibrotik olabilen bir karaciğer hastalığıdır. OİH hastalığının patogenezi ile ilgili mevcut teori; hastanın genetik duyarlılığı ve hastadaki immün regülasyonda bozulmanın çevresel tetikleyicilerle etkileşimi sonucu olmasıdır (9).

OİH, ilk kez 1950 yılında Waldenström tarafından tanımlanmıştır. Hızla kötüleşen hepatit hastalığı olan bir grup genç kadının serum IgG seviyelerinde yükseklik ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliği gözlemlenmesi üzerine Waldenström bu hastalardaki hepatit formunun immün sistemin regülasyonun bozulmasına bağlı olup olmadığını merak etmiştir (10). Kronik hepatit ile ANA arasındaki ilişki ilk kez 1956 yılında keşfedilmiş ve 1955-1956 yıllarında aktif kronik hepatiti olan vakalarda lupus eritematozus (L.E.) hücre pozitifliği saptanmıştır. Bu vakaların incelenmesi sonucunda karaciğer hücre bileşenlerinin antijenik hale gelmesi, hücrelere karşı antikor üretilmesi ve bu antikorların karaciğer ve diğer vücut dokuları ile hasara neden olacak şekilde reaksiyona girmesi, hepatitin siroza ilerlemesine ve bazen de lupus eritematozusun başlamasına yol açtığı düşünülmüştür. OİH ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) birbirlerinden farklı hastalıklar olmasına rağmen bu sürece otoimmün hepatit-lupoid hepatit denilmiştir. Bu immünolojik yıkımı modifiye etmek için terapötik önlemlerin (steroid tedavisinin) faydalı olacağı düşünülmüştür (11, 12). 1960 yılında OİH tedavisi için steroid tedavisi kesildikten

sonra nüks meydana gelme eğilimine yönelik uzun süreli idame tedavisi olarak immünsupresif tedavi gündeme gelmiştir (13).

1958 yılında Klatskin tarafından bu hepatitin hepatoselüler köprüleşme nekrozu, hepatositlerde balonlaşma, rozet formasyonu, mononükleer hücre inflamasyonu gibi histopatolojik bulguları tanımlanmıştır. 1965 yılında Popper ve arkadaşları tarafından *interface* hepatit ve portal alan ile karaciğer lobülü arasındaki inflamatuvar aktivite ve nekroz tarif edilmiştir. 1990 yılına kadar OİH hastalığı için kronik aktif hepatit, otoimmün kronik aktif hepatit ve çoğu biyopside inflamasyon bölgesinde plazma hücresi olmasından dolayı plazma hücreli hepatit gibi terimler kullanılmıştır (13).

1992 yılında, bu kronik hepatit hastalığıyla ilgili çalışan 17 ülke ve 40 üyeden oluşan ekip, Brighton'da bir toplantı yaparak Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunu (IAIHG) oluşturmuş ve hastalık “Otoimmün Hepatit” olarak adlandırılarak tanı kriterlerini gözden geçirmek, hastaları “kesin” veya “olası otoimmün hepatit” olarak sınıflandırmak için çalışmalar başlatılmıştır (14).

2.1.2. Otoimmün Hepatit Epidemiyolojisi

1990'dan önce, OİH hastalığı için standart bir tanı yöntemi olmadığı için çocuklardaki hastalık tahminleri doğru yapılamıyordu. Bu standardizasyon eksikliğinden dolayı, OİH ile ilgili araştırmalar diğer hepatik hastalıkların prevalans tahminlerine dahil edilmiştir. IAIHG tarafından standart bir puanlama sistemi oluşturulduğundan beri hastalığın insidansı ve prevalansı daha doğru olarak hesaplanmaya başlanmıştır (14).

OİH; dünyada her yaşta çocuk ve yetişkinde, tüm coğrafi bölgelerde ve tüm etnik kökenlerde görülebilir. Hastalığın en yüksek insidansı ergenlik döneminde ve 30-45 yaşları arasında görülür. Kadınlarda ve kız çocuklarında daha yaygın gözlenir, erkek/kadın oranı yaklaşık ¼'tür (7). OİH insidansı ve prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Birleşik Krallık ülkeleri OİH insidansını 100.000 kişide 3 vaka olarak bildirmiştir (15). Danimarka'dan ülke genelindeki kayıtlara dayalı bir kohort çalışmasında, 100.000 kişide 1.68 vakalık bir insidans bildirilmiş ve hastalık insidansının 1994-2012 yılları arasında arttığı gösterilmiştir (16). Amerika'da Utah eyaletinde çocuklarda yapılan bir çalışmada OİH insidansı 100.000

çocukta 0,4 vaka, prevalansı 3 vaka olarak saptanmıştır (17). Kanada'daki tüm pediatri merkezlerini içeren bir çalışmada insidans 100.000 çocukta 0,23 vaka olarak bildirilmiştir (18). OİH hastalığının Asya'da daha az yaygın olduğu düşünülmektedir; Japonya'da insidans ve prevalans sırasıyla 100.000 kişide 1.5 ve 15.0 vaka olarak saptanmıştır (19).

2.1.3. Otoimmün Hepatit Etiyolojisi-Patogenezi

OİH'nin tek bir hastalık mı yoksa altta yatan farklı etiyolojilere sahip heterojen bir sendrom mu olduğu konusundaki tartışmalar halen devam etmektedir (2). OİH'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörler ile immün tolerans kaybı hastalığın oluşmasında etkilidir. Bozulmuş T regülör hücreleri tarafından yeterince kontrol edilmeyen karaciğer konak antijenlerine karşı immün reaksiyonların karaciğer hasarının ana mekanizması olduğu düşünülmektedir (9).

Genetik

OİH, Mendel kalıtım modelini takip etmez ve OİH'nin kalıtım şekli bilinmemektedir. Tek başına veya uyum içinde hareket eden ve çevresel faktörlerle etkileşime giren, hastalığın riskini artıran veya azaltan bir veya daha fazla genden oluşan kompleks kalıtım özelliği gösteren bir hastalıktır. Bu kalıttaki genetik varyasyonlar (mutasyonlar veya polimorfizmler) kendi başlarına hastalık yapmazlar, sadece belirli bir bireyde bir özelliğin ifade edilme olasılığını artırır veya azaltırlar yani hastalık riskinde farklılıklara neden olurlar (20).

OİH, 6.kromozomun kısa kolundaki major histokompatibilite kompleksi (MHC) gen kompleksinden kodlanan insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkilidir. HLA Class II molekülleri peptit antijenlerini CD4 T hücrelerine sunmaktadır. HLA Class II antijen sunumu ve T hücre aktivasyonu hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır (21).

OİH tipleri arasında Tip 1 OİH HLA ile daha çok ilişkilidir. Özellikle Tip 1 OİH'nin 71. pozisyonunda lizin veya arginin taşıyan spesifik HLA DRB1 allelleriyle daha çok ilişkisi olduğu gösterilmiştir (20). Avrupa ve Kuzey Amerika'da, Tip 1 OİH'ye duyarlılık gösteren alleller sırasıyla HLA DR3 ve DR4 antijenlerini

kodlayan DRB1*0301 ve DRB1*0401'dir (22). Bu ülkelerden farklı olarak OİH Tip 1 duyarlılığı Japonya'da DRB1*0405 ile, Meksika'da DRB1*0404, Brezilya'da DRB1*13 ve DRB1*03, Arjantin'deki çocuklarda DRB1*1301, Arjantin'deki yetişkinlerde DRB1*0405 ile bağlantılıdır. DRB1*03, DRB1*1301 ve farklı DRB1*04 allellerinin hastalığa duyarlı olması, kendi antijenlerinin sunumu ve immünoisitlerin aktivasyonu için önemli olan antijen sunum bölgesinde benzer aminoasit kodlama hipotezine dayanır. OİH hastalığıyla ilişkili olduğu düşünülen birçok HLA'dan yalnızca HLA-DR3 veya HLA-DR4'e sahip olmak, OİH tanı puanlama sisteminde OİH tanısı için önemli bir faktördür. (23). Latin Amerika'da OİH'ye duyarlılık oluşturan HLA Class II allellerini belirlemeyi amaçlayan bir meta-analiz çalışması, OİH için DQ2'nin risk oluşturduğunu, DR5 veya DQ3'e sahip olmanın ise koruyucu olduğunu bildirmiştir (24).

Tip 2 OİH'ye duyarlılık HLA DR7 (DRB1*0701) ve DR3 (DRB1*0301) ile bağlantılı bulunmuştur (25). Başka bir çalışmada ise, HLA DQB1*0201'e sahip olmanın Tip 2 OİH'li çocuklar için temel genetik belirleyici olduğu öne sürülmüştür. Tip 2 OİH'de HLA allelleri otoantijenik hümmoral yanıtı etkiler; DRB1*0301, hem karaciğer böbrek mikrozomal Tip 1 antikoru (anti-LKM-1) hem de karaciğer sitozol Tip 1 antikoru (anti-LC-1) pozitif olan hastalarda daha baskın saptanmış olup DRB1*0701 ise yalnızca anti-LKM-1 antikoru pozitif olan hastalarda bulunmuştur (26).

HLA genleri dışında başka genler de Tip 1 OİH için potansiyel duyarlılık genleri olarak değerlendirilmiştir (27). T hücre yüzeyinde bulunan ve CD 28 ile rekabet halinde bulunan sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) yüzey molekülü geninin Tip 1 OİH'ye yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir. (28). OİH için yapılan ilk genom çalışmasında Tip 1 OİH'nin T hücresi aktivasyonun tümör nekroz faktör (TNF) ve Janus kinaz 2 ve 3 sinyalinin negatif düzenleyicisi olan SH2B3 ve proinflamatuvar nükleer faktör kB aktivasyonunu indükleyen ve hepatositlerde yapısal protein olan CARD10 genleriyle ilişkisi olduğu bildirilmiştir (29). ABD ve Japonya'da yapılan bir çalışmada makrofaj göçünü önleyici faktör (MIF) konsantrasyonunun OİH hastalarında sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. MIF-173 genotipine sahip OİH'li hastalarda diğer OİH'li hastalara göre serum alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonlarının daha yüksek ve

idame için gerekli günlük ortalama steroid dozunun daha fazla olduğu saptanmıştır (30). Reseptör aracılı programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) yöneten TNF reseptör ailesinin membrana bağlı moleküllerinden biri olan Fas molekülü ile Tip 1 OİH arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada Fas molekülünün hastalığa yatkınlık yapmadığı ancak hastalığın siroza ilerleme riskini artırdığı saptanmıştır (31).

İmmünolojik

Karaciğer fagositik hücreler, antijen sunan hücre (APC) ve lenfosit açısından oldukça zengin olan; sitokinlerin, kompleman bileşenlerinin ve akut faz proteinlerinin üretimi için aktif rol oynayan immünolojik bir organdır. Karaciğerde doğal bağışıklık hücrelerinden doğal öldürücü (NK) hücreleri ve adaptif bağışıklık hücrelerinden B ve T hücreleri bulunur (32).

Sağlıklı bir insanda T regülatör (Treg) ve T efektör hücreleri ($CD4^+$ ve $CD8^+$ hücreleri) arasındaki denge sayesinde immün sistem düzenli olarak çalışır (33). OİH'de sayıca azalmış ve işlevsel olarak bozulmuş olan Treg hücrelerine karşı kontrolsüz bir aktivasyon mevcuttur. Sitotoksik T lenfositleri, $CD4^+$ Thelper 1 (Th1) hücreleri, Thelper 17 hücreleri, makrofajlar tarafından salınan sitokinler, B hücresi tarafından üretilen antikorlar ve kompleman sistemi aktive olarak otoimmün hepatitte hasarı başlatır (34).

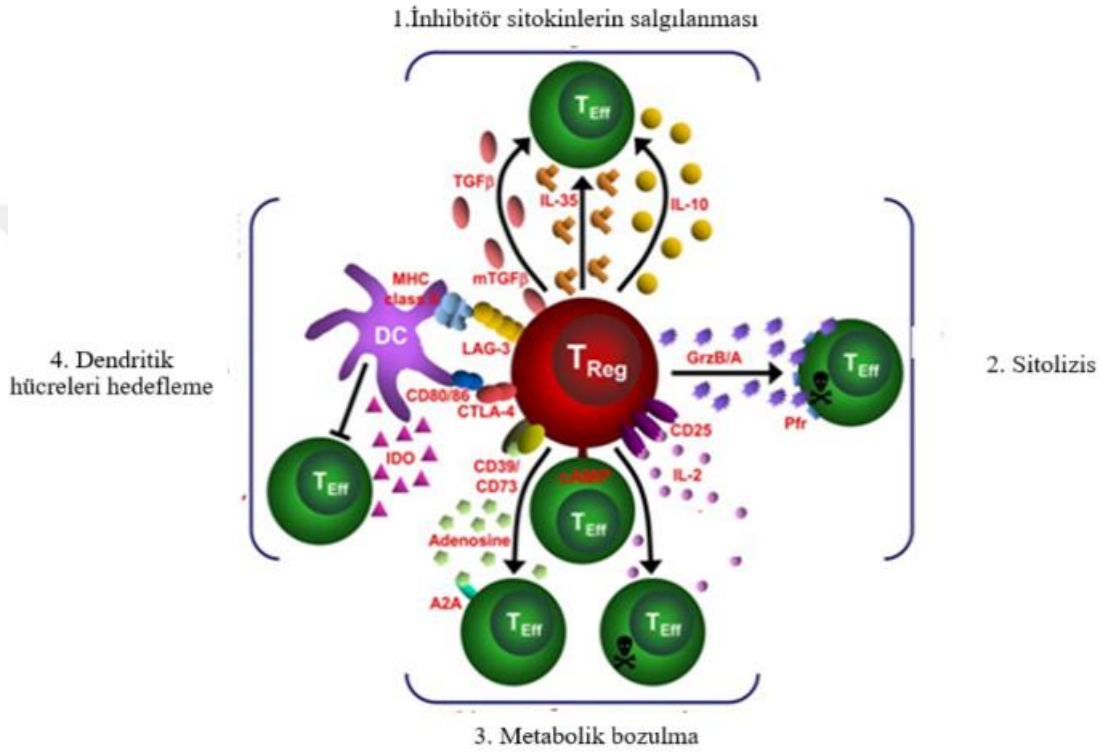
Treg hücreleri immün toleransı korumada ve otoimmün hastalıkları önlemede önemli bir role sahiptir. Treg hücrelerinde sayısal veya fonksiyonel bozukluk gelişmesi durumunda immün düzenleyici mekanizmalar bozulur. Karaciğer otoantijenlerine karşı geliştirilen immün toleransın kaybolması ile karaciğer otoimmünitesinin ortaya çıktığı düşünülmektedir (33).

Treg hücrelerinin immün toleransı korumada 4 temel görevi mevcuttur: (Şekil 2.1).

- 1) İnhibitör sitokinler olan interlökin-10 (IL-10), IL-35, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β)'yı salgılamak
- 2) Efektör T hücreye direkt temas ederek granzim-A, granzim-B ve perforin bağımlı sitolizis
- 3) Metabolik bozulma: IL-2 reseptörü α zincirine bağımlı olan ve IL-2'nin yoksunluğu sonucu hücrelerinin apoptozu, siklik AMP aracılı inhibisyon,

CD39/ CD73/adenozin pürinerjik adenozin reseptörü kaynaklı immünsupresyon

- 4) Dendritik hücreleri hedefleme: Lenfosit aktivasyon geni-3 yolu, MHC Class II aracılı ve CTLA4-CD80/CD86 aracılı dendritik hücrenin olgunlaşmasını veya fonksiyonunu etkileyen mekanizma (35).



Şekil 2.1. T regülatör hücrelerinin immün toleransı sağlamadaki etki mekanizması (35)

Yapısal olarak IL-2-reseptör a-zincirini eksprese eden Treg hücreleri ($CD4^+ CD25^+$), $CD4^+$ ve $CD8^+$ otoreaktif T hücrelerinin çoğalmalarını ve efektör fonksiyonlarını baskılamakta görevlidir. Treg hücrelerinin bu baskılama görevinde CTLA-4, glukokortikoid ile indüklenen TNF reseptörü, Forkhead box P3⁺ (FOXP3⁺) ve CD62L gibi birçok yüzey belirteci rol oynamaktadır (36). FOXP3 ekspresyonu Treg hücrelerin fonksiyonunda ve gelişiminde önemli bir yere sahiptir (37).

Sağlıklı insanlarla kıyaslandığında OİH'li hem çocuklar hem de yetişkinlerde, Treg hücreleri daha düşük sayıda saptanır. Hastalığın tanı anında, remisyon

dönemine göre daha düşük sayıda Treg hücrelerinin saptanması, Treg hücresindeki sayısal azlığın hastalığın aktivitesi ile ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. OİH’de kortikosteroid tedavisinin Treg hücre sayısını artırabildiği ve hücrenin işlevini kısmen düzeltebildiği gözlemi, Treg hücrelerinin çoğalma ve işlevlerini yeniden kazanma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (38, 39). Treg hücrelerinin sayısı, anti-çözünür karaciğer antijeni (anti-SLA) ve anti-LKM-1 gibi otoantikorların seviyeleri ile ters orantılıdır. Bu durum ise Treg hücrelerinin sayısının azalmasının OİH’nin serolojik belirtilerini desteklediğini göstermektedir (38).

T hücresi immünoglobulin ve musin alanı içeren molekül-3 (Tim-3) ve ligandı galektin-9 yolağı Treg hücresinin fonksiyonlarını düzenler. Son yıllarda bu yolağın hasarlanmasının ve p38 yolunun aktive olmasının OİH’de karaciğer hasarına neden olduğu gözlenmiştir (40, 41).

Treg hücreleri dışında NK hücresi de immün regülasyonda görev almaktadır (42). NK hücreleri, MHC Class I benzeri molekül olan CD1 ile bağlantılı olarak glikolipid antijenlerini tanırlar ve antijenle karşılaştıktan sonra interferon (IFN) ve IL-4 sitokinlerini salgırlar. NK hücreleri, IL-2 üretimi yoluyla Treg hücreleri üzerinde CTLA-4’ün proliferasyonunu artırır ve immün düzenleyici olarak rol oynar (43). Hastalığın aktif fazında sağlıklı kişilere göre NK hücreleri daha azdır ve daha az sayıda IL-4 üretilmektedir. NK hücre sayısı remisyondan sonra kısmen artmaktadır ve bu durum NK hücre sayısının karaciğer hasarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Biyokimyasal remisyona ve biyopside inflamatuvar bulguların gerilemesine rağmen immünsupresif tedavinin kesilmesi sonrasında OİH’nin nüksetme durumunu, Treg ve NK hücrelerindeki sayısal ve işlevsel olarak bozulmanın devam etmesi açıklayabilir (44, 45).

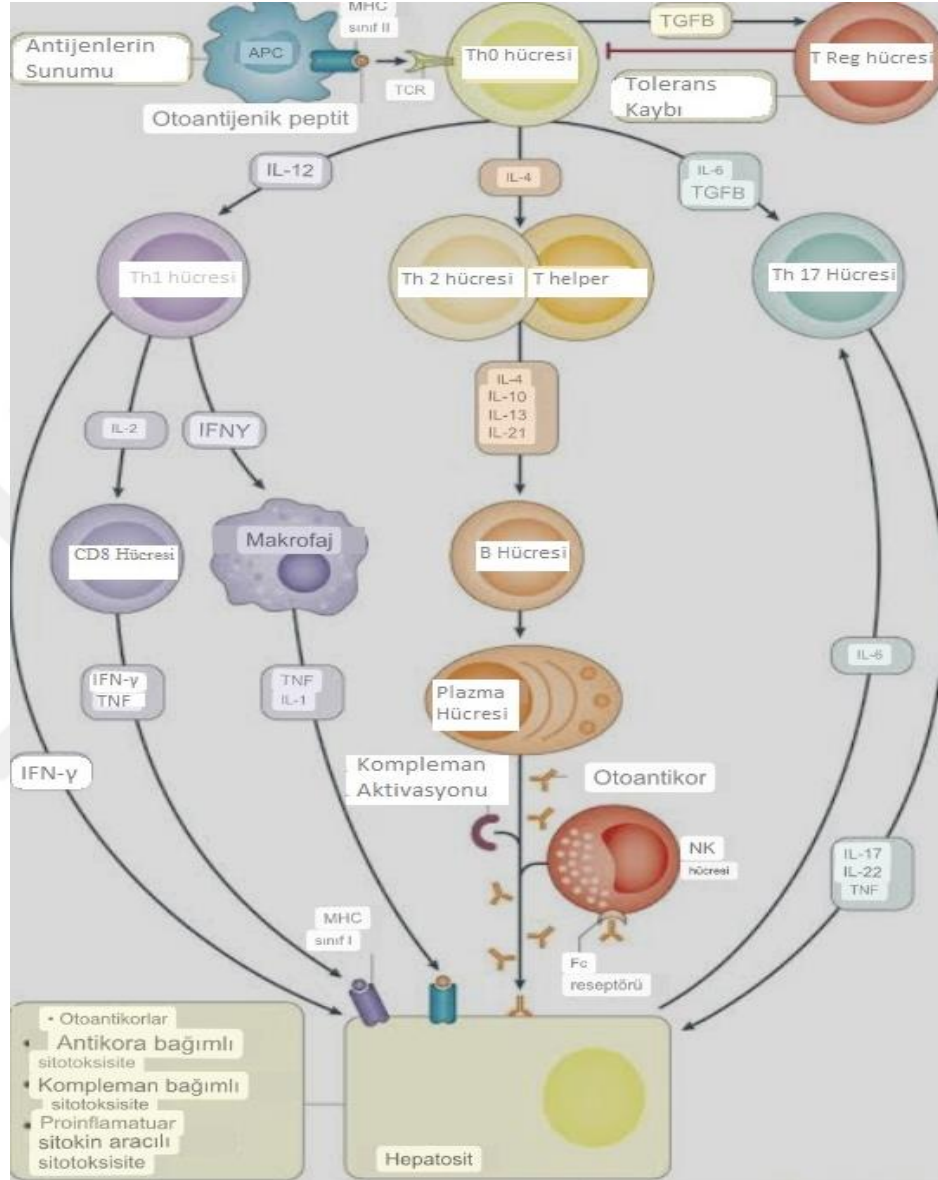
NK ve Treg hücrelerinden farklı olarak $\gamma\delta$ T hücreleri hastalığın aktif fazında artmış saptanmıştır. $\gamma\delta$ T hücrelerinin salgıladığı granzim B molekülü ile serum ALT ve bilirubin seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır. Bu durum $\gamma\delta$ T hücrelerinin hepatik hasarda doğrudan rol oynadığını düşündürmüştür (44, 46). OİH’nin aktif fazında, portal alandaki monosit hücrelerinin arttığı, Treg hücreleri tarafından monosit hücre aktivasyonun kontrol edilemediği ve bu durumun da karaciğer hasarını artırdığı düşünülmektedir (47).

Karaciğer otoimmünitesinin tetikleyicisi tam olarak bilinmese de otoimmünite için kendi kendini aktive olan B ve T lenfositlerin ortamda bulunması ve APC hücreleri tarafından otoantijenlerin sunulması gerekmektedir (33). Hastalığın histolojik olarak ayırt edici özelliği olan *interface* hepatitteki lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan yoğun infiltrasyonun karaciğer hasarına neden olmaktadır. *Interface* hepatitin immünohistokimyasal olarak incelenmesinde CD4⁺ ve CD8⁺T hücreleri, daha az olarak NK, makrofaj ve plazma hücreleri saptanmıştır (48).

MHC Class II molekülü tarafından otoantijenik peptidin tutulması ve peptidin APC hücresi tarafından CD4⁺ T helper hücresine (Th0) sunulmasıyla otoimmün süreç başlar. Bu süreçte T helper hücresindeki CD28 ve APC hücresindeki CD80 sinyalleri rol oynar. Karaciğer otoantijenine spesifik CD4⁺ T helper hücresi dolaşımında sağlıklı kişilerde de görülebilmesine rağmen OİH'li hastalarda 10 kat fazla görülmektedir (46). Bu durum aktive olan T hücrelerin karaciğerdeki immün saldırının başlamasında ve devam etmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Antijen tipine ve çevredeki sitokinlerin varlığına göre Th0 hücresi Th1, Th2 veya Th17 hücrelerine farklılaşır (2). (Şekil 2.2)

Th0'dan farklılaşan efektör hücreler, ürettikleri sitokinler tarafından belirlenen bir dizi bağışıklık reaksiyonunu başlatır. Th1 hücreleri, IL-2 ve IFN γ salgırlar. IFN γ , CD8⁺ hücrelerini uyarır, HLA Class I ekspresyonunu artırır, hepatositlerde HLA Class II moleküllerinin ekspresyonunu indükler ve IL-1 ve TNF α salgılayan monositleri/makrofajları aktive eder. Tüm bu işlevleri sebebiyle Th1 hücreleri OİH'deki hasarda ana rol oynayan hücre grubu olarak kabul edilir (9, 49) . Th2 hücreleri, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü indükleyen sitokinler olan IL-4, IL-10 ve IL-13'ü üretir ve oluşan plazma hücreleri otoantikor üretir. Bu otoantikorlar, hücrel sitotoksitede ve kompleman aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. TGF- β ve IL-6 varlığında oluşan Th17 hücreleri, IL-17, IL-22, TNF α salgırlar (9). Yapılan bir çalışmada OİH hastalarındaki Th17 hücre sayısının sağlıklı kontrollere ve diğer kronik hepatit tanısı olan hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Th17 hücre sayısı, OİH hastalarında hepatik inflamasyon ve fibrozis derecesi ile ilişkilendirilmiştir. IL-17'nin OİH hastalığında; Treg hücresinin gelişimini engelleyen ve Th17 hücresinin proliferasyonunu destekleyen sitokin olan IL-6 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Th17 hücre sayısının artmasıyla Treg

hücre sayısının azalması ve işlevinin bozulma sonucu bu iki hücre grubu arasındaki dengenin bozulması hastalığın patogeneziinde önemli bir mekanizmayı ortaya koymaktadır (50).



Şekil 2.2. Otoimmün hepatit patogenezi (2)

Bir çalışmada OİH hastalığının tanı anında saflaştırılmış $CD8^+$ T lenfosit sayısının aynı hastalarda remisyon sırasında veya tedavi altında gözlenenenden çok daha yüksek olduğu bulunmuştur. $CD8^+$ lenfositlerin yalnızca tanı anındaki aşırı duyarlılığı bu durumun karaciğer hasarı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (39, 51, 52). Remisyon sırasında $CD8^+$ T hücre proliferasyonunun sayısı ve işlevi düzelen Treg hücreleri tarafından kontrol edildiği görülmüştür (39).

Mikrobiyotanın birçok otoimmün hastalıkta etkili olduğu gibi OİH’de de birtakım değişikliklere neden olduğu ve hastalığın patogeneğinde etkili olabileceği fark edilmiştir. OİH’li hastalarda, gastrointestinal sistemin mukozal bariyerinin bütünlüğünü koruyan zonula okludens-1 ve okludin yapısal proteinlerindeki eksiklik, bağırsaktan üretilen lipopolisakkaritlerin plazma seviyelerinde artış ve anaerobik bakteri miktarında azalma gösterilmiştir. Mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin bağırsak geçirgenliğinde artışa yol açabildiği ve bunun da bakterilerin portal dolaşıma geçişini kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir (53).

Çevresel Faktörler

Virüslerin otoimmünitede tetikleyici rol oynadığı uzun yıllardan beri ileri sürülmektedir. Özellikle Hepatit A virüsü (HAV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV) ve Hepatit E (HEV) virüsü, kızamık virüsü, Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi çeşitli virüslerin tetikleyici unsur olduğu düşünülmüştür (27). İlk kez 1995’te Vento ve arkadaşları tarafından 3 vakada akut HAV enfeksiyonu sonrası kronik otoimmün hepatit gözlenmiş (54), sonrasında başka ülkelerden akut HAV enfeksiyonu takiben 2 hafta-19 ay sonrasında OİH tanısı olan vakalar bildirilmiştir (27). HAV enfeksiyonu ile OİH arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, HAV enfeksiyonu sonrası karaciğer hasarının uzun süre devam eden hastalarda OİH’nin bir belirtici olan HLA-DRB*1301 ile güçlü bir şekilde ilişkisi olduğu saptanmış, ancak bu hastaların 12 aylık takiplerinde hiçbirinde OİH gelişmemiştir. (55).

OİH hastalığının patogeneğinde moleküler benzerliğin de etkili olabileceği düşünülmüştür. Dış patojenlere yapısal benzerlik gösteren vücudun kendi bileşenlerine yönelen immün reaksiyonun (moleküler taklit) OİH’nin başlamasında rol oynadığı düşünülmüştür (56). Otoimmünite, HCV enfeksiyonları sırasında yaygın olarak görülen bir özelliktir ve yapılan bir çalışmada hastaların %50’sinde ANA ve ASMA gibi otoantikorların pozitifleştiği, başka bir çalışmada hastaların %10’unda anti-LKM-1 pozitifliği saptanmıştır (57, 58). Anti-LKM-1’deki pozitiflik hastalığın ciddiyeti ve interferon tedavisine karşı advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir (58). Otoimmünite ile HCV arasındaki güçlü ilişki; HCV poliproteini ile anti-LKM-1’in hedefi olan CYP2D6 arasındaki amino asit sekansı benzerliği ile gösterilmiş

olup bu durumun HCV hastalarında anti-LKM-1 üretimi için bir tetikleyici olabileceği ileri sürülmüştür (59).

Minosiklin, nitrofurantoin, hidralazin, prokainamid, metildopa, statin, interferon ve anti TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, etanercept) gibi ilaçlar OİH hastalığına yatkınlık yapabilmektedir. İlaça bağlı otoimmün hepatit; OİH tanısı olmayan kişilerde ilaç kullanımı sonrası ya da bilinen OİH tanılı kişilerde ilaç sonrası reaktivasyon şeklinde gözlemlenir (60).

2.1.4. Otoimmün Hepatit Sınıflandırması

OİH, hastanın serumunda dolaşan otoantikorlara göre 2 alt tipe ayrılır. Anti nükleer antikor (ANA) ve anti-düz kas antikoru (ASMA), Tip 1 OİH’de saptanır. Serumda anti-karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 (anti-LKM-1) ve anti-karaciğer sitozol tip 1 (anti-LC-1) antikorları ise Tip 2 OİH’de saptanır (Tablo 2.1). OİH sınıflandırılmasında Tip 1 ve Tip 2 OİH’den farklı olarak seronegatif (otoantikor negatif) OİH grubu da mevcuttur. Transaminaz ve IgG seviyesinde yükseklik olmasına rağmen OİH’ye spesifik olan veya olmayan otoantikorların negatif saptandığı gruba seronegatif OİH denir (2). OİH antikorlarına göre sınıflandırılmasına rağmen bazı araştırmacılar ve klinisyenler OİH’yi bu sınıflandırmayı kullanmadan bir bütün olarak değerlendirmeyi tercih etmektedir (61).

Tablo 2.1. Otoimmün Hepatit Tipleri (2, 62)

Özellik	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH
Başlama yaşı	Çocukluk-ergenlik döneminde veya 40 yaşlarında	Bebeklik dönemi dahil çocuklarda veya genç erişkinlerde
Antikor	ANA, ASMA	anti-LKM-1, anti-LC-1, anti-LKM-3
Genetik yatkınlık	HLADRB1*0301, HLADRB1*0401, HLADRB1*0405, HLADRB1*0404, HLADRB1*1301, HLADRB1*0301	HLADRB1*07, HLADRB1*03, HLADRB1*15
Özellikleri	Vakaların %20'sinde ekstrahepatik otoimmün bozukluklar (otoimmün tiroid hastalığı, artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi) görülebilir.	Vakalara ekstrahepatik otoimmün bozukluklar (otoimmün tiroid hastalığı, Diyabetes Mellitus, Addison hastalığı ve artrit gibi) eşlik edebilir.
Hastalık Şiddeti	Hafif-orta	Akut başlangıçlı karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere genellikle orta -şiddetli
Başlangıç Formu	Kronik-sinsi	Akut
Tanı Anında Siroz Varlığı	Sık	Daha az sıklıkla
Tedavi Yanıtı	Steroid ve azatioprine genellikle iyi yanıt verir.	Steroid ve azatioprine iyi yanıt verir, ancak akut karaciğer yetmezliği ile ortaya çıktığında daha sık karaciğer nakli gerektirir.
İlaç Kesildikten Sonra Nüks	Değişken	Sık

2.1.5. Klinik Özellikleri

OİH, çocukluk döneminde başlasa bile erişkin yaşa kadar devam eden kronik bir hastalıktır (2). Tip 1 OİH, biri çocukluk/ergenlik döneminde ve diğeri 40 yaş civarındaki yetişkinlikte olmak üzere 2 tepe noktasında daha fazla görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir. Çocukluk yaş grubunda en çok ergenlik döneminde ortaya çıkabilmekte olup çocukluk dönemindeki vakaların en az 2/3'ünü Tip 1 OİH vakaları oluşturmaktadır (1). Kanada'da yapılan bir çalışmada Tip 1 OİH, Tip 2 OİH'ye göre 5,5 kat daha sık saptanmıştır (18). Tip 2 OİH bebeklik dönemi de dahil olmak üzere çocukları ve genç erişkinleri etkiler (1).

Çocuklarda ve yetişkinlerde görülen OİH hastalığı, kız çocuklarını ve kadınları daha fazla etkilemektedir. Cinsiyet, sitokin ve endokrin profillerindeki farklılıklar, OİH'nin oluşumunu ve seyrini değiştirebilir. Kadınlar, erkeklerden daha çeşitli otoantijenleri tanıyarak ya da enfeksiyöz bir ajana veya antijene maruz kaldıktan sonra erkeklerden daha yaygın olarak sitokin yanıtı geliştirerek otoimmün yanıtı artırabilir (63). Androjenlerin immün sistemi inhibe ve östrojenlerin immün sistemi aktive etmesi sebebiyle immün sistemin modülasyonu, hipofiz-gonadal ve seks hormonları tarafından etkilenir (64). Cinsiyetin hastalığın klinik seyri ya da tedavi sonucunu etkilediğini düşündüren çalışmalar vardır. Czaja ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cinsiyetin, Tip 1 OİH'ye yatkınlığı etkilediği ancak tedavi sonucunu etkilemediği gösterilmiştir (65). Al-Chalabi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 1 OİH'li hastalarda erkek hastaların kadın hastalara göre daha erken hastaneye başvurdıkları, erkeklerin sağkalım oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (66).

Tip 1 OİH; yetişkin hastaların çoğunda yorgunluk, mide bulantısı, karın ağrısı ve artralji gibi spesifik olmayan semptomlarla kronik bir seyir izlerken, çocuklarda ve ergenlerde farklı fenotipler görülebilmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde asemptomatik vakalardan hepatite spesifik olan veya olmayan bulgular ve akut karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen klinik tablolar ile prezente olabilir. Bu nedenle karaciğer hastalığı semptom ve bulguları ile başvuran tüm çocuklarda OİH'den şüphelenilmeli ve bu hastalık dışlanmalıdır. Nadiren spontan klinik ve biyokimyasal iyileşme ile dönüşümlü olarak akut hepatit atakları şeklinde klinik görülebilir. Bu tablo sıklıkla tanı ve tedavide gecikmeye neden olabilmektedir (1).

OİH etnik kökene göre prevalansı değişiklik gösterdiği gibi hastalığın paterni de değişiklik gösterebilir (9). Asya'daki OİH tanılı çocuklarda akut hepatit şeklinde başlayan ve şikayetleri sinsi başlayan hastalık seyirleri en sık görülen iki seyir olup, akut karaciğer yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı şeklinde başlangıç daha nadir saptanmıştır (67). Avustralya'da yapılan bir çalışmada hastalığın başlangıcı akut hepatit, sinsi başlayan seyir ve başka bir tıbbi sorun için takip sırasında tesadüfen saptanan anormal transaminaz düzeyleri olmak üzere üç grupta toplanmıştır (68). Gregorio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da İngiltere'de tanı anında hastaların en az 1/3'ünde siroz saptanmış, hastalık sürecinin uzun olduğu gösterilmiştir (5, 69). Avrupa kohortlarına göre çocuklarda OİH hastalığının başlangıç şekli beş başlıkta incelenmiştir:

- Halsizlik, mide bulantısı/kusma, anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli gaita ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla akut viral hepatite benzer sunum (Tip 1 OİH veya Tip 2 OİH hastalarının %40-%50'sindeki başlangıç şekli)
- Semptomların başlamasından iki hafta ile iki ay sonra gelişen Evre II- IV hepatik ensefalopati ile seyreden akut karaciğer yetmezliği (Tip 1 OİH'li hastaların yaklaşık %3'ünde ve Tip 2 OİH'li hastaların yaklaşık %25'indeki başlangıç şekli)
- Tanıdan önceki altı aydan birkaç yıla kadar süren giderek artan yorgunluk, tekrarlayan sarılık, amenore, baş ağrısı, anoreksi, eklem ve karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ile karakterize sinsi başlangıç (Tip 1 OİH'li hastaların yaklaşık %40'ı ve Tip 2 OİH hastalarının yaklaşık %25'i)
- Daha önce sarılık veya karaciğer hastalığı öyküsü olmadan siroz ve portal hipertansiyon komplikasyonları ile başlangıç (her iki OİH tipinin ~%10'u)
- Herhangi bir semptom veya bulgu olmadan tesadüfen transaminaz seviyesinde artış saptanması (Büyük serilerde nadir bulunmakla birlikte gerçek prevalansı bilinmemektedir) (1).

OİH'nin klinik seyri, hastalık aktivitesinde azalma veya artma şeklinde dalgalı dönemler ile karakterizedir. OİH hastalarının ~%40'ında görülen yorgunluk, halsizlik, kusma, sarılık, kaşıntı, açık renkli dışkı ve koyu renkli idrar gibi

semptomlar akut viral hepatit veya toksik hepatit ile karışabilir (7). Her iki OİH tipinde de hastalığın şiddeti benzerdir ancak Tip 2 OİH hastalarının tanı anında akut karaciğer yetmezliği ile ortaya çıkma eğilimi ve tedavi kesilmesi sonrasında hastalığın nüksetme ihtimali daha fazladır (70).

Fizik muayenede hastalığın kliniğine göre değişmekle birlikte hepatomegali, splenomegali, palmar eritem, spider anjiomata ve kliniğin ağırlaştığı durumlarda asit, ensefalopati, ödem gibi kronik karaciğer hastalığı belirtileri görülebilir (18, 71).

Artralji, cilt lezyonları ve menstrüel değişiklikler, OİH hastalarının karaciğer bulgusu dışında olan başvuru şikayetleri arasında sayılabilir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda spesifik olmayan artralji bulgusunun hastaların %5-10'unda olduğu gösterilmiştir (72, 73). Tek veya birkaç eklemi tutan artralji genellikle geçicidir. Cilt lezyonları daha çok yüz, gövde ve üst kollarda pleomorfik makülopapüller döküntü şeklinde gözlenir (6). Vitiligo, alopesi areata, ürtiker, psoriasis, liken planus ve eritema nodosum, OİH'li hastalarda görülebilen dermatolojik hastalıklardır (6, 73). İsveç'te 473 OİH hastasının dahil edildiği ülke çapında yapılan bir çalışmaya göre hastaların %4'ünde amenore bildirilmiştir (71).

OİH ile ilişkili karaciğer dışı otoimmün hastalıklar, hastalarda görülebilir. Hastalığın ortaya çıkışı OİH tanısından önce veya tanısıyla aynı zamanda olabilir. Daha sık olarak hastalık seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. OİH tanısı konduktan sonra karaciğer dışı otoimmün hastalıklar açısından araştırılmalıdır. OİH hastalarının yaklaşık %20-45'inde çölyak hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, tip 1 Diyabetes Mellitus, vitiligo, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, glomerülonefrit, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura (ITP), ürtikerya pigmentoza, hipoparatiroidizm ve özellikle Tip 2 OİH'de görülebilen Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar saptanmıştır. (6, 16). Tip 1 OİH ile ilişkili en yaygın karaciğer dışı immün aracılı hastalıklar sırayla otoimmün tiroidit, tip 1 Diyabetes Mellitus ve ülseratif kolittir (ÜK). Otoimmün tiroidit, Hashimoto tiroiditi veya daha az sıklıkla görülen Graves hastalığı olmak üzere hastaların %8-23'ünde bildirilmiştir (6). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından ÜK, Crohn hastalığına göre OİH'de daha sık gözlenmektedir. ÜK, OİH hastalarının %16-18'inde saptanmıştır (74, 75). ÜK ve OİH olan çocuklarla

sadece ÜK olan çocuklar arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı kliniği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (76).

OİH'li hastalarda çölyak hastalığının prevalansı %2 ile %20 arasında değişmektedir (77). OİH ve çölyak hastalığı olan hastalarda tanı, yalnızca OİH hastalarına göre daha erken konulmuş olup, bu durum Çölyak hastalarında rutin klinik ve laboratuvar değerlendirmelerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmada OİH ve çölyak hastalığı olan hastalarda yalnızca OİH hastalarına göre immünsupresif tedavinin daha erken sonlandırabildiği görülmüştür. Bu durum gluten yoksunluğunun kullanılan ilaçların immünsüpresif etkisini artırdığını ve remisyonun sürdürülmesine olumlu yönde katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (78).

Tip 2 OİH'de, Tip 1 OİH'ye göre IgA eksikliği daha yaygındır ve IgA eksikliği Tip 2 OİH hastalarının yaklaşık %20'inde görülür (5, 79). Bu nedenle Tip 2 OİH tanısı konan hastalara IgA düzeyi bakılması önerilmektedir (80).

AIRE genindeki mutasyon sonucu oluşan otozomal geçişli immünolojik bir sendrom olan Otoimmün Poliendokrinopati-Kandidiyazis-Ektodermal Distrofi (APECED)'nin bir komponenti olarak OİH görülebilir. APECED vakalarının yaklaşık %15-20'sinde Tip 2 OİH bildirilmiştir (81).

OİH'de yetişkinlerde primer hepatoselüler karsinom (HCC) geliştirme riski, diğer kronik karaciğer hastalıklarına benzer şekilde siroz varlığı ile ilişkilendirilmiş ancak OİH'de HCC siroz yokluğunda da saptanmıştır (82, 83).

Her iki OİH tipinde de %25-40'ında otoimmün hastalık açısından pozitif bir aile öyküsü bildirilmiştir (5, 67).

2.1.6. Otoimmün Hepatit Tanısı

OİH tanısı, OİH ile serolojik ve histolojik özellikleri benzeyen diğer karaciğer hastalığı nedenlerinin (Hepatit B, C ve E enfeksiyonu, Wilson hastalığı, nonalkolik hepatosteatoz, ilaca bağlı karaciğer hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği) dışlandıktan sonra klinik bulgular, biyokimyasal, immünolojik ve histolojik özelliklerin birleştirilmesiyle konulur. OİH tanısındaki en önemli bulgular yüksek transaminaz düzeyleri, hipergamaglobulinemi (IgG yüksekliği), otoantikor pozitifliği ve OİH'nin histopatolojik özellikleri olup tanıyı doğrulamak ve karaciğer hasarının ciddiyetini değerlendirmek için karaciğer biyopsisine ihtiyaç vardır (1, 7).

Biyokimyasal Bulgular

OİH'de ilk görülen laboratuvar bulgusu alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerindeki yüksekliktir (84). Bilirubin seviyesi ve transaminazlar, normalin üst sınırları ile bu seviyelerin 50 katına kadar artış gösterebilir. Alkalen fosfataz (ALP) enzimi genellikle normal veya orta derecede yüksek saptanabilir (14). İtalya'da yapılan bir çalışmada transaminazlardaki yükselmelerle birlikte, gama glutamil transferaz (GGT) seviyesinin OİH'de artabileceğini ve Tip 1 OİH'de tedaviye verilecek cevabın bağımsız belirleyicisi olarak kullanılabileceğini göstermiştir (85). OİH tanısı konmadan bazı hastalarda transaminazlar ve GGT seviyelerindeki artıştan sonra bu seviyelerde azalma bazen de normalleşme gözlenebilir. Spontan biyokimyasal remisyon olarak adlandırılan bu durumda OİH hastalığıyla ilgili semptom yoksa ya da semptomlar geç ortaya çıkarsa tanı koymak gecikebilir (86).

IgG seviyeleri her iki tipte de genellikle başlangıçta yüksek olmasına rağmen, Tip 1 OİH 'li çocukların %15'inde ve Tip 2 OİH 'li çocukların %25'inde IgG seviyeleri normal sınırlarda saptanabilir (5, 79). Normal IgG seviyesi OİH hastalığını dışlamamaktadır. OİH tanısına katkı sağlayabilecek diğer bir parametre ise serumdaki kompleman C4 seviyesinin düşüklüğüdür (14).

Otoantikörler

OİH tanı kriterinin en önemli bileşeni olan antikörler hücrenin nükleer, düz kas ve karaciğer böbrek mikrozomal Tip 1 bileşenlerine yöneliktir. Bu antikörleri tespit etmek sadece tanıya yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın iki farklı alt tipi olan Tip 1 OİH ve Tip 2 OİH olarak ayırım yapılmasını sağlamaktadır (14). ANA ve ASMA Tip 1 OİH'de saptanırken, anti-LKM-1 ve anti-LC-1 Tip 2 OİH'de saptanır. İki farklı tip için olan otoantikörler nadiren aynı anda ortaya çıkabilir. Bu otoantikörler OİH tanısında önemli olmasına rağmen diğer karaciğer hastalıklarında da saptanabilir, bu nedenle tek başına tanısal değildir (1, 14).

Otoantikörler yetişkinlerde $\geq 1/40$ dilüsyonda mevcut olduğunda OİH için pozitif olarak kabul edilirken, çocuklarda daha düşük titrede otoantikör pozitifliği hastalık için pozitif kabul edilmektedir. ANA ve ASMA için $\geq 1/20$ ve anti-LKM-1 için $\geq 1/10$ dilüsyonda pozitiflik anlamlıdır (3). Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda

hastalık başlangıcında-özellikle fulminan hepatit şeklinde başlangıç kliniği olanlarda- otoantikorlar daha düşük bir titrede veya negatif olabilir ve takip sırasında tespit edilebilir hale gelebilir (1). İmmüsupresif tedaviye cevap olarak pozitif titreli ANA, ASMA ve LKM-1 antikorlarının daha düşük titrede olması veya negatifleşmesi, OİH takibi açısından yararlı belirteçlerdir (3).

Tip 1 OİH hastalarının yaklaşık %50' sinde ANA ve ASMA birlikte görülür, hastaların %10-15'inde tek başına ANA ve %30-35'inde tek başına ASMA saptanmaktadır (87).

ANA, hücrelerin nükleer bileşenlerini hedefler ve dokularda nükleer lekelenme olarak kolayca tespit edilebilir. Karaciğerde ANA paterni homojen, kaba veya ince benekli olarak ayırt edilebilir. Tip 1 OİH'nin aktif fazlarındaki ANA paterni homojendir, ancak remisyonda homojen paternden sonra benekli paternler görülebilir (3, 88).

ASMA antikor, aktin bileşenlerini ve hücre iskeletinin yapısal bileşenlerini hedefler. ASMA'nın immünofloresan boyaması, kemirgen böbreği, karaciğeri ve midesinin arter duvarlarında saptanır. (1). Gregorio ve arkadaşları tarafından çocukluk çağındaki Tip 1 OİH'de ASMA titresini ile AST seviyeleri arasında korelasyon olduğu bildirilmiş (89).

Anti-LKM-1, hepatosit sitoplazmasında ve renal tübüllerin P3 kısmında boyanır. Tip 2 OİH'de CYP2D6'nın hepatosit yüzeyinde eksprese edilmesi, CYP2D6'nın doğrusal bölgelerini tanıyan anti-LKM-1 için karaciğer hasarında doğrudan bir rolü olduğunu düşündürmektedir (90).

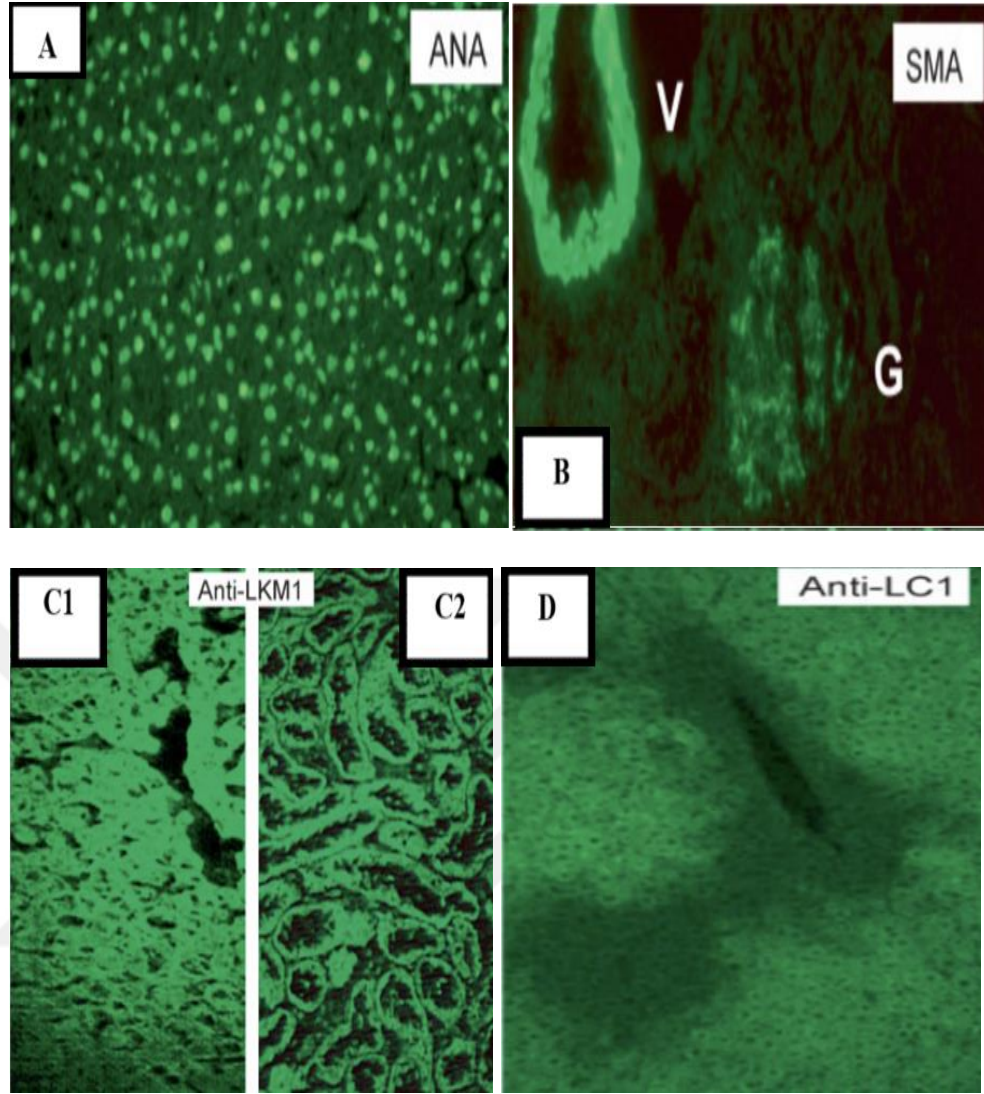
Tip 2 OİH tanısı için önemli bir diğer antikor olan anti-LC-1, kendi başına saptanabildiği gibi anti-LKM-1 ile birlikte de saptanabilir. Anti-LC-1 formiminotransferaz siklodeaminazı hedefler. Karaciğer hücrelerinin sitoplazmasını boyar, ancak hepatosit sitoplazmasını boyayan anti-LKM-1'in eşzamanlı varlığında anti-LC1 saptanamayabilir. Anti-LKM-1 varlığında, anti-LC1, çift boyutlu immünodifüzyon veya immünoelektroforez kullanılarak saptanabilir (3, 91).

Anti-LKM-1 ve anti-LC-1 antikorlarının oluşmasında HLA allellerinin etkisi mevcuttur. HLA-DRB1*03 alleli, hem anti-LKM-1 hem de anti-LC-1 antikorları için seropozitiflik ile ilişkili olup, DRB1*0701 alleli, yalnızca anti-LKM-1 için pozitif olan hastalar arasında baskındır (26). Anti-LKM-1 ve anti-LC-1 pozitifliği kronik

HCV enfeksiyonu olan yetişkin veya çocuk hastaların bazılarında bildirilmiştir. Bu antikor pozitifliği kronik HCV enfeksiyonu ve OİH hastalığının ayrımı açısından karışıklığa neden olabileceği için hastaların diğer laboratuvar ve klinik bulgularının dikkatli değerlendirilmesi önerilmektedir. (92, 93).

Karaciğer mikrozomal antikor (anti-LM) ve karaciğer böbrek mikrozom antikor 2 ve 3 (anti LKM-2 ve anti-LKM-3) varyant karaciğer mikrozomal antikorlarıdır. Bu antikorlar genellikle ilaca bağlı hepatitte görülür. Anti-LKM-3, delta hepatiti ve nadiren Tip 2 OİH'de görülebilir (3).

Anti- çözünür karaciğer antijeni (anti-SLA) OİH tanısı için oldukça spesifik olmakla birlikte OİH vakalarının oldukça az bir kısmında saptanır. Tip 1 OİH'de daha sık görülmekle birlikte Tip 2 OİH, overlap (örtüşme) sendromunda veya ANA, ASMA, anti-LKM-1 negatifliği olan OİH vakalarında da saptanabilir. Moleküler hedefi olan sep (O-phosphoserin) tRNA: Sec (selenosistein) tRNA sentazın keşfedilmesiyle moleküler tabanlı deneyler çalışılmaya başlanmıştır. Anti-SLA antikorunun varlığı hastalığın şiddeti, daha düşük bir tedavi yanıtı ve daha fazla nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88, 94). Yapılan bir çalışmada anti-SLA antikorlarının saptandığı OİH hastalarının, otoantikor negatif olan OİH hastalarına göre hastalık seyrinin daha ağır geçtiği saptanmıştır (95).



Şekil 2.3. Kemirgen üzerinde otoantikorların immünfloresan görüntüleri (88)

A: ANA antikorunun karaciğer dokusundaki çekirdeklerin homojen bir şekilde boyanmasını, B: ASMA antikorunun böbrek dokusundaki arterde ve bir glomerulustaki boyanmasını, C1: anti-LKM-1 antikorunun hepatosit boyanmasını, C2: anti-LKM-1 antikorunun proksimal renal tübüllerin boyanmasını, D: anti-LC-1 antikorunun karaciğer hücre sitoplazmasının boyanmasını göstermektedir.

OİH ile ilişkili otoantikörlara yönelik ilk çalışmalarda karaciğer hasarına katkıda bulunan diğer otoantikörlardan asialoglikoprotein reseptörüne (ASGPR) ve alkol dehidrogenaza karşı olan antikörların titreleri ise OİH'nin biyokimyasal ve histolojik şiddeti ile uyumlu bulunmuştur (96-98).

ANCA, perinökleer (p-ANCA) veya sitoplazmik (c-ANCA) olarak iki çeşittir. OİH'deki p-ANCA (atipik p-ANCA), formaldehitte sabitlenmiş hücrelerde perinökleer lekelenmenin tutulmasıyla genellikle klasik p-ANCA'dan farklılık

gösterir. Diğer otoantikorların yokluğunda OİH tanısına yönelik atipik p-ANCA araştırılır. Tip 1 OİH hastalarının yaklaşık %45'inde ve Tip 2 OİH hastalarının yaklaşık %10'unda p-ANCA saptanır. (3, 99, 100).

Tablo 2.2. Karaciğer Hastalıklarında Otoantikorların Moleküler Hedefleri ve Hastalık ile İlişkileri (87, 101)

OTOANTİKOR	MOLEKÜL HEDEFİ	TANINMASI	HASTALIK
ANA	Multiple nükleer antijen	IIF	Tip 1 OİH, SLE
ASMA	Aktin, troponin, tropomyozin	IIF	Tip 1 OİH
Anti-LKM-1	CYP2D6	IIF, ELISA, IB, RIA	Tip 2 OİH, HCV
Anti-LKM-2	CYP2D9		Tienilik asit ilişkili hepatit
Anti-LKM-3	UGT1A	IIF, ELISA	Tip 2 OİH, Delta hepatiti
Anti-LC-1	Formiminotransferaz siklodeaminaz	IIF, DID, CIE	Tip 2 OİH
p-ANCA	H-lamp-2-proteinaz-3	IIF	OİH, PBK, PSK
Anti-SLA	tRNP ^(Ser) sec	IB	OİH
Anti-LM	CYP1A2		Dihidralazin ilişkili hepatit, APECED
Anti-LM	CYP2A6		HCV, APECED
AMA	1-oxo asid dehidrogenaz kompleks	IIF, ELISA, IB, RIA	PBK
Anti-ASGPR	Asialoglikoprotein reseptör		OİH, HCV
Anti-PDH-E2	Pirüvat dehidrogenaz kompleks E2		PBK

ASGPR: asialoglikoprotein reseptör antikor, IIF: indirekt immüno Floresan DID: çift boyutlu immünodifüzyon, CIE: karşı-immüno-elektroforez, ELISA: enzim bağlantılı immünosorbent, IB: immüno blot, RIA: radyo-immunopresipitasyon testi, PBK: Primer biliyer kolanjit, PSK: Primer sklerozan kolanjit

Seronegatif (otoantikor negatif) tip OİH; nedeni bilinmeyen akut veya kronik hepatitlerde enfeksiyöz, metabolik hastalıklar ve Wilson hastalığı dışlandıktan sonra yapılan karaciğer biyopsisi histolojisinin OİH ile uyumlu olduğu ancak otoantikorların negatif olduğu grup olarak adlandırılmıştır. Seronegatif OİH karaciğer histolojisinin otoimmün hepatit ile uyumlu olması, hastalarda immünosüpresif tedavi altında transaminaz düzeyinin ve protrombin zamanının

birkaç hafta veya ay içinde normalleşmesi, çocukların yarısından fazlasında eş zamanlı veya ikincil olarak ortaya çıkan otoimmün kökenli bir hastalık olması ve çocukların aile üyelerinde pozitif bir otoimmün hastalık öyküsünün bulunması hastalığın otoimmün özelliklerini göstermektedir. Seronegatif OİH hastalarında serum IgG düzeyleri normal veya düşük bile olsa immünsüpresif tedavinin hemen başlanması önerilmektedir. (102).

Karaciğerin Histopatolojik Özellikleri

Karaciğer biyopsisi OİH tanısını koymada, karaciğer hasarının derecesini, fibrozisin evresini ve remisyon kararı öncesi hastalığın aktivitesini değerlendirmek için gereklidir. OİH, diğer otoimmün karaciğer hastalığı olan OSK'den biyopsi ile ayırt edilir. Koagülopati varlığında transjuguler yoldan biyopsi yapılabilir. Karaciğer biyopsisinin yapılamadığı ciddi pıhtılaşma bozukluklarında tedavi gecikmeden başlanmalıdır. Hastanın koagülopatisi düzeldiğinde karaciğer biyopsisi daha sonra yapılabilir (103).

Tanı için karaciğer biyopsisi önemli rol oynamasına rağmen, hiçbir histopatolojik özellik OİH için patognomonik değildir. OİH'nin tipik histopatolojik görüntüsü, yoğun portal ve lobüler inflamasyon, belirgin *interface* hepatit ve hepatosit hasarı olan ciddi bir kronik hepatittir (3). Kronik hepatitli erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların biyopsilerinde OİH tanısı için emperipolezis ve rozet oluşumunun, *interface* hepatit ve plazma hücre infiltrasyonundan daha anlamlı olduğu saptanmıştır (4). Otoimmün olan ve olmayan karaciğer hastalarının histopatolojilerinin karşılaştırıldığı bir pediatrik kohort çalışmasında, otoimmün karaciğer hastalarının %56'sında *interface* hepatiti, portal lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, rozet oluşumu ve emperipolezisi içeren tipik histopatoloji bulguları gözlenmiştir. Emperipolezis ve özellikle rozet oluşumu, OİH tanısı ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Rozet oluşumu, OİH tanısında tek bağımsız histolojik faktör olarak bildirilmiştir (104).

Portal inflamasyon lenfositleri, histiyositleri ve yaygın olarak plazma hücrelerini içerir. Bazen eozinofiller ve nötrofiller de görülebilir. İnflamasyonda plazma hücrelerinin saptanması OİH için tipik olarak kabul edilir, ancak vakaların

yaklaşık 1/3'ünde plazma hücresi saptanmadığından tanı için plazma hücresini saptamak gerekli değildir (105).

Spesifik olmamakla birlikte *interface* hepatiti, OİH'nin ayırt edici bir özelliği olarak kabul edilir. *Interface* hepatiti portal inflamasyonun sınırlayıcı membranın ötesinde komşu lobüle yayılması ve portal-lobüler arayüzde hepatositlerin progresif kaybı ile karakterizedir (105). İnflamatuvar hücrelerle çevrili hepatositler şişer ve piknotik nekroz geçirirler. *Interface* hepatit ve hepatosit nekrozu vakaların %84-98'inde gözlenir ve hastalık alevlenmelerinde daha belirgindir (103).

Rozet oluşumu, merkezi bir lümen etrafında sıralanmış hepatositler olarak tanımlanır ve nekro-inflamatuvar hasara karşı rejeneratif bir yanıtı temsil eder. Emperipolezis, hepatositlerin sitoplazmasında tek çekirdekli bir inflamatuvar hücrenin (lenfosit veya plazma hücresi) varlığı ile karakterizedir (105) (Şekil 2.4). OİH'de emperipolezis ağırlıklı olarak CD8⁺ T hücreleri tarafından oluşur ve bu hücrelerin apoptozu indüklediği görülür. Bu durum otoimmün aracılı hepatosit hasarının bir mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. Karaciğer biyopsisinde emperipolezisi olan OİH hastalarında anlamlı olarak daha yüksek serum transaminaz seviyeleri, daha şiddetli nekroinflamatuvar aktivite ve daha ileri fibrozis saptanmıştır (106).

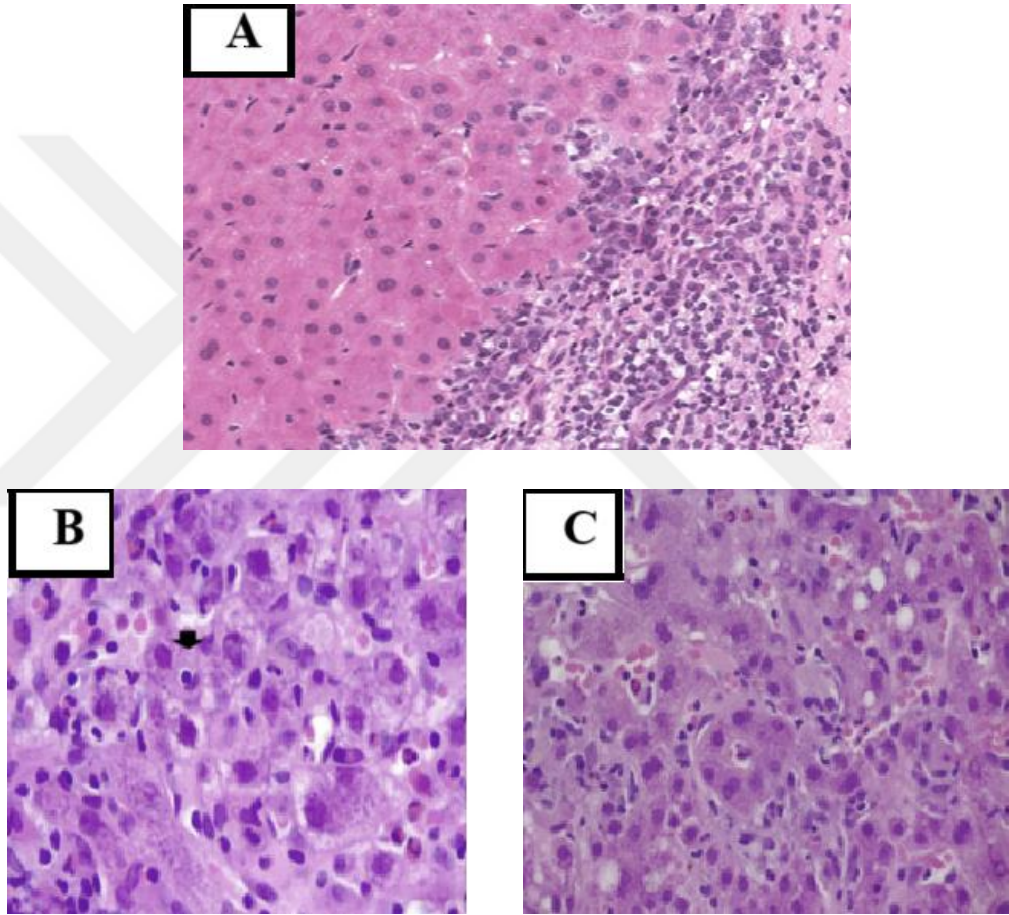
Çocuklarda yapılan bir OİH kohortunda, Kupffer hücrelerinde hyalin damlacıklarının bulunmasının OİH'yi diğer kronik hepatit formlarından ayırt etmede yararlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Biyopsilerinde Kupffer hücrelerinde hyalin damlacıkları olan hastaların olmayanlara kıyasla serum IgG seviyesinde 2 kattan fazla artış olduğu gösterilmiştir (107).

OİH vakalarının %12-29'unda interlobüler safra kanalı harabiyeti ve safra kanalı epitelinde lenfositik infiltrasyonu (lenfositik kolanjit) görülebilir. Bu histopatolojik bulguların PSK lehine değildir ve OİH tanısını dışlamaz. OİH'de safra kanalı hasarı fokaldır. Belirgin safra kanalı hasarı (duktopeni), OİH'den farklı olarak PBK'de görülür (4).

Fibrozis, otoimmün hepatitin en hafif formları dışında hemen hepsinde mevcuttur. İlerlemiş hastalıkta fibrozis belirgindir ve hepatik lobülün bozulması ve rejeneratif nodüllerin ortaya çıkması ile siroz olarak sonuçlanır (108). Siroz histolojik olarak merkezi ve portal alanları birbirine bağlayan ve parankimal nodüller oluşturan

fibröz bantların varlığı olarak tanımlanır. OİH’de sirozun doğru teşhisi önemlidir; çünkü immünsupresif ajanların seçimini ve dozunu etkiler, prognostik ve prediktif etkisi vardır. Vakaların %40’a varan kısmında siroz tanısı örneklem değişkenliği sebebiyle karaciğer biyopsisi ile doğrulanamayabilir (103).

Fulminan karaciğer yetmezliği ile başvuran hastalarda *interface* ve lobüler hepatit, lobüler düzensizlik ve hepatositlerde submasif nekroz olma eğilimi vardır; ancak kronik seyirli hastalara göre daha az fibrozis görülmektedir (108).



Şekil 2.4. Otoimmün hepatitin histopatolojisi (105)

A; belirgin *interface* hepatit ve portal alandaki plazma hücreleri. B; emperipolesis, C rozet formasyonu

2.1.7. Otoimmün Hepatit Tanı Skoru-Puanlama

OİH için tek bir tanı yöntemi olmaması sebebiyle, 1993 yılında IAIHG tarafından olası ve kesin OİH tanısı için birçok parametreye pozitif veya negatif puan

verilerek hesaplanan bir tanı skorlama sistemi oluşturulmuştur. 1999'da bu tanı kriterleri gözden geçirilmiş ve revize edilen OİH tanı kriterleri oluşturulmuştur. (Tablo 2.3). Lenfoplazmositik infiltrasyon, *interface* hepatit ve rozet formasyonu olan tipik histopatoloji bulguları, yüksek serum transaminaz ve IgG seviyeleri, ANA, ASMA veya anti-LKM-1 antikor pozitifliği, HLA-DR3/HLA-DR4 ve ailede diğer otoimmün hastalıkların varlığı OİH tanısı için pozitif kriterlerdir. AMA antikorunun, viral belirteçlerin, hepatotoksik ilaç öyküsünün, alkol öyküsünün ve histopatolojide biliyer değişikliklerin varlığı ise OİH tanısı için negatif kriterlerdir (69).

Revize edilen 1999 kriterlerine göre (14)

- Hepatit A, B ve C virüslerinin belirteçleri için (anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV ve HCV-RNA için pozitif/negatif) skor hesaplanmıştır ancak bu belirteçlerin seronegatifliğine rağmen viral bir etiyojiden şüpheleniliyorsa, CMV ve EBV gibi diğer potansiyel hepatotropik virüsler için testler uygulanabilir.
- Tanımlanmış diğer otoantikorlar (p-ANCA, anti-LC-1, anti-SLA, anti-ASGPR) ve HLA DR3 veya DR4 için ek puanlar mevcutsa bu puanlar *yalnızca* ANA, ASMA ve anti-LKM-1 antikorları negatif olan hastalarda puanlamaya dahil edilmelidir.
- Tanı kriterlerinden olan biliyer değişiklikler; PBK veya PSK'nin tipik safra kanalı değişiklikleri, granülomatoz kolanjit, yeterli bir biyopsi örneğinde saptanan duktopeni ile birlikte ciddi periduktal fibrozis, bakır veya bakır ilişkili protein birikimi ile anlamlı periportal duktal reaksiyon ve kolanjiolit ile marjinal safra kanalı proliferasyonunu ifade eder.

Tablo 2.3. Revize Edilen Otoimmün Hepatit Tanı Kriterleri (14)

Kriter	Parametre.	Puan
Cinsiyet	Kadın	2
ALP/AST (veya ALT) oranı	>3 1,5–3,0 <1,5	-2 0 2
IgG, gamma globülin veya total globulin (normal üst sınırın katları)	>2 1,5-2,0 1,0-1,5 <1,0	3 2 1 0
ANA, ASMA veya anti-LKM-1 titresi	>1:80 1:80 1:40 <1:40	3 2 1 0
AMA	Pozitif	-4
Viral hepatit belirteçleri	Pozitif Negatif	-3 3
Hepatotoksik ilaç öyküsü	Pozitif Negatif	-4 1
Alkol	<25 g/gün >60 g/gün	2 -2
Diğer otoimmün hastalıkların varlığı (hastada veya birinci derece akrabalarında)	Pozitif	2
Histoloji	<i>Interface</i> hepatit Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu Rozet oluşumu Karakteristik biyopsi bulgularının olmayışı Biliyer değişiklikler Atipik özellikler	3 1 1 -5 -3 -3
HLA	HLA-DR3 veya HLA-DR4	1
Diğer tanımlanmış otoantikorlar için seropozitiflik	Pozitif	2
Tedaviye cevap	Tam cevap Tekrarlama	2 3
Puan değerlendirilmesi		
Tedavi öncesi	Kesin OİH Olası OİH	>15 10-15
Tedavi sonrası	Kesin OİH Olası OİH	>17 12-17

Revize edilen OİH tanı kriterlerinin uzun süre kullanılmasına rağmen fazla sayıda parametre içermesi ve daha az spesifik olması nedeniyle viral hepatitin dışlanmasına, otoantikörler, IgG ve histopatoloji bulgularına dayanan basitleştirilmiş bir skorelama sistemi 2008 yılında önerilmiştir (Tablo 2.4) (69).

Tablo 2.4. Otoimmün Hepatit için Basit Skorelama Sistemi (2008) (109)

Kriter	Parametre	Puan
Otoantikörler	ANA veya ASMA 1:40	1
	ANA veya ASMA $\geq$ 1:80	2
	Anti-LKM $\geq$ 1:40	2
	Anti-SLA pozitif	2
IgG	> normalin üst sınırı	1
	>1,1 x normalin üst sınırı	2
Histoloji	OİH ile uyumlu	1
	Tipik OİH bulguları	2
Viral hepatit yokluğu	Evet	2
Olası OİH= 6;		Kesin OİH= $\geq$ 7;
		maksimum puan= 8

2.1.8. Otoimmün Hepatit Tedavisi

Otoimmün hepatit tedavisinde amaç; karaciğerdeki inflamasyonu azaltmak, fibrozisin ilerlemesini önlemek, remisyonu sağlamak, hastanın klinik bulgularını düzeltmek ve yaşam beklentisini uzatmaktır. Çocuklarda yetişkinlere göre daha ağır seyreden OİH'nin tanısını erken koymak ve tedaviye erken başlamak, hastalığın remisyona ulaşmasında ve karaciğer yetmezliği ya da siroza ilerlemesini önlemede önemli rol oynamaktadır (110).

Erişkin hastalarda ilk başlarda OİH tedavisinde, transaminaz seviyesinin normalin üst sınırının iki katına kadar azalması tedaviye iyi cevap olarak kabul ediliyordu. Çocukluk döneminde ise transaminaz seviyesinin normal aralığa kadar azalması tam klinik iyileşme olarak adlandırılıyordu (5, 18, 111, 112). Daha sonra çocukluk çağındaki remiyon tanımı güncellenmiştir. Tam klinik iyileşme; transaminaz ve IgG seviyelerinin normal olması, otoantikörlerin negatifleşmesi veya

belirgin düşük titrede olması ile birlikte karaciğerdeki inflamasyonun histolojik olarak düzelmesi olarak tanımlanmıştır (69). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ortalama dört yıllık immüsupresif tedaviden sonra histolojik değerlendirmede %95'e varan oranlarda portal inflamasyon şiddetinde düzelme görülmüş, OİH'nin ana tedavi hedefi olan nekroinflamatuvar aktivitenin gerilediği, fibrozisin düzeldiği ve hastalığın ilerlemesinin durduğu gösterilmiştir (113).

Relaps, remisyon sağlandıktan sonra serum transaminaz düzeylerinin artması olarak tanımlanır. Tedaviye rağmen karaciğerdeki inflamatuvar aktivitenin devam etmesi ve *interface* hepatitin baskılanmaması relaps için risk faktörlerini oluşturduğundan tedavinin kesilmesi öncesinde karaciğer biyopsisi ile remisyonun değerlendirilmesi önerilmektedir (103).

Tedavi sırasında nüks yaygındır, hastaların yaklaşık %40'ında meydana gelir ve bu durum steroid dozunda geçici bir artış gerektirir (69). Agresif vakalarda, steroidlerin büyüme üzerindeki olumsuz etkisinin azaltılması düşüncesiyle, steroid tedavisinin gūnaşırı uygulanması durumunda hastalığın nüks riski daha yüksektir. Steroid tedavisinin düşük dozlarda günlük olarak uygulanması, hastalık kontrolünü sürdürmede daha etkilidir ve nüks sırasında yüksek doz steroid tedavisine olan ihtiyacı en aza indirir. Bu uygulamanın hastaların erişkin yaşta ulaşması gereken boy üzerinde hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (114). Hastalığın nüksetmesindeki diğer bir faktör ise özellikle ergenlerde yaygın olarak gözlenen tedaviye uyumsuzluktur (115).

Tedaviye yanıtın hızı ve derecesi başvuru sırasındaki hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Ensefalopati ile seyreden akut karaciğer yetmezliği dışında OİH genellikle steroide ve immüsupresif tedaviye iyi yanıt verir ancak çoğunlukla tedavinin yaşam boyu devam etmesi gerekebilir (116). Bazı çalışmalarda tanı anında çocukların %44-%80'inde siroz bildirilmesine rağmen, çocukluk/ergenlik döneminde ölüm oranı düşüktür ve hastaların çoğu klinik olarak stabil olup, uzun süreli tedavi ile iyi durumdadır (5, 68, 113). Otoimmün hepatitin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren, 30 çocukta yapılan bir çalışmada, hastaların %73'ünde görülen asit gibi kronik karaciğer hastalığı komplikasyonlarının yaşam kalitesini azalttığı bildirilmiştir (117).

OİH hastalarının standart tedavisi, remisyonun sağlanması için başlangıç tedavi ve idame tedavi olmak üzere iki aşamalıdır. (Tablo 2.5) Standart tedavi ile remisyon sağlanamaması durumunda alternatif tedaviler denenmelidir.

Standart Tedavi

Tablo 2.5. Otoimmün Karaciğer Hastalıklarında (OİH-OSK) İmmüsupresif Tedavi (1)

OİH	Başlangıç Tedavisi		İdame Tedavi		
	Prednizolon	Azatioprin	Prednizolon	Azatioprin	Azatioprin (Tekli tedavi)
	2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün)	1-2 mg/kg/gün	0.1-0.2 mg/kg/gün veya 5 mg/gün	Gerekirse 1-2 mg/kg/gün	1.2-1.6 mg/kg/gün
	Transaminaz düzeylerindeki azalmaya paralel olarak haftalık doz azaltılarak idame dozu olan 2,5-5 mg/gün'e ulaşılır.	Transaminaz düzeyleri plato çizerse ya da artarsa kademeli olarak eklenir. Alternatif olarak prednizolon tedavisinin 2. haftasından sonra tüm hastalara eklenir.			Tekli tedavi Tip 1 OİH içindir.
OSK	Prednizolon ± Azatioprin (tedavileri OİH ile aynı şekilde) + Ursodeoksikolik asit (15 mg/kg/gün)		Prednizolon ± Azatioprin (tedavileri OİH ile aynı şekilde) + Ursodeoksikolik asit (15 mg/kg/gün)		

OİH'de remisyon sağlanması için başlangıç tedavisine prednizon veya aktif metaboliti olan prednizolon ile başlamak gerekir. Prednizon karaciğerde aktif metaboliti olan prednizolona dönüşür. Prednizolon; sitokin gen ekspresyonunu baskılamayı, aktive edilmiş lenfositlerin farklılaşmasını ve çoğalmasını inhibe etmeyi, adezyon moleküllerinin üretimini ve hepatik kollajen birikimini azaltmayı içeren anti-inflamatuvar etkilere sahiptir (118). Prednizolon 2 mg/kg/gün dozundan en fazla 60 mg/gün olacak şekilde başlanmalıdır ve transaminaz seviyelerindeki

düşüşe paralel olarak 4 ile 8 haftalık süre içinde idame dozu olan 2,5-5 mg/gün dozuna kademeli olarak azaltılmalıdır (7, 119, 120). Tedavinin ilk 6- 8 haftasında, steroid tedavisinin ciddi yan etkilerinden kaçınarak doz ayarlaması yapabilmek için karaciğer testleri haftalık olarak kontrol edilmelidir (118).

Uzun süreli yüksek doz steroid kullanımı; kilo alımı, cushingoid özellikler, Diyabetes Mellitus, büyüme geriliği, daha nadir ama daha ciddi olarak osteoporoz, vertebra çökmesi, katarakt, hipertansiyon gibi yan etkilere neden olabilir (114). Erişkin OİH hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların sadece %13'ünde steroid tedavisinde doz azaltılmasını veya erken ilaç kesilmesini gerektiren komplikasyonlar gelişmiş olup, tedavinin kesilmesinin en yaygın nedenlerinin kozmetik değişiklikler, obezite, vertebra çökmesi ile birlikte osteopeni ve Diyabetes Mellitus olduğu bildirilmiştir (7). Genellikle sirozla ilişkili olan hipoalbüminemi ve uzun süreli hiperbilirubinemi, proteine bağlı olmayan (serbest) prednizolonu artırdığı için steroide bağlı yan etki riskini artırmaktadır (118).

Steroid tedavisinin yan etkilerini azaltmak için koruyucu bir ilaç olarak azatioprin kullanılmaktadır. Azatioprin, kanda enzimatik olmayan bir yolla 6-merkaptopurine, sonrasında enzimatik bir yolla aktif metaboliti olan 6-tioguanine ve 6-metil merkaptopurine dönüşen bir ön ilaçtır. 6-tioguanin nükleotitleri, pürin bazlı nükleotitlerin sentezini bloke eder, hücre döngülerini kesintiye uğratar ve aktive edilmiş lenfositlerin proliferasyonunu sınırlar. Ayrıca inflamatuvar reaktiviteyi etkileyen genlerin ekspresyonunu inhibe eder, aktive T ve B hücrelerinin apoptozunu teşvik eder, kan ve dokudaki NK hücrelerin sayısını azaltır. Azatioprinin metabolitleri, prednizon ve prednizolonun etkilerini tamamlayıcı nitelikte anti-inflamatuvar, anti-proliferatif ve proapoptotik etkilere sahiptir (121). Azatioprinin tedaviye eklenmesinin zamanlaması, farklı merkezlerde kullanılan protokollere göre değişmektedir. Bazı merkezlerde, azatioprin sadece steroid tedavisinin ciddi yan etkileri olduğunda veya steroid tedavisinin tek başına transaminaz seviyelerindeki azalmada etkili olmaması durumunda 0,5 mg/kg/gün olarak başlangıç dozunda eklenir. Azatioprinin toksisite yapmaması durumunda, azatioprin tedavisi biyokimyasal kontrol sağlanana kadar 2.0–2.5 mg/kg/gün dozuna kadar artırılabilir. Bazı merkezlerde ise iki haftalık steroid tedavisinden hemen sonra 0,5-2 mg/kg/gün dozunda azatioprin eklenmektedir (1).

6-merkaptopurini 6-metil merkaptopurine dönüştüren Tiopürin S metil transferaz (TPMT) enzim aktivitesinin azatioprin tedavisine başlamadan önce ölçülmesi, ilaç metabolizması ve toksisitesinin bir göstergesi olarak önerilmektedir. Tiopürin metiltransferaz aktivitesi sıfıra yakın olan hastalar, azatioprin tedavisi sırasında miyelosupresyon riski altındadır. Tiopürin metiltransferaz aktivitesinin ve merkaptopurin metabolitlerinin seviyelerinin belirlenmesi için güvenilir yöntemler olmasına rağmen, bunların OİH'nin tedavisinde kullanımlarının terapötik değerleri belirlenmemiştir (108).

Azatioprinin yan etkileri kolestatik hepatit, pankreatit, mide bulantısı, kusma, döküntü ve kemik iliği baskılanması olup, bu yan etkiler genellikle ilaç kesildiğinde azalır. Azatiopürin kullanan hastalarda tedavi boyunca 3-6 ayda bir kan lökosit, lenfosit ve trombosit sayılarına bakılması ve sitopeni gelişmesi durumunda ilaç dozunun azaltılması önerilmektedir (122).

Alternatif Tedaviler

Standart immünsüpresyona tolerans göstermeyen veya buna yanıt vermeyen dirençli hastaları tedavi etmek ve steroid yan etkilerini azaltmak için alternatif tedaviler oluşturulmuştur (Tablo 2.6) (1).

OİH'de remisyon sağlanması için prednizolona benzer antiinflamatuvar etkisi olan ancak prednizolondan daha az yan etkiye sahip bir steroid olan budesonid sık kullanılan bir ilaçtır. Budesonid prednizolonla aynı steroid reseptörü aracılığıyla etki gösterdiği için standart steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalara budesonid verilmemelidir. OİH hastalarının en az 1/3'ünü etkileyen siroz varlığında kullanılmaması gerekmektedir (123). OİH'ye eşlik eden başka otoimmün hastalıkların varlığında etkili bir tedavi değildir (118). Erişkin ve pediatrik hastaları içeren kapsamlı bir Avrupa çalışmasında, budesonid ve azatioprin kombinasyonu ile prednizon ve azatioprin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. 12 aylık tedaviden sonra budesonid/azatioprin ve prednizon/azatioprin tedavileri arasında benzer remisyon oranları ve prednizon alan çocuklarda kilo alma yan etkisinin daha fazla olması dışında her iki grupta da benzer yan etkiler saptanmıştır. Günde bir kez uygulanabilen prednizolona kıyasla günde 3 kere uygulanan budesonid tedavisinin

kullanım dezavantajı mevcuttur. Budesonid tedavisinin çocuk hastalarda kullanılması için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir (124).

Tedavisi zor hastalarda, mikofenolik asidin ön ilacı olan mikofenolat mofetil (MMF) etkili bir ilaçtır (Tablo 2.6). MMF, karaciğer esterazları tarafından mikofenolik aside hidrolize edilir ve mikofenolik asit inosin monofosfat dehidrojenazın inhibitörü olarak işlev görür. Bu enzimin inhibisyonu, DNA'nın oluşması ve aktive edilmiş lenfositlerin çoğalması için gerekli olan pürin bazlı nükleotitlerin sentezini bozar, hücre aracılı immün yanıtı ve antikor üretimini baskılar, aktif T hücrelerinin apoptozunu artırır (121). Standart immünsupresyonun remisyon sağlayamadığı veya azatioprini tolere edemeyen juvenil OİH hastalarında, prednizolon ile birlikte günde iki kez 20 mg/kg/gün MMF ilacı başarıyla uygulanmıştır (125). MMF'nin düşük yan etki profili ve standart tedaviye dirençli OİH çocuklarında etkili olması sebebiyle MMF ikinci basamak tedavi için ilk seçenek olarak bildirilmiştir (126) (Şekil 2.5).

MMF tedavisi sonrası yanıt alınamamışsa veya MMF'ye karşı intolerans varsa (baş ağrısı, ishal, bulantı, baş dönmesi, karın ağrısı, saç dökülmesi ve anemi, lökopeni, nötropeni) kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı düşünülmelidir. Kalsinörin inhibitörleri sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin transkripsiyonunu ve lenfosit proliferasyonunu sınırlar. Ayrıca hücre aracılı ve antikora bağımlı immün yanıtları azaltır. Siklosporin ve takrolimus kalsinörin inhibitörleridir. Çocuklarda ikinci basamak tedavilerle ilgili bir meta-analiz sonucunda tedaviye dirençli vakalarda siklosporin ile 6 ayda tedaviye iyi yanıt alındığı ancak yan etki oranının çok yüksek olduğu gösterilmiştir (126).

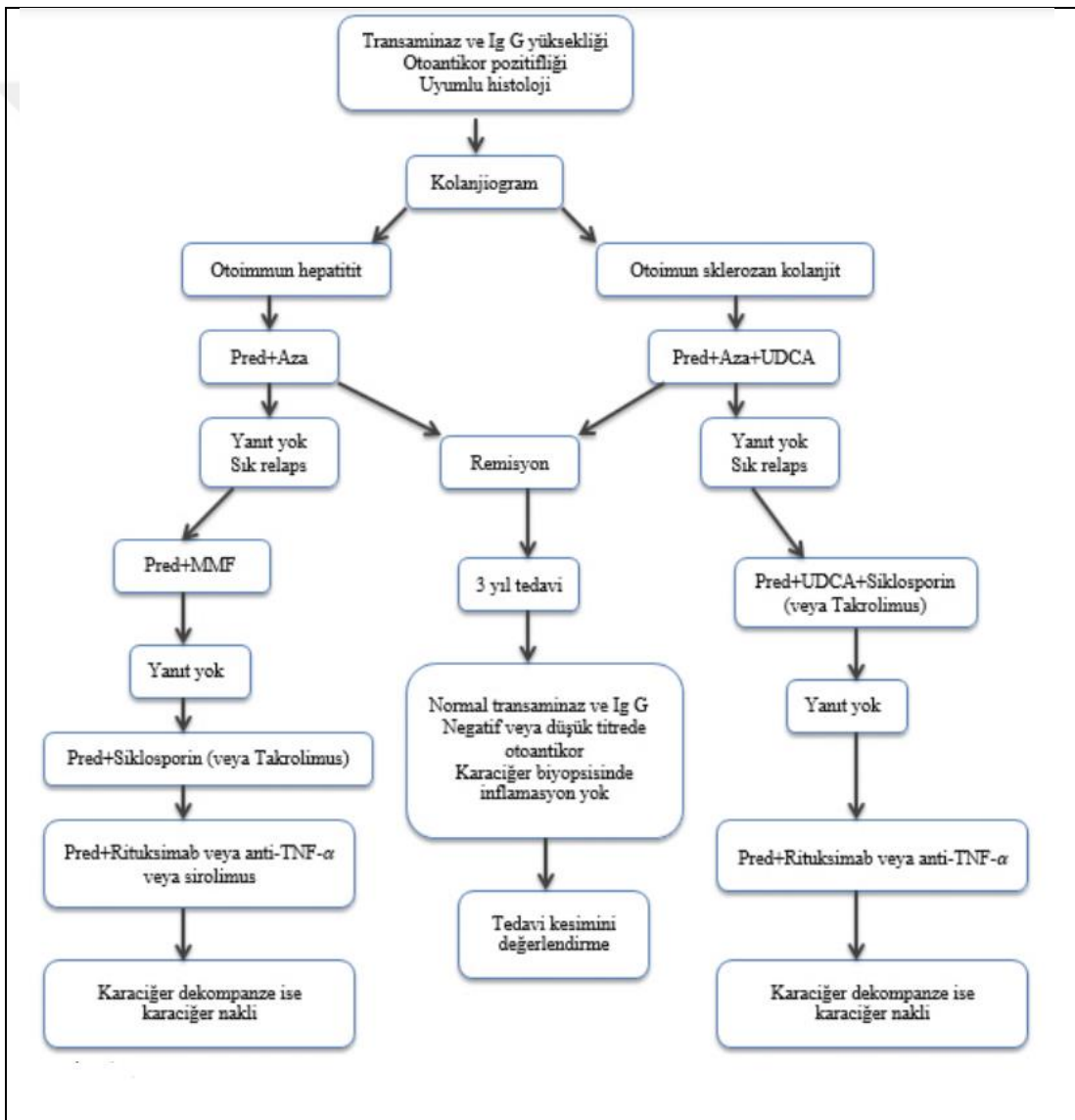
Takrolimus, siklosporinden daha güçlü immünsüpresif etkisi olan bir ilaçtır ve erişkin OİH vakalarında kullanılmıştır. Bu ilacın çocuklukta OİH remisyonunda kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Takrolimus monoterapisinin tam remisyon için çoğu olguda yetersiz kaldığı görülmesine rağmen takrolimus tedavisi prednizolon ve azatioprin ilaçlarının dozlarını azaltarak bu ilaçların yan etkilerinden korumaktadır (127).

Tablo 2.6. Otoimmün Karaciğer Hastalığı için Alternatif Tedaviler (1)

	Olumlu Özellikleri	Olumsuz Özellikleri
Mikofenolat Mofetil	Düşük toksisite	Etkisiyle ilgili çelişkili bildiriler Teratojenik etki
Takrolimus	Güçlü immünsüpresyon	Deneyimin az olması Etkinliğin net olmaması Renal toksisite
Siklosporin	Güçlü immünsüpresyon	Standart tedavi üzerine ek faydanın açıklanamaması Kozmetik yan etkiler Renal toksisite
Budesonid	Karaciğerde yüksek ilk geçiş metabolizması	Siroz hastalarında etkisizlik İlk basamak tedavide standart tedaviye kıyasla daha az etkinlik
Rituksimab	Göreceli olarak düşük toksisite	Enfeksiyöz komplikasyonlar Deneyimin az olması Etkinin net olmaması
İnfliksımab	Güçlü immünomodülatör İnflamatuvar bağırsak hastalığında etkili tedavi	Etkinin net olmaması Enfeksiyöz komplikasyonlar OİH gelişmesinde paradoksal etki
Ursodeoksikolik asit	Varsayılan immünomodülatör kapasite Koloretik	Etkinlik tam gösterilememiş

B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı oluşturulmuş monoklonal antikor olan rituksimab tedavisinin OİH tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Rituksimab tedavisi kompleman ve antikor bağımlı hücrel sitotoksisite aracılığı ile B hücresinin azalmasına neden olur. Rituksimabın romatoid artrit, SLE ve otoimmün hemolitik anemi tedavilerinde etkili olduğu için OİH tedavisinde de etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Prednizolon, azatioprin ve MMF tedavilerine rağmen dirençli OİH tanılı iki vakada rituksimab tedavisinin başarılı sonuçları bildirilmiştir (128). İlacın nispeten düşük yan etki profili olmasına rağmen, çocuklarda OİH hastalığı için kullanan ve bunu değerlendiren bir çalışmada sepsis ve enfeksiyöz komplikasyonlar gözlenmiştir (129).

TNF α antagonisti olan infliksimab çocuk ve yetişkinlerde diğer otoimmün hastalıklarda ve inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Çocuk ve yetişkinlerde dirençli OİH vakalarında kurtarma tedavisi olarak kullanılmış ve hastaların çoğunda transaminaz seviyeleri normalleşmiştir (130, 131). Enfeksiyon ve hepatotoksisite yan etkisi olması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Anti TNF α tedavisinin OİH'ye yatkınlık oluşturduğu vakaların görülmesi sebebiyle OİH tedavisinde infliksimab önerilmeden önce, TNF α 'nın OİH patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılması gerektiği düşünülmektedir (132, 133).



Şekil 2.5. Otoimmün hepatit tedavi şeması (1, 134)

OİH tedavisinde kurtarma tedavisi olarak düşünülen bir diğer ilaç olan sirolimus bir mTOR inhibitörü olup lenfosit proliferasyonunu bozmakta ve aktif lenfositlerin apoptozunu indüklemektedir (121). OİH Treg hücrelerini etkileyen bir immünregülasyon bozukluğu olduğundan in vivo ve in vitro olarak Treg hücrelerini seçici olarak artıran bir ilaç olan sirolimus OİH tedavisinde denenmiştir. Refrakter OİH tanılı dört hastada kurtarma tedavisi olarak uygulanmış, iki hastada karaciğer enzimlerinde düzelme ve bir hastada histolojik inflamasyonda düzelme görülmüştür. (135). Yapılan bir çalışmada sirolimus, karaciğer transplantasyonundan sonra de novo OİH gelişen ve öncesinde prednizolon, azatioprin ve MMF tedavileri verilen altı hastada kurtarma tedavisi olarak uygulanmış ve altı hasta sirolimus tedavisi ile düzelme sağlanmıştır. Sirolimusun OİH’de uygulanabilir bir tedavi olup olmadığını anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (136).

Treg hücrelerinin sayısındaki ve işlevindeki bozukluğun OİH patogenezinde etkili olması ve hasarlı karaciğer antijenine özgü Treg'lerin in vitro olarak yeniden eğitilebileceğinin gösterilmesi, yeniden eğitilmiş antijene özgü Treg hücresine dayalı tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu tedavinin ileride bağışıklık sisteminin genel işlevini bozmadan karaciğere yönelik otoimmüniteyi tedavi edebileceği ve muhtemelen iyileştirebileceği ileri sürülmektedir (114).

Tedavinin Kesilmesi

OİH’de immünsupresif tedavinin ideal süresi bilinmemektedir. Tedavinin en az üç yıl boyunca devam etmesi ve en az bir yıl boyunca transaminaz ve IgG seviyelerinin normal, otoantikorların negatif veya belirgin düşük titreli (ANA ve ASMA için antikor titresi (<1:20), anti-LKM-1 ve anti-LC-1 için antikor titresi (<1:10)) olması durumunda tedavi kesilmesi denenebilir. Normal transaminaz seviyesine rağmen histolojik olarak minimal inflamatuvar değişiklikler olması, tedavi kesildikten sonra nüks olma ihtimalini yansıttığından tedaviyi kesmeye karar vermeden önce karaciğer biyopsisi tekrarlanmalıdır. Histolojik olarak inflamatuvar değişiklikler görülmezse veya minimal inflamatuvar değişiklikler mevcutsa tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Tanı konulduktan sonraki üç yıl içinde veya relapsların daha yaygın olduğu puberte sırasında ve pubertenin hemen öncesinde tedavi kesilmesi önerilmemektedir (69).

Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli, akut karaciğer yetmezliğiyle başvuran hastalar ile son dönem karaciğer hastalığı gelişen veya tıbbi tedaviye cevap vermeyen hastalarda endikedir. OİH tanılı çocukların yaklaşık %10-20'sinde karaciğer nakli gerekebilir (69). Çocuklarda OİH için yapılan bir çalışmada, karaciğer nakli sonrası beş yıllık sağkalım oranı %91 olduğu bildirilmiştir (8).

Bir çalışmada OİH tedavisi için karaciğer nakli yapılan ve yapılmayan hastalar kıyaslandığında hastaların cinsiyet, ilk tanı yaşı, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik ve başvuru şekli gibi özelliklerinde fark saptanmazken, AST ve international normalized ratio (INR) için anlamlı fark bulunmuştur. Tip 1 OİH için nakil uygulanan hastalarda, nakil olmayanlara kıyasla tanı sırasında daha düşük AST ve daha uzun INR; Tip 2 OİH için ise nakil uygulanan hastalarda daha uzun INR saptanmıştır (8).

OİH sebebiyle karaciğer nakli yapılan hem erişkinlerde hem de çocuklarda, akut steroide dirençli greft reddi ve nakil sonrası OİH tekrarlama bildirilen önemli komplikasyonlardır. OİH için transplantasyon uygulanan hastaların %10-35'inde hastalık nüksü meydana gelebilir. OİH olan ve akut karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil olan olgularda, sirozlu olgulara oranla nakil sonrası OİH hastalığı daha az sıklıkta tekrarlamaktadır. Tip 2 OİH' de nakil sonrası tekrarlama oranının Tip 1 OİH'ye göre belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir. Karaciğer greftinde tekrarlayan OİH'nin histolojik özellikleri, greft reddine benzer ve bu durum otoimmünitenin kendini reddetme şekli olarak kabul edilebilir (137, 138). Alıcının HLA-DR3 veya HLA-DR4 antijenine sahip olması, transplantasyondan sonra steroidlerin kesilmesi ve nakil sırasında hastanın karaciğerindeki nekroinflamatuvar aktivite şiddeti karaciğer naklinden sonra OİH'nin tekrarlama ile ilişkili olduğu bildirilen özelliklerdir (138, 139). Nakil sonrası tekrarlayan OİH tanısı; klinik belirti ve bulguların yeniden ortaya çıkması, transaminaz ve IgG seviyelerinde yükselme, otoantikorların varlığı, karaciğer histolojisinde *interface* hepatiti olması ve/veya hastanın steroid bağımlılığı ile konur. Nakilden ortalama 15-31 ay sonra nüks görülebilir ancak yıllar sonra bile nüks meydana gelebilir. Tekrarlayan OİH, tanı gecikmesi veya tedavinin hemen yapılmaması halinde graft fonksiyonlarında ciddi

kayıplara neden olabilir. Bu hastalarda, nakil yapılmamış OİH tanılı hastalara göre daha yüksek bir dozda steroid tedavi verilmesi önerilmektedir (69).

2.1.9. Otoimmün Hepatit Prognozu

İmmünsüpresif tedaviye yanıt veren OİH tanılı çocukların prognozu genellikle iyidir ve çoğu hasta düşük doz ilaçla uygun yaşam kalitesiyle uzun süre hayatta kalır. Ebeveynlere ve hastalara hastalığın prognozu ve uzun süreli tedavisi hakkında danışmanlık verilmelidir (69). Çocuklarda tedaviye yanıtın izlenmesinde otoantikor titrelerinin ve IgG düzeylerinin ölçülmesi önemlidir. IgG seviyesi yüksek olan hastalar için IgG seviyesinin azalması hastalık kontrolünün güvenilir, objektif ve ucuz bir ölçüsüdür (89).

Geriye dönük yapılan bir çalışmada Tip 1 OİH hastalarının %20'sinde tedavinin başarılı bir şekilde uzun süreli olarak tamamen kesilmesi mümkün olmuştur ancak Tip 2 OİH'de tedavi kesilmesi hiç mümkün olmamıştır (75). ANA/ASMA antikor pozitifliği olan hastaların 1/5'inde immünsüpresif tedavi kesilebilirken, anti-LKM pozitifliği olanların hayat boyu immünsüpresif tedavi alması gerekebilmektedir (5). Anti-LKM pozitifliği olan hastalar, diğer hastalara göre daha genç hastalar olup karaciğer nakli olma ihtimali daha yüksek olan gruptur (140).

Yapılan bir çalışmada immünsüpresif tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon sağlanamaması, yüksek INR, p-ANCA pozitifliği, tanı anındaki siroz ve karaciğer dışı immün hastalıkla ilişkili bulunmuştur (141).

OİH tanılı çocukların %8,5'inde tanıdan 8-14 yıl sonra tedaviye rağmen karaciğer nakli gerektiren son dönem karaciğer hastalığı geliştiği bildirilmiştir (5).

2.2. Otoimmün Hepatit-Sklerozan Kolanjit Örtüşmesi (Overlap Sendromu) (Otoimmün Sklerozan Kolanjit)

Otoimmün hepatit-sklerozan kolanjit örtüşmesi (otoimmün sklerozan kolanjit (OSK)) intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarının kronik inflamasyon ve periduktüler fibrozisi ile karakterizedir. Otoimmünite zemininde gelişen hem yetişkinlerde hem çocuklarda görülen safra yollarının bir kısmında veya hepsinde darlıklar, genişlemeler ve fokal obstrüksiyona neden olan nadir bir hastalıktır.

Histolojik ve radyolojik olarak hem otoimmün hepatit hem de sklerozan kolanjit bulgularını gösterir (1).

Gregorio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre OİH'nin aksine, OSK erkekleri ve kadınları eşit derecede etkiler. Ortalama tanı yaşı 11-12 yaş olmasına rağmen OSK en küçük iki yaşında saptanmıştır. Karın ağrısı, kilo kaybı ve aralıklı sarılık hem OSK hem de Tip 1 OİH 'de sık görülen semptomlardır. OSK hastalarının %20 sinde kaşıntı mevcuttur (142). Hemen hemen tüm OSK hastalarında ANA ve/veya ASMA antikorları pozitifdir. pANCA pozitifliği ise Tip1 OİH hastalarının %45'inde ve Tip 2 OİH hastalarının %10'unda ve OSK hastalarının %75'inde mevcuttur. OSK hastalarının %90'ında serum IgG seviyeleri büyük ölçüde yükselmiştir. Kolestatik hastalıklarda yükselen ALP ve GGT seviyeleri OSK'nin erken hastalık evrelerinde genellikle normaldir veya hafif yüksektir ancak ALP/AST oranı OSK'de OİH'ye göre önemli ölçüde daha yüksektir (5, 75). (Tablo 2.7)

IAIHG puanlama sistemleri başvuru sırasında OİH ile OSK hastalıkları arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmaz. OİH ve OSK arasındaki ayırıcı tanı, genellikle hastalık başlangıcından itibaren olan safra kanalı hastalığını gösteren kolanjiyografik çalışmalarla yapılabilir. Safra yollarının görüntüleme yöntemi olan manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) veya endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) OSK tanısının daha sık konulmasını sağlamıştır (75).

OİH ile OSK'nin histopatoloji bulguları birbirleriyle benzer özellikler gösterebilir. OSK'li hemen hemen tüm hastalar otoimmün serolojiye ve OİH'ye benzer *interface* hepatit ve lenfoplazmositik infiltrasyon gibi histolojik özelliklere sahiptir. Gregorio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSK'li çocukların dörtte birinde anormal kolanjiyogramlara rağmen, safra kanalı tutulumunu düşündüren hiçbir histolojik özellik saptanmamıştır. Ancak OİH'li hastaların %27'sinde histolojide safra kanalı hasarı, akut ve/veya kronik kolanjit, biliyer periportal hepatit gibi biliyer özellikler saptanmıştır (5, 75). Rojas ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise otoimmün etiyolojiyi belirlemede daha yararlı olduğu düşünülen portal alanlarda ve bazen asinüslerde bulunan plazma hücrelerinin varlığının OİH'ye spesifik olmadığı, OSK'li hastalardan alınan biyopsilerin %55'inde de plazma hücrelerinin saptandığı bildirilmiştir. Erişkinlerde PSK'nin güvenilir bir histolojik

özelliği olan konsantrik fibrozisin OİH'li hastaların biyopsilerinde de olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların otoimmün belirteçlere göre daha sonra OİH olarak kategorize edildiği gösterilmiştir. Birçok karaciğer hastalığında bulunan ve spesifik olmayan bir bulgu olan safra kanalı proliferasyonu, OİH hastalarının %100'ünde ve OSK hastalarının %80'inde saptanmıştır (143).

OSK tanılı çocukların %40-45'inde inflamatuvar bağırsak hastalığı saptanmıştır. Hastalarda saptanan inflamatuvar bağırsak hastalığının 2/3'ü ülseratif kolit, geri kalanı Crohn hastalığı veya indetermine kolittir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, OSK tanısından önce, sonra ya da eş zamanlı olarak gelişebildiği için yakınmaları ve bulguları olan hastalarda mutlaka kolonoskopi yapılmalı, yakınması olmayanlarda inflamatuvar bağırsak hastalığı açısından araştırılmalıdır. OSK ve inflamatuvar bağırsak hastalığı saptanan hastaların tedavileri düzenli yapılmalıdır; çünkü karaciğer hastalığının alevlenmesi intestinal hastalığı da alevlendirebilmektedir (75).

OSK sıklıkla başlangıçta Tip 1 OİH olarak teşhis edilip tedavi edilmekte ve OSK tanısı belirgin kolestatik biyokimyasal profilin ortaya çıkmasından sonra takip sırasında konulabilmektedir. OSK'de, OİH tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanlar aynı şekilde ve dozda uygulanır. OİH ve takibinde kolestatik belirtiler göstermesiyle tanı konulan OSK'li çocukların tedaviye yanıtı ve sonuçlarını karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, OSK ve Tip 1 OİH hastalarının prednizolon ± azatioprin tedavisine yanıt oranlarının benzer olduğu saptanmıştır (144). OSK tedavisinde OİH'nin standart tedavisi olan prednizolon ve azatioprine ursodeoksikolik asit (UDCA) eklenir (Tablo 2.5). Erişkinlerde PSK'de yüksek doz UDCA tedavisinin standart doza göre daha faydalı olduğu bildirilmiştir. Ancak randomize, çift kör kontrollü çalışmalarda yüksek doz UDCA'nın uzun dönemde negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle UDCA'nın 15 mg/kg/gün dozundan daha fazla kullanımı önerilmez. Dirençli seyreden inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte olan OSK hastalarının safra kanalı hastalığı, tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %50'sinde ilerlemektedir (1, 75). Bu sebeple OSK prognozu OİH'den daha kötüdür.

OSK sebebiyle gelişen son dönem karaciğer hastalığının tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Çocuklarda OSK için yapılan karaciğer nakli sonrasında 5 yıllık

sağkalımın %80-88 olduğu bildirilmiştir (8). Nakil sonrası akut greft reddi, OSK'nin tekrarlaması, kronik duktopenik red gibi komplikasyonlar görülebilir. OSK'de nakil sonrası hastalık nüksünün teşhisi zordur. Nakil sonrası OSK tanısı, safra yolu hastalığının histolojik ve/veya kolanjiyografik bulgularıyla konulur. Önemli histolojik bulgular arasında fibröz kolanjit, duktopenin eşlik ettiği veya etmediği fibro-obliteratif lezyonlar ve fibrozis bulunmaktadır. Kolanjiyografide ise genellikle çoklu ve yaygın intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra kanalı darlıkları ile aralarında kalan normal çaplı ya da dilate kanalların oluşturduğu tesbih tanesi görünümü gözlenmektedir. Nakil sonrası dominant darlıklar varsa, mümkünse girişimsel kolanjiyografik yöntemlerle dilate edilmelidir. Çocuklarda nakil sonrası tekrarlayan OSK, nakledilen greftin yaşam süresini kısaltır ve hastada tekrar nakil ihtiyacı yaratabilir (145, 146).

Tablo 2.7. OİH ile OSK Hastalıklarının Özelliklerinin Karşılaştırılması (1)

	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH	OSK
Kız cinsiyet	%80	%80	%50
ANA ve/ veya ASMA ($\geq 1/20$)	++	+/-	++
Anti-LKM-1 ($\geq 1/10$)	-	++	+/-
Anti-LC-1 pozitifliği	-	++	-
Anti-SLA pozitifliği	+	+	+
P-ANCA pozitifliği	+	-	++
IgG yüksekliği	++	+	++
OİH ile uyumlu karaciğer histolojisi	+	+	+
Viral hepatitler, nonalkolik steatohepatit, Wilson hastalığı, ilaca bağlı hepatit	-	-	-
Karaciğer dışı otoimmünite	+	+	+
Otoimmün hastalık açısından aile hikâyesi	+	+	+
Anormal kolanjiografi bulguları	-	-	+
Steroid tedavisine immünolojik ve biyokimyasal yanıt	+	+	+

Skorlama sistemleri OİH ile OSK arasında ayrımı net olarak yapmadığı için juvenil otoimmün karaciğer hastalıkları için European Society Pediatric

Gastroenterology Hepatology and Nutrition komitesi tarafından başka bir skrolama sistemi daha önerilmiştir. (Tablo 2.8). Çocuklarda OİH/OSK overlap sendromu da olabileceğinden başlangıçta OİH tanısı alan tüm çocuklarda kolanjiyografik değerlendirme yapılması önerilmektedir (1).

Tablo 2.8. Juvenil Otoimmün Karaciğer Hastalığının Tanısı İçin Önerilen Puanlama Kriterleri (1)

		Puan	
Değişken		OİH	OSK
ANA ve/veya ASMA	$\geq 1:20^*$	1	1
	$\geq 1:80$	2	2
Anti-LKM-1	$\geq 1:10^*$	1	1
	$\geq 1:80$	2	1
Anti-LC-1	Pozitif*	2	1
Anti-SLA	Pozitif*	2	2
pANCA	Pozitif	1	2
IgG	> normalin üst sınırı	1	1
	>1,1 x normalin üst sınırı	2	2
Karaciğer histolojisi	OİH ile uyumlu	1	1
	Tipik OİH bulguları	2	2
Viral hepatit (A, B, E), EBV nonalkolik steatohepatit, Wilson hastalığı ve ilaç kullanımının olmaması	Evet	2	2
Beraberinde ekstrahepatik otoimmünite	Evet	1	1
Ailede otoimmün hastalık öyküsü	Evet	1	1
Kolanjiyografi	Normal	2	-2
	Anormal	-2	2

Puan ≥ 7 : Olası OİH; ≥ 8 : Kesin OİH. Puan ≥ 7 : Olası OSK; ≥ 8 : Kesin OSK.

*ANA, ASMA, anti-LKM-1, anti-LC-1 ve anti-SLA otoantikorlarından elde edilen puanlar 2 puandan fazla olamaz.

2.3. Karaciğer Nakli Sonrası De Novo Otoimmün Hepatit

Karaciğer nakli sonrası de novo OİH, otoimmün karaciğer hastalığı dışındaki hastalıklar için nakil yapılan hastalarda nakilden sonra görülür. Çocuklarda nakil sonrası de novo hepatit prevalansı %2 ile %6 arasında değişmektedir (147, 148). Nakil sonrası de novo hepatit ilk defa 1998’de bildirilmiştir. Otoimmün olmayan nedenler için nakil yapılan çocukların %4 ‘ünde otoimmün özelliklerle ilişkili olan bir greft işlev bozukluğu saptanmıştır. Hastalar yüksek transaminaz seviyeleri, hipergamaglobulinemi, ANA, ASMA, tipik ve atipik anti-LKM-1 gibi otoantikor pozitifliği ve portal/periportal inflamasyon ve sentrilobüler nekrozla birlikte kronik hepatitin histolojik özelliklerini içeren klasik OİH özelliklerine sahip bir çeşit greft disfonksiyonu geliştirmişlerdir. Rejeksiyon, enfeksiyon ve hepatik arter trombozu gibi nakil sonrası greft disfonksiyonunun nedenlerinin dışlandığı bu hastalar, konvansiyonel antirejeksiyon tedavisine yanıt vermemiş, sadece OİH'nin klasik tedavisine yanıt vermiştir. Bu hastaların hiçbiri otoimmün koşullar için transplantasyon geçirmemiştir (149). Nakil sonrası de novo OİH’nin histolojik bulguları *interface* hepatit, plazma hücre infiltrasyonu ve sentrilobuler nekroinflamasyon olarak görülmüştür (150).

Tek başına prednizolon veya prednizolonun azatioprin veya MMF ile kombinasyonu de novo OİH tedavisinde başarılı olmuş ve hasta sağkalımını sağlamıştır. Klasik OİH için önerilen tedaviye benzer şekilde, çocuklara azatioprin (1-2 mg/kg) ile birlikte günlük 1-2mg/kg/gün prednizolon ile tedavi uygulanmalıdır. Tedaviye yanıt yokluğunda azatioprin MMF ile değiştirilebilir (151, 152).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı'nda 22 Mart 2023-22 Ekim 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2. Çalışma Grubu ve Protokolü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı tarafından 1 Ocak 1994- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında OİH tanısı ile takip edilmiş 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Karaciğer biyopsisi Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubundaki hastalara ait bilgiler hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemindeki kayıtları incelenerek retrospektif olarak tarandı.

3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi

Hastaların yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru yaşı, tanı yaşı, başvuru şikayetleri, OİH hastalığının tipi ve klinik prezentasyonu, eşlik eden başka otoimmün veya sistemik hastalık varlığı, ailede OİH veya başka otoimmün hastalık varlığı, başvuru sırasındaki, remisyondaki ve son kontroldeki fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, abdomen ultrasonografi (US) ve MRCP görüntüleme bulguları, tanı anındaki ve sonraki karaciğer biyopsi sonuçları, OİH tanı skoru, hastalara uygulanan tedavi ve hastaların son durumu kaydedildi.

Hastalığın klinik prezentasyonu; hiçbir şikayeti olmadan veya OİH'ye özgül olmayan şikayetlerle başvurup transaminaz düzeyi bakılarak tanı alan hastalar “insidental (rastlantısal)”, halsizlik, mide bulantısı/kusma, anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli gaita ve karın ağrısı gibi semptomlarla “akut viral hepatite benzer tablo”, “akut karaciğer yetmezliği”, “siroz” ve tanıdan önce altı aydan birkaç yıla kadar süren giderek artan yorgunluk, sarılık, kilo kaybı ile karakterize olan “sinsi başlangıç” olmak üzere beş grupta değerlendirildi.

Hastaların başvuru anındaki ve son kontroldeki antropometrik ölçümleri; vücut ağırlığı (VA), VA z skoru, boy, boy z skoru, vücut kitle indeksi (VKİ) ve VKİ z skoru olarak kaydedildi. VKİ, hastaların vücut ağırlıklarının (kg), boylarının (m)

karesine bölünmesi ile elde edildi. VA, boy ve VKİ z skorları hesaplamasında CDC (Center for Disease Control) veri tabanı kullanıldı.

Hasta dosyalarından ve hastane laboratuvar veri tabanından hemoglobin, lökosit, trombosit, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, INR, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), C3, C4, alfa-1 antitripsin düzeyleri, 24 saatlik idrarda bakır atılımı, toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs (CMV), EBV, HAV, HBV, HCV, HEV, HIV, IgA, IgM, IgG, ANA, ASMA, anti LKM-1, anti-LC-1, anti-SLA, p-ANCA, GP-210, AMA antikorları kaydedildi. Laboratuvar tetkikleri incelenirken Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Biyokimya Laboratuvarı'nın referans değerleri kullanıldı. Hemoglobin 11.7-15.5 gr/dL, lökosit 4.300-10.300/ μ L, trombosit 156.000-373.000/ μ L, ALT<39 U/L, AST<51 U/L, ALP <269 U/L, GGT 4-22 U/L, total bilirubin 0.3-1.2 mg/dL, direkt bilirubin 0-0.2 mg/dL, total protein 6-8 g/dL, albumin 3.5-5.2 g/dL, INR 0.8-1.2, total kolesterol <200 mg/dL, VLDL<40 mg/dL, HDL>60 mg/dL, LDL<130 mg/dL, C3 79-152 mg/dL, C4 16-38 mg/dL normal değer aralıkları olarak kabul edildi. IgA, IgM ve IgG değerlerinin yaşa göre normal referans aralıkları olarak sağlıklı Türk çocuklarında yapılan çalışma referans olarak kabul edildi. ANA, ASMA, anti-LKM-1 antikorları ELISA, anti-LC-1, anti-SLA, AMA, p-ANCA, GP-210 antikorları immunoblot yöntemiyle saptanmıştır.

Hastaların tanı anındaki, remisyon durumundaki ve son kontroldeki abdomen US ve yapılmışsa MRCP bulguları kaydedildi.

Hastaların karaciğer biyopsileri Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmiştir. Biyopsilerdeki OİH ile uyumlu histopatolojik bulgular kaydedilmiştir. Karaciğer biyopsileri periportal veya periseptal *interface* hepatit, konfluent nekroz, fokal litik nekroz, apoptoz ve portal inflamasyondan oluşan modifiye histoloji aktivite indeksi (HAI) skoruna göre derecelendirilmiştir (153). HAI skoru 0-18 puan arasında hesaplanmıştır. Karaciğer biyopsisi, fibrozis bakımından değerlendirilerek ISHAK fibrozis evrelendirilmesi yapılmıştır (154).

OİH tanısı konulmadan önce hastalarda viral hepatit, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği dışlanmıştır. OİH tanısı 1999'da revize edilen OİH tanı

kriterlerine göre konulmuştur (14). OİH tanı skoru 10-15 olanlar “olası OİH”, >15 olanlar “kesin OİH” olarak gruplandırılmıştır. ANA ve/veya ASMA antikoru saptanan hastalar Tip 1 OİH, anti-LKM-1 ve/veya anti-LC-1 antikoru saptanan hastalar Tip 2 OİH, bu antikorlardan hiçbiri saptanmayan ancak diğer bulguları OİH ile uyumlu olan hastalar seronegatif tip OİH olarak kabul edilmiştir. Hastalar OİH başlangıç tedavisini sadece kortikosteroid alanlar, kortikosteroid ve azatioprin tedavisini eş zamanlı alanlar, kortikosteroid tedavisi başladıktan sonra azatioprin tedavisi alanlar olarak gruplandırılmıştır. Transaminaz ve IgG seviyeleri, otoantikor titreleri poliklinik kontrollerinde kaydedilmiştir ve bu biyokimyasal değerlerin tedaviye başladıktan sonra ilk kez normal seviyeye gelme ve tedavi sırasında tamamen normal seyrettiği süre hesaplanmıştır. Transaminaz seviyesi normal aralığa gelme durumu “biyokimyasal remisyon”, transaminaz ve IgG seviyelerinin normal aralığa gelme durumu “tam biyokimyasal remisyon”, transaminaz ve IgG seviyelerinin normal olması, otoantikorların negatifleşmesi veya belirgin düşük titrede olması ile birlikte karaciğerdeki inflamasyonun histolojik olarak düzelmesi ise “tam klinik remisyon” olarak kabul edilmiştir. Tedavisi en az üç yıl boyunca devam eden ve en az bir yıl boyunca transaminaz ve IgG seviyelerinin normal, otoantikorların negatif veya belirgin düşük titreli olan hastalara tedavi kesilmesi açısından öncesinde genellikle karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Histolojik olarak minimal inflamatuvar değişiklikler görülmesi veya inflamatuvar değişiklikler görülmemesi durumunda hasta tam klinik remisyona girmiş olarak kabul edilmiş ve tedavisi kesilmiştir. Puberte sırasında veya pubertenin hemen öncesinde tedavi kesilmesi denenmemiştir.

Son poliklinik kontrolünde hastaların almakta olduğu tedavi, karaciğer nakil ihtiyacı olup olmadığı, siroz veya HCC’nin gelişip gelişmediği not edilmiştir. OİH tanısıyla eksitus olan hastalar kaydedilmiştir. OSK tanısı karaciğer biyopsi bulgularına veya MRCP görüntüleme bulgularına göre konulmuştur.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Niteliksel değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)), sayısal (nicel)

değişkenler için ortalama, standart sapma ($Ort \pm SS$), minimum, maksimum, medyan (M) istatistikleri verilmiştir.

Ölçümlerin, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için yapılan bir işlem çarpıklık ve basıklık değerlerinin hesaplanmasıdır. Ölçümlerden elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (155). Normal dağılımı sağlayan ölçümler için parametrik testler, sağlamayan ölçümler için ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır.

Çalışmada belirlenen ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t/ Mann Whitney ve tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testi, gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerde Kikare testi, sayısal değişkenlerin ilişkisinde Pearson/Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümler arasındaki fark da ise bağımlı gruplar t/Wilcoxon ve McNemar testleri kullanılmıştır. Kikare testi; gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. McNemar testi; bağımlı kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Pearson/Spearman korelasyon; nicel (sayısal) değişkenler arasındaki ilişkinin gücünün ve yönünün belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Bağımsız gruplar t/Mann Whitney; bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis; bağımsız ikiden fazla ($k=grup>2$) grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Bağımlı gruplar/Wilcoxon; tekrarlı ölçümler arasındaki farkın incelenmesinde kullanılan test tekniğidir.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 23.03.2023 tarihinde GO 23/226 karar numarasıyla onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 1994- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında OİH tanısı alan ve sonrasında merkezimize en az iki kez gelmiş olan 82 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

4.1. Tanı Yılı

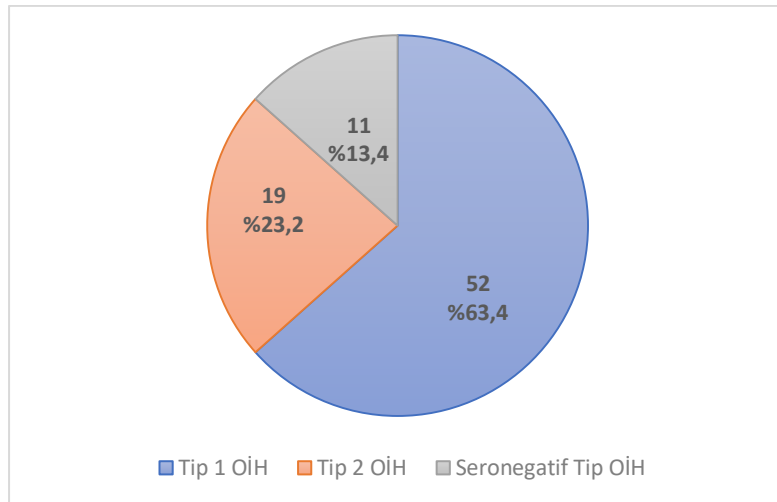
OİH hasta sayısının yıllara göre dağılımı benzer olmakla birlikte en fazla OİH tanısı 2013-2014 yılları arasında konulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların tanı aldığı yıllara göre dağılımı

Tanı Yılı	Hasta Sayısı
1994	1
1996	2
1997	2
1998	1
1999	1
2002	1
2003	1
2004	3
2005	3
2006	2
2007	4
2008	5
2009	5
2010	5
2011	5
2012	2
2013	6
2014	9
2015	4
2016	4
2017	2
2018	3
2019	2
2020	4
2021	5
Toplam	82

4.2. Demografik Özellikleri

Hastaların 47'si (%57,3) kız, 35'i (%42,7) erkek olup kız/erkek oranı:1,34'tür. Hastaların 52'sinde (%63,4) Tip 1 OİH, 19'unda (%23,2) Tip 2 OİH ve 11'inde (%13,4) seronegatif tip OİH saptanmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. OİH tipleri

OİH tipleri ile hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Tip 1 ve Tip 2 OİH istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kız hastalarda daha fazla saptanmıştır ($p>0,05$). Tip 1 OİH hastalarının %61,5'i, Tip 2 OİH hastalarının %52,6'sı kız hastadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. OİH tiplerine göre cinsiyet dağılımı

OİH tipleri	Cinsiyet (n (%))		Toplam	P
	Kız	Erkek		
Tip 1 OİH	32 (%61,5)	20(%38,5)	52	0,583
Tip 2 OİH	10 (%52,6)	9 (%47,4)	19	
Seronegatif tip	5 (%45,4)	6(%54,6)	11	
Toplam	47	35	82	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki kare testi

4.3. Tanı Yaşı

Hastaların tanı yaşları 2-18 yaş arasında değişmektedir. Ortalama tanı yaşı $9,76\pm4,16$ yıldır. Hastaların cinsiyetleri ile tanı yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.3). Kız hastaların ortalama tanı yaşı $9,43\pm3,79$ yıl, erkek hastaların ortalama tanı yaşı $9,89\pm4,49$ yıldır.

Tablo 4.3. Cinsiyete göre tanı yaşı

Cinsiyet	Tanı yaşı (yıl)		p
	Min-Maks	Ort±SS	
Kız	3-17	9,43±3,79	0,167
Erkek	2-18	9,89±4,49	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki kare testi

OİH tiplerine göre tanı yaşlarına bakıldığında Tip 1 OİH hastalarının ortalama tanı yaşı 9,69±3,75 yıl, Tip 2 OİH hastalarının ortalama tanı yaşı 9,05±4,88 yıl ve seronegatif OİH hastalarının ortalama tanı yaşı 10,17±4,42 yıldır. Hastaların tanı yaşları ile OİH tipleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. OİH tipine göre tanı yaşı

OİH tipleri	Tanı yaşı (yıl)		P
	Min-Maks	Ort±SS	
Tip 1 OİH	3-17	9,69±3,75	0,723
Tip 2 OİH	2-16	9,05±4,88	
Seronegatif tip	4-18	10,17±4,42	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki kare testi

Çalışmaya alınan tüm hastalara OİH tanısı hastanemizde konulmuştur. Hastaların hastaneye ilk başvurusu ile tanı alması arasında geçen süre ortalama (M) iki ay, min-maks 0-48 aydır. Tip 1 OİH hastaları ortalama 2,02 ayda tanı alırken, Tip 2 OİH hastaları ortalama 1,94 ayda, seronegatif OİH hastaları ortalama 4,01 ayda tanı almıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.5). Tip 1 OİH tanılı bir hastanın birden çok sistemik hastalığı olması ve çoklu ilaç kullanımı sebebiyle transaminaz yüksekliği ilk başta ilaç yan etkisi olarak değerlendirilmiş ve bu sebeple 48 ayda tanı almıştır. İki hasta transaminaz değerlerinin aralıklı düzelmesi sebebiyle biri 24 ayda seronegatif tip OİH tanısını, diğeri 37 ayda Tip 2 OİH tanısını almıştır.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama izlem süresi 6,74±4,53 yıldır. Hastalar en az altı ay, en fazla 16 yıl takip edilmiştir.

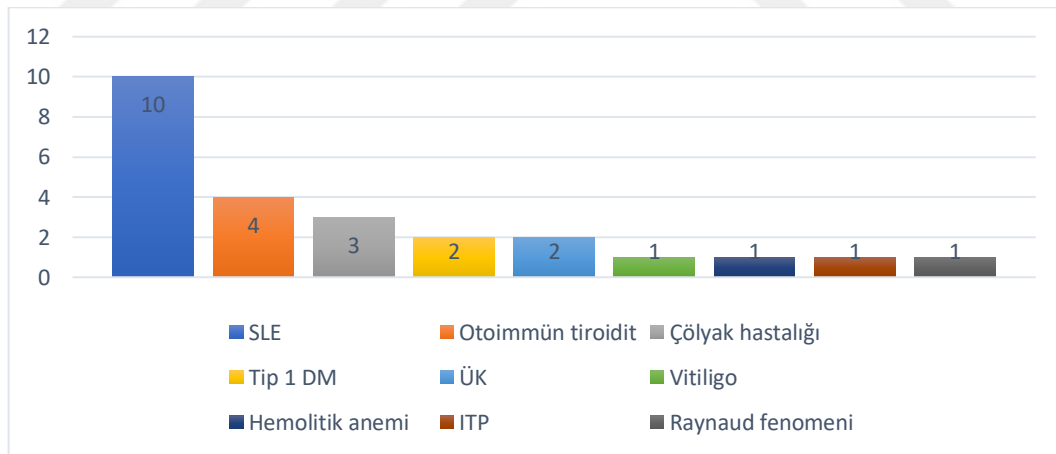
Tablo 4.5. Hastaların hastaneye ilk başvurusu ile tanı alması arasında geçen süre

OİH tipleri	Tanı alması için geçen süre (ay)		
	M (ortanca)	Min-Maks	P
Tip 1 OİH	2,02	0-48	0,556
Tip 2 OİH	1,94	0-37	
Seronegatif OİH	4,01	0-24	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki kare testi

4.4. Eşlik Eden Diğer Otoimmün ve Sistemik Hastalıklar

Hastaların 24'ünde (%29,3) eşlik eden başka bir otoimmün hastalık saptanmıştır. En sık eşlik eden otoimmün hastalıklar sırasıyla 10 hastada (%12,2) SLE, dört hastada (%4,9) otoimmün tiroidit, üç hastada (%3,7) çölyak hastalığıdır. Bir hastada hem otoimmün tiroidit hem Raynaud fenomeni tanıları mevcuttu. Üç hastada (%3,7) OİH tanısı konulduktan sonra takiplerinde çölyak hastalığı, iki hastada (%2,4) ülseratif kolit tanısı konulmuştur. Diğer eşlik eden otoimmün hastalıklar daha düşük oranlarda görülmektedir (Şekil 4.2).

**Şekil 4.2.** Eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar

Hastaların 34'ünün (%41,4) eşlik eden başka bir sistemik hastalığı da mevcuttu. Bazı hastalarda birden fazla sistemik hastalık saptandı. Hastaların 13'ünde (%15,9) immün yetmezlik tanısı olup, bu hastaların dördünde (%4,9) selektif IgA eksikliği, dördünde (%4,9) etiyolojisi belirlenemeyen immün yetmezlik, üçünde (%3,7) hipogamaglobunemi, birer hastada ağır kombine immün yetmezlik ve kronik

mukokutanöz kandidiazis vardı. Selektif IgA eksikliği olan hastalar Tip 1 OİH hastalarıydı. Aplastik anemi tanısı olan üç hasta vardı. Bu hastaların ikisinde transaminaz değerlerindeki yükseklik için hastaneye yatışı sırasında tam kan sayımında pansitopeni saptanmış ve hastalar kemik iliği aspirasyonu ile aplastik anemi tanısı almışlardı. Bu hastalardan birine prednizolon ve aplastik anemiye yönelik anti-timosit globulin tedavisi başlanmış ve hastanın takiplerinde her iki hastalığı da gerilemiştir. Diğer hastaya ise kemik iliği nakli yapılmış ve başarılı geçen nakil sonrası kemik iliği ve hepatit tablosu gerilemiştir. Bir hastada ise OİH tanısı aldıktan üç sene sonra pansitopeni gelişmiş ve ilaçlara sekonder aplastik anemi olarak değerlendirilen hastanın prednizolon ve azatioprin tedavileri kesilmişti. Kemik iliği nakli olan hasta üç sene sonra OİH hastalığı açısından remisyonda olarak kabul edilmiştir. Diğer sistemik hastalıklar daha düşük oranlarda görülmektedir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastalara eşlik eden sistemik hastalıklar

	n (%)
İmmün yetmezlik	13 (15,9)
Selektif IgA eksikliği	4 (4,9)
Etiyolojisi belirlenemeyen immün yetmezlik	4 (4,9)
Hipogamaglobulinemi	3 (3,7)
Ağır kombine immün yetmezlik	1 (1,2)
Kronik mukokutanöz kandidiazis	1 (1,2)
Doğuştan kalp hastalığı	4 (4,9)
Aplastik anemi	3 (3,7)
Astım	2 (2,4)
Epilepsi	2 (2,4)
Mental motor retardasyon	2 (2,4)
Obezite	2 (2,4)
Ailevi akdeniz ateşi	2 (2,4)
Geçirilmiş akut romatizmal ateş	2 (2,4)
Kronik pankreatit	1 (1,2)
Juvenil idiyopatik artrit	1 (1,2)
Gastroözefageal reflü	1 (1,2)
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	1 (1,2)
Down sendromu	1 (1,2)
Migren	1 (1,2)
Polikistik over sendromu	1 (1,2)
Hipertansiyon	1 (1,2)
Alerjik rinit	1 (1,2)
Bronşiektazi	1 (1,2)
Liken planus	1 (1,2)
Osteoporoz	1 (1,2)

4.5. Ailede Görülen Otoimmün Hastalıklar

Hastaların aile üyelerinin hiçbirinde OİH görülmezken 30 hastanın (%36,6) aile üyelerinde başka bir otoimmün hastalık vardı. Ailede en sık görülen otoimmün hastalıklar sırasıyla otoimmün tiroidit (%24,4), Tip 1 Diyabetes Mellitus (%7,3) ve Behçet hastalığı'dır (%6,1). Diğer otoimmün hastalıklar daha düşük oranlarda bulunmaktadır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Ailede görülen otoimmün hastalıklar

	n (%)
Otoimmün tiroidit	20 (24,4)
Tip 1 Diyabetes Mellitus	6 (7,3)
Behçet hastalığı	5 (6,1)
Vitiligo	3 (3,7)
Çölyak hastalığı	3 (3,7)
Hemolitik anemi	3 (3,7)
Crohn hastalığı	3 (3,7)
Ürtikerya pigmentosa	2 (2,4)
Glomerülonefrit	2 (2,4)
Ülseratif kolit	2 (2,4)
İmmün trombositopenik purpura	1 (1,2)
Raynaud fenomeni	1 (1,2)

4.6. Hastaların Başvuru Şikayetleri

Hastaların 66'sının (%80,5) başvuru sırasında şikayeti mevcutken; 15'inde tek şikayet, 51'inde birden fazla şikayet saptandı. Başvuru esnasında en sık görülen şikayetler; sarılık (%43,9), halsizlik (%39) ve karın ağrısı (%35,4) olup diğer şikayetler daha az sıklıkla görülmüştü (Tablo 4.8). Rastlantısal tanı konulan 26 hastadan 10'u sadece ateş ve/veya eklem ağrısı gibi OİH'ye özgül olmayan şikayetlerle hastaneye başvurmuştu ve o sırada bakılan transaminaz seviyesindeki yükseklik sebebiyle OİH tanısı almıştı. Rastlantısal tanı konulan 16 hastada ise başvuru sırasında herhangi bir şikayet yoktu ve mevcut hastalıklarının takibi sırasında veya ameliyat öncesinde bakılan transaminaz seviyesindeki yükseklik sebebiyle OİH tanısı almıştı.

Tablo 4.8. Hastaların başvuru şikayetleri

	n (%)
Sarılık	36 (43,9)
Halsizlik	32 (39)
Karın ağrısı	29 (35,4)
Bulantı/kusma	18 (22)
İdrar renginde koyulaşma	17 (20,7)
İshal	13 (15,9)
Ateş	11 (13,4)
Eklem ağrısı	10 (12,2)
İştahsızlık	9 (11)
Açık renkli dışkılama	8 (9,8)
Kaşıntı	8 (9,8)
Karın şişliği	7 (8,5)
Kilo kaybı	5 (6,1)
Burun kanaması	5 (6,1)
Kolay morarma	5 (6,1)
Ağzına acı su gelmesi	1 (1,2)
Ağızdan kan gelmesi	1 (1,2)

Hastaların cinsiyeti ile başvuru şikayetleri arasındaki ilişki incelendiğinde kız hastaların 42'sinde (%89,4), erkek hastaların 24'ünde (%68,6) başvuru şikayeti mevcuttu. Cinsiyet ile başvuru şikayetlerinden sadece eklem ağrısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Kız hastalarda eklem ağrısı şikayetinin görülme oranı (%19,1) erkek hastalardan (%2,9) daha yüksek bulundu. Bu durumun kız hastalarda görülen diğer otoimmün ve sistemik hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Eklem ağrısı şikayeti ile başvuran kız hastalardan dördü SLE, biri juvenil idiyopatik artrit ve biri FMF hastalığı tanısını takipleri sırasında almıştı. Cinsiyet ile diğer başvuru şikayetlerinde anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

OİH tiplerine göre hastaların başvuru şikayet durumuna bakıldığında; Tip 1 OİH hastalarının %80,8'inde, Tip 2 OİH hastalarının %73,7'sinde, seronegatif tip OİH hastalarının %90,9'unda başvuru şikayeti mevcuttu. Hastaların başvuru şikayeti ile OİH tipleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise sadece kaşıntı şikayeti ile istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Seronegatif hastalarda kaşıntı şikayetinin (%27,3) diğer OİH tiplerine göre görülme oranı daha yüksek saptandı (Tablo 4.10). Kaşıntı şikayeti olan seronegatif OİH hastaları takibinde OSK tanısı almamıştır.

Tablo 4.9. Cinsiyete göre başvuru şikayetleri

Başvuru şikayetleri	Cinsiyet (n(%))		p
	Kız	Erkek	
Halsizlik	20 (42,6)	12 (34,3)	0,596
Sarılık	19 (40,4)	17 (48,6)	0,610
Karın ağrısı	18 (38,3)	11 (31,4)	0,682
Bulantı/kusma	11 (23,4)	7 (20)	0,921
Eklem ağrısı	9 (19,1)	1 (2,9)	0,038*
İdrar renginde koyulaşma	9 (19,1)	8 (22,9)	0,893
Ateş	7 (14,9)	4 (11,4)	0,751
İştahsızlık	7 (14,9)	2 (5,7)	0,289
Karın şişliği	6 (12,8)	1 (2,9)	0,230
İshal	6 (12,8)	7 (20)	0,561
Kaşıntı	5 (10,6)	3 (8,6)	0,999
Burun kanaması	4 (8,5)	1 (2,9)	0,387
Kolay morarma	4 (8,5)	1 (2,9)	0,387
Kilo kaybı	3 (6,4)	2 (5,7)	0,999
Açık renkli dışkılama	2 (4,3)	6 (17,1)	0,068
Ağzına acı su gelmesi	1 (2,1)	0 (0)	0,999
Ağzından kan gelmesi	0 (0)	1 (2,9)	0,427

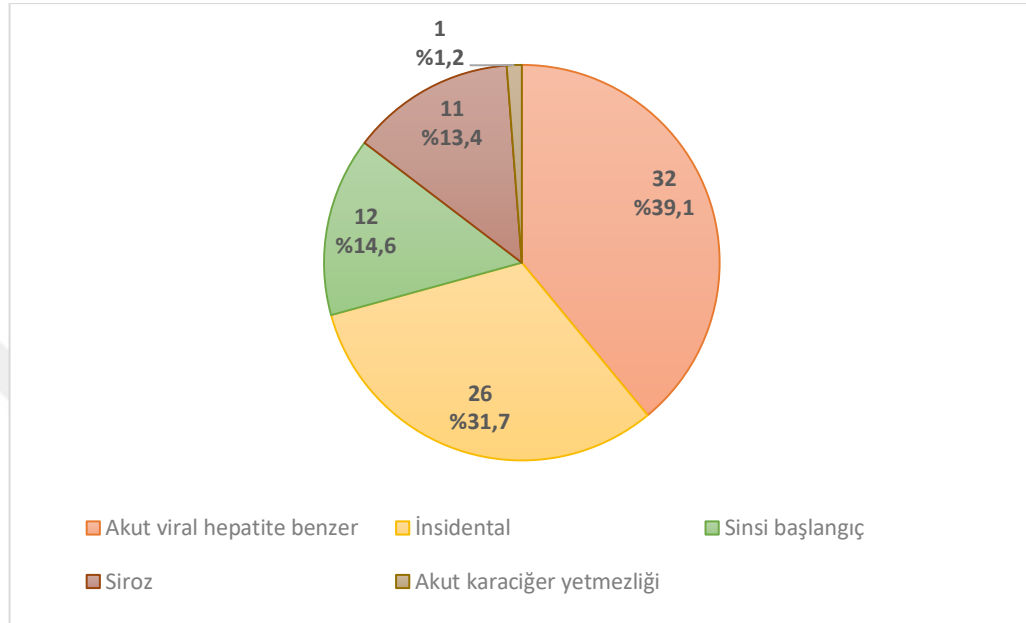
Tablo 4.10. OİH tiplerine göre başvuru şikayeti

Başvuru şikayeti	OİH tipleri (n(%))			p
	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH	Seronegatif OİH	
Sarılık	22 (42,3)	7 (36,8)	7 (63,6)	0,356
Halsizlik	21 (40,4)	7 (36,8)	4 (36,4)	0,999
Karın ağrısı	20 (38,5)	5 (26,3)	4 (36,4)	0,625
Bulantı/kusma	14 (26,9)	1 (5,3)	3 (27,3)	0,107
İdrar renginde koyulaşma	10 (19,2)	4 (21,1)	3 (27,3)	0,853
Eklem ağrısı	9 (17,3)	0 (0)	1 (9,1)	0,115
İştahsızlık	8 (15,4)	1 (5,3)	0 (0)	0,329
İshal	8 (15,4)	3 (15,8)	2 (18,2)	0,999
Ateş	5 (9,6)	2 (10,5)	4 (36,4)	0,069
Kilo kaybı	5 (9,6)	0 (0)	0 (0)	0,395
Açık renkli dışkılama	4 (7,7)	3 (15,8)	1 (9,1)	0,646
Kolay morarma	4 (7,7)	0 (0)	1 (9,1)	0,504
Karın şişliği	3 (5,8)	3 (15,8)	1 (9,1)	0,361
Kaşıntı	2 (3,8)	3 (15,8)	3 (27,3)	0,024*
Burun kanaması	2 (3,8)	2 (10,5)	1 (9,1)	0,299
Ağzına acı su gelmesi	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,999
Ağzından kan gelmesi	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0,134

4.7. Hastalığın Klinik Prezantasyonu

Hastalığın ortaya çıkış şekline bakıldığında hastaların 32'sine (%39,1) akut viral hepatite benzer, 26'sına (%31,7) rastlantısal, 12'sine (%14,6) sinsi başlangıç ve 11'ine (%13,4) siroz kliniği ile tanı konmuştur. Siroz tanısı hastanın kliniğine, karaciğer biyopsisindeki histopatolojik bulgulara ve radyoloji bulgularına göre

konulmuştur. Sinsi başlangıç kliniğiyle tanı konulan hastaların tanı konulana kadar geçen süre ortalama $11,44 \pm 7,54$ aydır. Bir hasta (%1,2) akut karaciğer yetmezliği kliniği ile hastaneye başvurup tanı almıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastalığın klinik prezentasyonu

OİH tipleri ile hastalığın klinik prezentasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tip 1 OİH hastalarının 20'sinde (%38,4) ve seronegatif tip OİH hastalarının altısında (%54,5) akut viral hepatite benzer klinik tablo en fazla saptanan klinik prezentasyon iken Tip 2 OİH hastalarının altısında (%31,6) akut viral hepatite benzer klinik ve altısında (%31,6) rastlantısal tanı en fazla görülen klinik prezentasyonlar olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da seronegatif OİH hastalarında siroz (%18,2), Tip 1 OİH hastalarından (%11,5) ve Tip 2 OİH hastalarından (%15,8) daha yüksek oranda saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. OİH tiplerine göre hastalığın klinik prezentasyonu

Hastalığın klinik prezentasyonu	OİH tipleri (n)			p
	Tip 1 OİH (n=52)	Tip 2 OİH (n=19)	Seronegatif tip (n=11)	
Akut viral hepatite benzer	20	6	6	0,451
Rastlantısal	18	6	2	0,688
Sinsi başlangıç	7	4	1	0,648
Siroz	6	3	2	0,707
Akut karaciğer yetmezliği	1	0	0	0,999

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Akut viral hepatite benzer klinik tablo (%62,5) ve rastlantısal başvurular (%69,2) daha sık Tip 1 OİH’de görülmüştür (Tablo 4.11).

4.8. Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı (VA) z skoru, boy z skoru, VKİ ve VKİ z skoru Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Hastaların VA z skoru -5,03 standart deviasyonu (SD) ile 2,59 SD arasında, boy z skoru -3,49 SD ile 3,26 SD arasında, VKİ z skoru -7,49 SD ile 2,72 SD arasında saptanmıştır.

Tablo 4.12. Tanı anındaki VKİ, VA z skoru, boy z skoru ve VKİ z skoru

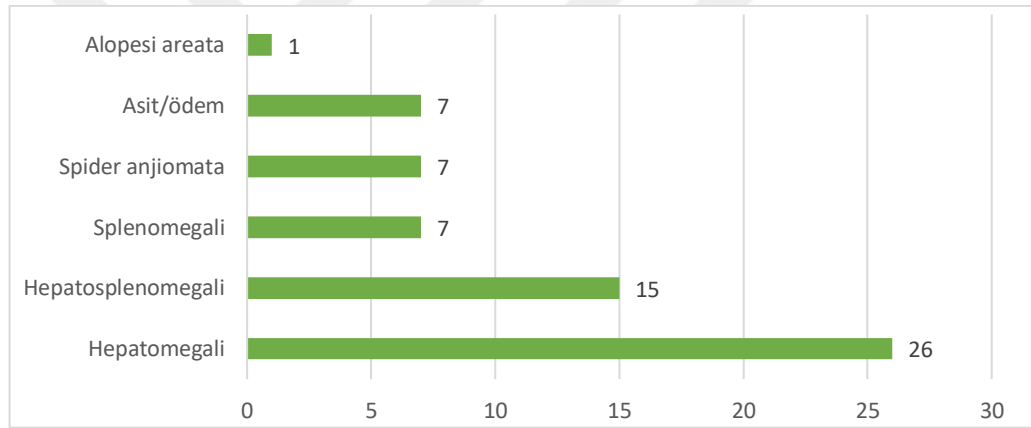
	N	Min-Maks	Ort±SS
Tanı anında VA (z skoru)	73	-5,03-2,59	-0,09±1,3
Tanı anında boy (z skoru)	73	-3,49-3,26	0,13±1,37
Tanı anında VKİ (kg/m ²)	73	10,8-27,36	17,38±2,99
Tanı anında VKİ (z skoru)	73	-7,49-2,72	-0,18±1,4

OİH tipleri ile tanı anındaki VA, boy ve VKİ z skorları <-2SD olan hastalar incelenmiştir. Tip 1 OİH hastaların ikisinde (%3,84), Tip 2 OİH hastaların birinde (%5,3) ve seronegatif OİH hastaların birinde (%9,1) VA z skoru <-2SD olarak hesaplanmıştır. Tip 1 OİH hastaların ikisinde (%3,84), Tip 2 OİH hastaların ikisinde (%10,5) ve seronegatif OİH hastaların birinde (%9,1) boy z skoru <-2SD olarak hesaplanmıştır. VKİ z skoru ise Tip 1 OİH hastaların ikisinde (%3,84), Tip 2 OİH hastaların birinde (%5,3) ve seronegatif OİH hastaların birinde (%9,1) <-2SD olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. OİH tiplerine göre ile tanı anındaki VA, boy ve VKİ z skoru (<-2 SD) olan hastalar

	OİH tipleri (n (%))			P
	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH	Seronegatif tip	
VA z skoru (<-2SD)	2 (%3,84)	1 (%5,3)	1 (%9,1)	0,259
Boy z skoru (<-2SD)	2 (%3,84)	2 (%10,5)	1 (%9,1)	0,376
VKİ z skoru (<-2SD)	2 (%3,84)	1 (%5,3)	1 (%9,1)	0,259

Hastaların 26'sında (%31,7) sadece hepatomegali, 15'inde (%18,2) hepatosplenomegali, yedisinde (%8,5) sadece splenomegali, yedisinde (%8,5) spider anjiomata, yedisinde (%8,5) asit/ödem mevcuttu. Bir hastada alopesi areata görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Tanı anındaki fizik muayene bulguları

4.9. Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları

OİH tanısı konulmadan önce hastalar transaminaz yüksekliğine yol açan enfeksiyon hastalıkları açısından araştırılmıştır. Hastaların 23'ünde Toksoplazma, 22 hastada Rubella ve 49 hastada CMV antikorlarına bakılarak bu enfeksiyonlar dışlanmıştır. EBV antikorlarına bakıldığında üç hastada EBV VCA IgM antikor titresini hafif yüksek bulunmuş olup akut enfeksiyon olarak değerlendirilmemiş ve hastalar karaciğer biyopsisi ile OİH tanısını almıştır. İki hastada hastanemizde bakılan HAV IgM ve HAV total antikorları pozitif saptanmış ve hastalardaki transaminaz yüksekliğinin uzun süre devam etmesi üzerine hastalar tekrar değerlendirilerek ANA pozitifliği ve OİH ile uyumlu karaciğer histopatolojik

bulgular ile Tip 1 OİH tanısını almışlardır. Üç hasta sarılık şikayeti ile dış merkeze başvurduğunda bakılan HAV IgM antikorları pozitif saptanmış, hastanemizdeki takiplerinde bir hasta Tip 1 OİH, bir hasta seronegatif tip OİH ve diğer hasta OSK tanılarını almıştır. Hastaların 71'inde HCV, 15 hastada HEV, 37 hastada HIV ve 79 hastada HBV enfeksiyonları dışlanmıştır.

Seruplazmin seviyesi 75 hastada bakılmış olup iki hastada düşük, diğer hastalarda normal seviyede saptanmıştır. Seruplazmin seviyesi düşük olan iki hastada 24 saatlik idrarda bakır seviyesi normal saptanmıştır. Hastalarda karaciğer biyopsisi ile Wilson hastalığı dışlanmıştır. Wilson hastalığı için 63 hastada bakılan Kayser fleischer halkası negatif saptanmıştır. Hastaların 49'unda bakılan alfa-1 antitripsin seviyesinin hepsi normal bulunmuştur.

Tanı öncesinde hastaların hiçbiri hepatotoksik ilaç kullanmadığı için ilaç ilişkili karaciğer hasarı dışlanmıştır.

Tanı anında hastaların 31'inde (%37,8) anemi saptanmış olup, bu hastaların 14'ünde normositer, 16'sında mikrositer ve birinde makrositer anemi mevcuttu. Mikrositer anemisi olan bir hastanın trombosit sayısı normaldi ancak siroz kliniği ile tanı almıştır. Normositer anemisi olan üç hastada trombositopeni de mevcuttu ve siroz kliniği ile tanı almıştır. Normositer anemisi ve mikrositer anemisi olan birer hasta sonradan aplastik anemi tanısını almıştır. Hastaların beşinde (%6,1) lökopeni ve 22'sinde (%26,8) trombositopeni mevcuttu. Tanı anında bir hasta ALT değeri normal, AST değeri hafif yüksek olarak siroz ile başvurmuştu. Beş hastanın AST değeri normal aralıkta olup ALT değerleri yüksek saptanmıştı ve bu hastalardan birinde siroz mevcuttu. Diğer hastalarda transaminaz seviyeleri yüksek saptanmıştır. Hastalardaki ALT değeri en fazla normal değerın üst sınırının 76 katı kadar, AST değeri ise en fazla normal değerın üst sınırının 163 katı kadar ölçülmüştür. Hastaların 47'sinde (%53,7) total hiperbilirubinemi mevcut olup 63'ünde (%76,8) direkt hiperbilirubinemi vardı. Total bilirubin en fazla 40,63 mg/dL, direkt bilirubin en fazla 27,97 mg/dL olarak ölçülmüştür. Hastaların 18'inde (%22,2) hipoalbuminemi görüldü. Bu hastaların birinde akut karaciğer yetmezliği ve beşinde siroz mevcuttu. Hastaların 39'unda (%49,4) INR yüksekliği vardı. INR en fazla 2,6 olarak ölçülmüştür. INR ≥ 2 olan altı hastadan biri tanı anında akut karaciğer yetmezliği ile tanı almışken beşi siroz ile OİH tanısını almıştır. Tanı anında hastaların 51'inde

(%64,6) yaşa göre bakılan IgG’de yükseklik varken, 27’sinde (%34,2) IgG düzeyi normaldi. Üç hastada IgG4 düzeyine bakılmış olup hepsinde IgG4 düzeyi normaldir. Tanı anında hastaların 11’inde (%16,9) yaşa göre bakılan IgA seviyesi düşük saptandı, takiplerinde dördüne Selektif IgA eksikliği tanısı konuldu. Hastaların sekizinde (%17,8) C3 düşüklüğü, 18’inde (%39,1) C4 düşüklüğü mevcuttu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri

	n	Ort±SS	Min-Maks
Hemoglobin (gr/dL)	82	12,08±1,95	5-16
Lökosit (x10 ³ /µL)	82	7,38±2,82	1-17
Trombosit (x10 ³ /µL)	82	249,32±119,63	20-551
ALT (U/L)	82	742,45±697,08	24-3000
AST (U/L)	82	833,55±1157,54	28-8358
ALP (U/L)	82	365,06±289,33	59-2002
GGT (U/L)	82	78,63±66,59	9-313
Total bilirubin (mg/dL)	82	4,53±6,59	0-40,6
Direk bilirubin (mg/dL)	82	2,98±4,88	0-27,9
Albumin (g/dL)	81	4,04±0,6	2-5
Protein (g/dL)	82	8±1,16	4-11
INR	79	1,32±0,33	1-2,6
HDL (mg/dL)	32	46,4±24,88	5-97
VLDL (mg/dL)	33	22,03±15,93	5-71
LDL (mg/dL)	32	83,89±37,54	5-179
Total kolesterol (mg/dL)	40	150,93±42,56	49-248
C3 (mg/dL)	45	116,25±48,29	19-276
C4 (mg/dL)	46	21,04±16,78	3-114
IgA (mg/dL)	65	187,63±132,43	7-658
IgM (mg/dL)	57	194,3±177,73	28-1300
IgG (mg/dL)	79	2351,76±1198,25	483-6330
IgG4 (mg/dL)	3	0,19±0,03	0-0,2

Hastaların OİH tipleri ile tanı anındaki C4 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Tip 1 OİH’de C4 düşüklüğü Tip 2 OİH’ye göre daha fazla saptanmıştır. Seronegatif OİH hastalarda C4 düşüklüğü saptanmamıştır. Tanı anında C4 düşüklüğü saptanan hastalardan dördü SLE hastası olup bu hastaların hepsi Tip 1 OİH hastasıydı. IgG düzeyi Tip 1 OİH’lerin 16’sında (%32), Tip 2 OİH’lerin yedisinde (%38,9) normal saptanmıştır. Diğer laboratuvar değerleriyle OİH tipleri arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. OİH tiplerine göre tanı anındaki laboratuvar değerleri

		OİH tipleri (n(%))			Toplam	P
		Tip 1 OİH	Tip 2 OİH	Seronegatif OİH		
Hemoglobin (gr/dL)	<11.7	19 (36,5)	8 (42,1)	4 (36,4)	31 (37,8)	0,965
	11.7-15.5	32 (61,5)	11 (57,9)	7 (63,6)	50 (61)	
	>15.5	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	
Lökosit (x10 ³ /µL)	<4.3	3 (5,8)	2 (10,5)	0 (0)	5 (6,1)	0,476
	4.3-10.3	45 (86,5)	14 (73,7)	11 (100)	70 (85,4)	
	>10.3	4 (7,7)	3 (15,8)	0 (0)	7 (8,5)	
Trombosit (x10 ³ /µL)	<156	14 (26,9)	5 (26,3)	3 (27,3)	22 (26,8)	0,999
	156-373	30 (57,7)	11 (57,9)	7 (63,6)	48 (58,5)	
	>373	8 (15,4)	3 (15,8)	1 (9,1)	12 (14,6)	
ALT (U/L)	<39	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	1 (1,2)	0,134
	≥39	52 (100)	19 (100)	10 (90,9)	81 (98,8)	
AST (U/L)	<51	4 (7,7)	1 (5,3)	0 (0)	5 (6,1)	0,999
	≥51	48 (92,3)	18 (94,7)	11 (100)	77 (93,9)	
ALP (U/L)	<269	20 (38,5)	5 (26,3)	5 (45,5)	30 (36,6)	0,560
	≥269	32 (61,5)	14 (73,7)	6 (54,5)	52 (63,4)	
GGT (U/L)	<22	5 (9,6)	2 (10,5)	3 (27,3)	10 (12,2)	0,278
	≥22	47 (90,4)	17 (89,5)	8 (72,7)	72 (87,8)	
Total bilirubin (mg/dL)	0.3-1.2	21(40,4)	10(52,6)	4 (36,4)	35(42,7)	0,646
	>1.2	31 (59,6)	9 (47,4)	7 (63,6)	47 (57,3)	
Direkt bilirubin (mg/dL)	<0.2	12 (23,1)	4 (21,1)	3 (27,3)	19 (23,2)	0,931
	≥0.2	40 (76,9)	15 (78,9)	8 (72,7)	63 (76,8)	
Albumin (g/dL)	<3.5	13 (25)	4 (22,2)	1 (9,1)	18 (22,2)	0,623
	3.5-5.2	39 (75)	14 (77,8)	10 (90,9)	63 (77,8)	
	<6	2 (3,8)	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	
Protein (g/dL)	6-8	27 (51,9)	12 (63,2)	6 (54,5)	45 (54,9)	0,922
	>8	23 (44,2)	7 (36,8)	5 (45,5)	35 (42,7)	
	0.8-1.2	24 (49)	8 (42,1)	8 (72,7)	40 (50,6)	0,285
INR	>1.2	25 (51)	11 (57,9)	3 (27,3)	39 (49,4)	
	<40	7 (36,8)	3 (30)	1 (33,3)	11 (34,4)	0,948
	40-60	7 (36,8)	3 (30)	1 (33,3)	11 (34,4)	
HDL (mg/dL)	>60	5 (26,3)	4 (40)	1 (33,3)	10 (31,3)	
VLDL (mg/dL)	<40	16 (94,1)	10 (90,9)	4 (80)	30 (90,9)	0,726
	≥40	1 (5,9)	1 (9,1)	1 (20)	3 (9,1)	
	<130	18 (94,7)	9 (90)	3 (100)	30 (93,8)	0,999
LDL (mg/dL)	≥130	1 (5,3)	1 (10)	0 (0)	2 (6,3)	
	<200	20 (90,9)	11 (84,6)	4 (80)	35 (87,5)	
Total kolesterol (mg/dL)	≥200	2 (9,1)	2 (15,4)	1 (20)	5 (12,5)	0,521
	Düşük	5 (11,9)	5 (29,4)	1 (16,7)	11 (16,9)	
	Normal	35 (83,3)	11 (64,7)	4 (66,7)	50 (76,9)	0,249
IgA (mg/dL)	Yüksek	2 (4,8)	1 (5,9)	1 (16,7)	4 (6,2)	
	Düşük	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	1 (1,8)	0,290
	Normal	32 (86,5)	11 (84,6)	6 (85,7)	49 (86)	
IgM (mg/dL)	Yüksek	5 (13,5)	2 (15,4)	0 (0)	7 (12,3)	0,349
	Düşük	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	1 (1,3)	
	Normal	16 (32)	7 (38,9)	4 (36,4)	27 (34,2)	0,252
IgG (mg/dL)	Yüksek	34 (68)	11 (61,1)	6 (54,5)	51 (64,6)	
	<79	5 (14,3)	2 (40)	1 (20)	8 (17,8)	0,036*
	79-152	24 (68,6)	2 (40)	2 (40)	28 (62,2)	
C3 (mg/dL)	>152	6 (17,1)	1 (20)	2 (40)	9 (20)	
	<16	16 (45,7)	2 (33,3)	0 (0)	18 (39,1)	0,036*
	16-38	19 (54,3)	3 (50)	4 (80)	26 (56,5)	
C4 (mg/dL)	>38	0 (0)	1 (16,7)	1 (20)	2 (4,3)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Tanı anında sirozu olan ile olmayan hastalar kıyaslandığında hemoglobin, trombosit, ALT, albümin ve INR değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Sirozu olan hastaların, olmayan hastalara göre ortalama hemoglobin değeri ($10,85\pm2,55$), trombosit değeri ($112,73\pm71,30$), albümin değeri ($3,53\pm0,21$) ve ALT değeri daha düşük ($295,64\pm313,28$) bulunurken INR değeri daha yüksek ($1,70\pm0,53$) saptanmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tanı anında siroz varlığına göre tanı anındaki laboratuvar değerleri

Tanı anında siroz			
	Sirozu olan hasta (n=11)	Sirozu olmayan hasta (n=71)	P
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	
Hemoglobin (gr/dL)	10,85±2,55	12,27±1,78	0,02*
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	112,73±71,30	270,48±111,57	0,00*
ALT (U/L)	295,64±313,28	811,68±715,55	0,00*
AST (U/L)	349,91±361,72	908,48±1220,37	0,137
ALP (U/L)	395,82±226,77	360,30±298,90	0,707
GGT (U/L)	94,35±64,97	76,19±66,95	0,404
Albumin (g/dL)	3,53±0,21	4,12±0,53	0,002*
INR	1,70±0,53	1,25±0,23	0,021*

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hastalarda bakılan ve pozitif bulunan antikorlar ile tespit edilen antikor titreleri Tablo 4.17’de verilmiştir. Hastaların tanı anında 56’sında (%68,3) ANA pozitifliği saptanmıştır. ANA pozitifliği en fazla 1/100 titrasyonunda hastaların 18’inde (%22) saptanmıştır. ASMA tanı anında hastaların 15’inde (%18,5) pozitif saptanmıştır. ASMA titrasyonu en çok 1/100 (%4,9) ve 1/1000 (%4,9) olarak ölçülmüştür. Tip 2 OİH tanısı için önemli bir antikor olan anti-LKM-1 antikorunu hastaların 16’sında (%20,2) pozitif saptanmıştır. Anti-LKM-1 pozitifliği en fazla 1/320 titrasyonunda hastaların 8’inde (%10,1) saptanmıştır. Anti-LC-1 pozitifliği hastaların dördünde (%14,8) saptanmıştır. Anti-SLA antikorunu hastaların hiçbirinde pozitif saptanmamıştır. Anti-GP210 antikorunu seronegatif tip OİH tanılı bir hastada (%12,5) pozitif saptanmıştır. Ateş şikayetiyle hastaneye başvurması sonucu rastlantısal olarak transaminaz yüksekliği saptanan bu hastada diğer etiyolojik sebepler ekarte edilmiş, anti-GP210 dışında diğer otoimmün antikorlar negatif ve karaciğer biyopsisi OİH ile uyumlu olarak saptanmıştır. Karaciğer biyopsisinde biliyer değişiklik görülmemiş, MRCP’de safra yolunda anormal bulgu

saptanmamıştır. Hastaların 18'inde (%36,7) pANCA pozitifliği tespit edilmiştir (Tablo 4.17).

AMA antikoruna 66 hastada OİH tanısı konulmadan önce bakılmış ve toplam beş hastada (%7,6) AMA pozitif bulunmuştur. Bu hastaların üçünde 1/20 pozitiflik, birinde AMA M2 pozitifliği ve birinde AMA M2-3 antikoru saptanmıştır (Tablo 4.17). AMA 1/20 pozitifliği olan bir hasta ile AMA M2-3 antikor pozitifliği olan bir hasta seronegatif OİH tanısı almıştır. Bu hastalardan AMA 1/20 pozitifliği olan hastanın son kontrolündeki (tanıdan üç sene sonra) AMA titresi halen 1/20 olup hasta halen OİH tedavisine devam etmektedir. AMA 1/20 pozitifliği olan bir hasta ANA ve anti-LKM-1 pozitifliği ile Tip 2 OİH, diğer hasta ANA ve ASMA pozitifliği ile Tip 1 OİH ve AMA M2 pozitifliği olan bir hasta ASMA pozitifliği ile Tip 1 OİH tanısını almıştır.

AMA M2 pozitifliği olan hastanın takibinde AMA antikoru negatif saptanmıştır ve bu hastaya yapılan MRCP'de kolanjit lehine bulgu saptanmamıştır. AMA pozitifliği olan hastaların hiçbirisi sklerozan kolanjit tanısı almamıştır.

Tip 1 OİH hastalarının 46'sında (%88,5) ANA pozitifliği, 13'ünde (%28,3) ASMA pozitifliği, dokuzunda (%19,1) ANA ve ASMA pozitifliği, 15'inde (%32,6) p-ANCA pozitifliği saptanmıştır. Tip 2 OİH hastalarının 16'sında (%84,2) anti-LKM-1 pozitifliği, dördünde (%25) anti-LC-1 pozitifliği, birinde (%6,3) anti-LKM-1 ve anti-LC-1 pozitifliği, 10'unda (%62,5) ANA pozitifliği, ikisinde (%12,5)'inde ASMA pozitifliği, birinde (%6,3) ANA ve ASMA pozitifliği, ikisinde (%12,5) p-ANCA pozitifliği saptanmıştır. Tip 2 OİH tanılı hastaların sekizinde (%42,1) ANA ve anti-LKM-1 pozitifliği, ikisinde (%12,5) ANA ve anti-LC-1 pozitifliği mevcuttu (Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Hastaların tanı anındaki antikorlar düzeyleri

	Bulunan/Bakılan (%)	Antikor titresi	n(%)
ANA	56/82 (%68,3)	1/60	1 (1,2)
		1/80	2 (2,4)
		1/100	18 (22)
		1/160	8 (9,8)
		1/320	15 (18,2)
		1/320-1/1000	1 (1,2)
		1/640	1(1,2)
		1/1000	9 (11)
		1/1280	1 (1,2)
ASMA	15/81 (%18,5)	1/20	2 (2,5)
		1/80	3 (3,7)
		1/100	4 (4,9)
		1/320	2 (2,5)
		1/1000	4 (4,9)
anti-LKM-1	16/79 (%20,2)	1/100	3 (3,8)
		1/320	8 (10,1)
		1/1000	4 (5,1)
		1/1280	1 (1,3)
AMA	5/66 (%7,6)	1/20	3 (4,5)
		AMA M2	1 (1,5)
		AMA M2-M3	1 (1,5)
anti-LC-1	4/27 (%14,8)		
anti-SLA	0/27 (%0)		
anti-GP210	1/8 (%12,5)		
p-ANCA	18/49 (%36,7)		

Tablo 4.18. OİH tiplerine göre tanı anındaki antikor pozitifliği

Tanı anındaki antikor pozitifliği	OİH tipleri (n(%))	
	Tip 1 OİH (n=52)	Tip 2 OİH (n=19)
ANA	46 (88,5)	10 (52,6)
ASMA	13 (25)	2 (10,5)
ANA+ASMA	9 (17,3)	1 (5,3)
anti -LKM-1	0 (0)	16 (84,2)
anti -LC-1	0 (0)	4 (21)
anti -LKM-1+ anti -LC-1	0 (0)	1 (5,3)
ANA+ anti-LKM-1	0 (0)	8 (42,1)
ANA+ anti-LC-1	0 (0)	2 (10,5)
p -ANCA	15 (28,8)	2 (10,5)

Seronegatif hastalardan dokuz hastada p-ANCA antikoruna bakılmış, bir hastada pozitiflik saptanmıştır.

4.10. Tanı Anındaki Görüntüleme

OİH tanısı konulmadan önce tüm hastalara abdomen US yapılmıştır. US'de 24 hastada (%29,3) karaciğer parankiminde heterojenite ve konturlarında düzensizlik bulguları, 23'ünde (%28) hepatosplenomegali ve 13'ünde (%15,8) hepatomegali mevcuttu. Abdomen US 23'ünde (%28) normaldi (Tablo 4.19). Abdomen US ve Doppler US'de portal hipertansiyon, splenomegali ve asit gibi siroz komplikasyon bulguları ile karaciğer biyopsisinde fibrozis saptanan 11 hasta siroz olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4.19. Tanı anındaki abdomen US bulguları

	n (%)
Karaciğer parankiminde heterojenite, karaciğer konturlarında düzensizlik	24 (29,3)
Hepatosplenomegali	23 (28)
Hepatomegali	13 (15,8)
Kaudat lob hipertrofisi	12 (14,6)
Splenomegali	11 (13,4)
Portal hipertansiyon	11 (13,4)
Asit	6 (7,3)
Karaciğerde yağlanma	2 (2,4)
Normal	23 (28)

4.11. Tanı Anındaki Karaciğer Biyopsi Sonuçları

Karaciğer biyopsisi 81 hastaya tanı anında yapılmıştır. Aplastik anemi tanısı olan bir hastanın trombosit değerinin 20.000/ μ L olması sebebiyle karaciğer biyopsisi yapılamadı. Karaciğer histopatolojik bulgularından lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu hastaların 77'sinde (%95,1), *interface* hepatit 76'sında (%92,7), köprüleşme nekrozu 55'inde (%67,9) ve rozet formasyonu 23'ünde (%28,4) saptanmıştır. Daha az sıklıkta olmak üzere hastaların yedisinde (%8,6) kupffer hücresindeki hyalin damlacığı, beşinde (%6,2) safra yolu proliferasyonu, dördünde (%5) safra yolu hasarı ve ikisinde (%2,5) panlobüler hepatit gözlenmiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Tanıda anındaki karaciğerde histopatolojik bulgular

	n (%)
Lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu	77 (95,1)
<i>Interface</i> hepatit	76 (93,8)
Köprüleşme nekrozu	55 (67,9)
Rozet formasyonu	23 (28,4)
Kupffer hücresindeki hyalin damlacığı	7 (8,6)
Safra yolu proliferasyonu	5 (6,2)
Safra yolu hasarı	4 (5)
Panlobüler hepatit	2 (2,5)

Karaciğer biyopsilerinde 64 hastada modifiye HAI skoruna bakılmış ve en düşük 2, en yüksek 16 olarak hesaplanmıştır. Biyopsilerin 21'inde HAI skoru 1-6, 33'ünde 7-12, 10'unda 13-18 olarak evrelendirilmiştir.

ISHAK fibrozis skoruna 63 hastada bakılmıştır. Hastaların üçünde (%4,8) fibrozis saptanmamıştır. Hafif fibrozis (ISHAK skoru 1-2) 30 hastanın (%47,7) biyopsisinde görülürken, orta-ileri fibrozis 30 hastada (%47,7) saptanmıştır (Tablo 4.21).

Tanı anında sirozu olan 11 hastanın hepsinin biyopsisinde fibrozis görülmüş olup hastaların ikisinde ISHAK skoru beş, dördünde skor dört, ikisinde skor üç, birinde skor iki olarak derecelendirilmiştir. Sirozu olan hastaların ikisinde ISHAK skoru derecelendirilmemiştir.

Tablo 4.21. Tanı anındaki histopatolojideki ISHAK fibrozis skoru

Histopatolojideki ISHAK fibrozis skoru (n=63)	n (%)
0	3 (4,8)
1	19 (30,2)
2	11 (17,5)
3	11 (17,5)
4	17 (27)
5	2 (3,2)
6	0

Tip 1 OİH biyopsilerinin 47'sinde (%92,2) *interface* hepatiti ve lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, Tip 2 OİH biyopsilerinin hepsinde *interface* hepatiti ve lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, seronegatif tip OİH'de biyopsilerin hepsinde lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu ve 10'unda (%90,9) *interface* hepatiti görülmüştür. Rozet formasyonu Tip 2 OİH'lerde anlamlı olarak yüksek saptanmışken (%42,1), Tip 1 OİH'lerin %29,5'inde saptanmıştır. Seronegatif tip OİH hastalarda rozet formasyonu saptanmamıştır. Diğer histopatolojik bulguları ile OİH tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. OİH tiplerine göre tanı anındaki karaciğerde histopatolojik bulgular

Karaciğerde histopatolojik bulgular	OİH tipleri (n(%))			p
	Tip 1 OİH (n=51)	Tip 2 OİH (n=19)	Seronegatif (n=11)	
Lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu	47 (92,2)	19 (100)	11 (100)	0,602
<i>Interface</i> hepatiti	47 (92,2)	19 (100)	10 (90,9)	0,446
Köprüleşme nekrozu	37 (72,5)	10 (52,6)	8 (72,7)	0,320
Rozet formasyonu	15 (29,5)	8 (42,1)	0 (0)	0,036*

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

4.12. OİH Tanı Skoru

Revize edilen OİH tanı kriterlerine göre hastalarda OİH tanı skoru hesaplanmıştır. Hastaların 42'si (%51,9) kesin OİH (OİH tanı skoru>15), 40'ı (%48,1) olası OİH (OİH tanı skoru 10-15) olarak tanı almıştır. Seronegatif tip OİH'de, OİH tanı kriterlerinden biri olan antikor titresi maddesinden puan alamamasına rağmen iki hasta (%18,2) kesin OİH grubuna dahil olmuştur. OİH tanı skoru ile OİH tipleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. OİH tanı skoru

	OİH tipleri (n (%))			Toplam (n (%))	P
	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH	Seronegatif tip		
Olası OİH	23 (44,2)	8 (42,1)	9 (81,8)	40 (48,1)	
Kesin OİH	29 (55,8)	11 (57,9)	2 (18,2)	42 (51,9)	0,067

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hastalardaki OİH skoru en düşük 11, en yüksek 22 olarak hesaplanmıştır. Tip 1 OİH ile Tip 2 OİH arasında OİH tanı skoru açısından anlamlı fark saptanmamışken seronegatif tip OİH’de tanı skoru diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24 OİH tiplerine göre OİH tanı skoru

	OİH tipleri (Ort±SS)			Toplam (Ort±SS)	P
	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH	Seronegatif tip		
OİH tanı skoru	16,27±3,05	16,27±3,05	13,64±2,38	15,91±3,06	0,027

* $p < 0,05$ anlamlı fark var; $p > 0,05$ anlamlı fark yok; ANOVA/Kruskal W testi

4.13. OSK Hastalarının Tanısı

OSK tanısı yedi hastaya konulmuştur. Hastaların üçü sadece MRCP bulguları, dördü ise sadece karaciğer histopatolojik bulguları ile OSK tanısını almıştır. Karaciğer histopatolojilerinde iki hastada safra duktuslarında harabiyet, proliferasyon ve konsantrik fibrozis görülürken bir hastada safra duktuslarında harabiyet, proliferasyon, bir hastada ise sadece konsantrik fibrozis görülmüştür. OİH tanısı alan 48 hastaya OSK açısından MRCP görüntülemesi yapılmıştır.

Beş hasta Tip 1 OİH tanısı aldıktan sonra takiplerinde OSK tanısını almışlardır. Bu hastalardan birinin sonradan kaşıntı şikayetinin olması, OİH tedavisi devam ederken iki hastada GGT yüksekliği olması ve bir hastada transaminaz seviyelerinde artış olması sebebiyle hastalar tekrar değerlendirilmiş ve OSK tanısını almıştır. Beşinci hastada ise OİH tedavisi devam ederken remisyon öncesi değerlendirme için biyopsi yapılmış ve biyopside *interface* hepatit ve

lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu azalmışken OSK lehine bulgu saptanıp tanı almıştır.

İki hasta hastanemize başvurduğunda OSK tanısını almıştır. Bu hastalardan biri karın ağrısı şikayetiyle hastaneye başvurduğunda karaciğer biyopsisi ile tanısında OSK tanısı almıştır. Diğer hasta ise dış merkeze iki sene önce kusma, sarılık, kaşıntı ve karın ağrısı şikayetleri ile başvurduğunda HAV IgM pozitif saptanmış olup kolestatik hepatit olarak düşünülmüş. Hastanın aralıklı şikayetleri devam etmiş. Hastanemize başvurduğunda hastanın sirozu mevcut olup hasta MRCP ile OSK tanısını almıştır.

OSK tanısı alan hastalarımızın tanı yaşı 6-18 yıl arasında olup ortalama 12 yıldır. Hastaların beşi (%71,4) kız olup, ikisi (%28,6) erkektir. Hastaların başvuru sırasında hepsinin şikayeti mevcut olup, en fazla görülen şikayetler; farklı hastalarda görülmekle birlikte ateş, halsizlik, iştahsızlık, kusma, karın ağrısı ve kaşıntıdır.

Hastaların beşinde ANA pozitifliği, ikisinde ASMA pozitifliği, ikisinde p-ANCA pozitifliği saptanmıştır. OSK tanılı hastalarının hepsine prednizolon, azatioprin ve ursodeoksikolik asit tedavileri başlanmıştır. Son kontrolde hastaların ikisinde (%28,6) siroz saptanmıştır.

4.14. OİH Tedavisi

OİH tanısı konulduktan sonra tüm hastalara 2 mg/kg/gün dozundan maksimum 60 mg olacak şekilde prednizolon tedavisi başlanmıştır. Prednizolon tedavisi hastalara en az 2 ay, en fazla 200 ay verilmiş olup hastalar ortalama 42,3 ay prednizolon tedavisi almıştır.

Hastalar; sadece prednizolon tedavisi alan hastalar, prednizolon tedavisinden 0-2 hafta sonra azatioprin tedavisi başlanan hastalar (eş zamanlı tedavi başlanan) ve prednizolon tedavisinin doz azaltılması sonrası azatioprin tedavisi başlanan hastalar olmak üzere tedavi şekline göre üç gruba ayrılmıştır. İdame tedavi için uygulanan azatioprin tedavisi hastaların 72'sine (%87,8) verilmiştir. Azatioprin tedavisi ile prednizolon tedavisinin başlanması arasında geçen süre ortalama $2,05 \pm 3,26$ aydır. Azatioprin tedavisi alan hastalar ortalama yedi yıl azatioprin tedavisi almıştır. Azatioprin tedavisi 10 hastaya verilmemiştir. Bu hastalardan ikisi prednizolon tedavisi ile remisyona girmiş ve azatioprin tedavisi almamıştır. Seronegatif tip OİH

tanılı iki hasta sadece prednizolon tedavisi ile takip edilmiş. İki hasta takiplerine gelmedikleri için azatioprin tedavisi başlanamamıştır ve altı ay boyunca sadece prednizolon tedavisi almıştır. Bir hastada OİH tanısı aldıktan sonra prednizolon başlanmış, sonra SLE tanısı alıp hidrokliklorokin tedavisi başlanmış ve hastanın transaminaz seviyeleri prednizolon tedavisi ile normal aralıkta seyretmiştir. İki hasta OİH tanısı ile eş zamanlı aplastik anemi tanısı almışlar ve azatioprinin immünsupresyon yan etkisi olması sebebiyle bu hastalara azatioprin tedavisi başlanmamıştır. Ağır kombine immun yetmezliği olan bir hastaya lenfopenisi olması sebebiyle başlanamamıştır.

Prednizolon ve azatioprin tedavisi alan 14 hastada transaminaz seviyesinde artış olması sebebiyle steroid indüksiyon tedavisi yapmak gerekmiştir. Altı hastada prednizolon tedavisi alırken prednizolon dozunun artırılması gerekirken, sekiz hastada prednizolon tedavisi kesildikten tekrar tedavi başlanmıştır.

Alternatif tedavilerden olan MMF tedavisi dört hastaya verilmiştir. Bir hastada azatioprinin lenfopeni, lökopeni ve döküntüye neden olmasıyla tedavi başladıktan bir sene sonra MMF tedavisine geçilmiş ve tam biyokimyasal remisyona sağlanmıştır. Bir hastada azatioprinin ilaca bağlı döküntüsü sebebiyle tedavinin ikinci ayında MMF tedavisine geçilmiştir ancak transaminaz yüksekliği devam etmiştir. İki hastada azatioprin tedavisi ile transaminaz seviyelerindeki yüksekliğin devam etmesi nedeniyle tedavi başladıktan sonraki dördüncü yılda MMF tedavisi eklenmiştir. Bu hastalardan birinde Tip 1 OİH ve çölyak tanıları mevcut olup MMF tedavisinden de fayda görememiştir. Hastanın glutensiz diyetine tam uyması sağlandıktan sonra hastanın transaminaz seviyesi normale gelmiş ve MMF tedavisi kesilmiştir. Diğer hastanın transaminaz seviyesi halen yüksek seyretmektedir.

Son kontrolde hastaların 41'inde (%51,3) prednizolon tedavisi kesilebilmiştir. Prednizolon tedavisi kesilen hastaların ikisi (%4,8) sadece prednizolon tedavisi, beşi (%12,2) prednizolonla eş zamanlı azatioprin tedavisi, 34'ü (%83) prednizolon tedavisinin doz azaltılması sonrası azatioprin tedavisi başlanan hastalardır (Tablo 4.25). OİH takipleri sırasında bir hastaya steroid ilişkili Diyabetes Mellitus ve bir hastaya osteoporoz tanıları konmuştur. Osteoporozu saptanan hastanın prednizolon tedavisi kesilmiştir. Prednizolon tedavisine devam edilen 39 hastadan 27'sinin son

kontrolündeki prednizolon dozu, idame doz olarak 5 mg/gündür. Bu hastaların prednizolon tedavisi kesilememiştir.

Tablo 4.25. Tedavi şekli ile prednizolon tedavisinin son durumu

Prednizolon tedavisinin son durumu	Tedavi şekline göre hasta sayısı (n)			Toplam (n=82)
	Sadece prednizolon tedavisi (n=10)	Prednizolonla eş zamanlı azatioprin tedavisi (n=12)	Prednizolon tedavisinden sonra azatioprin tedavisi (n=60)	
Tedavisi devam edilen	8	6	25	39
Tedavisi kesilen	2	5	34	41
Eksitus	0	1	1	2

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Azatioprin tedavisi başlanan 72 hastadan 12 hastanın tedavisi kesilmiştir. Sekiz hastanın remisyona girmesi sonucu tedavisi kesilmiş. Bir hastada tedaviden sonra lökopeni, bir hastada pansitopeni, bir hastada posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES), bir hastada ilaca bağlı döküntü görülmesi sebebiyle azatioprin tedavisi kesilmiştir. Son kontrolünde azatioprin tedavisi devam eden 60 hastanın azatioprin dozu ortalama 1,34 mg/kg/gündür.

Hastaların dördünde tedavi kesildikten sonra relaps gözlenmiştir. Tip 2 OİH ve otoimmün tiroiditi tanıları olan birinci hasta bir yıl prednizolon, sekiz yıl azatioprin tedavilerini almış, Erişkin Gastroenteroloji Bilim Dalı'na devredildikten sonra transaminaz seviyesinin normal, IgG seviyesinin yüksekken yapılan biyopside modifiye HAI skoru 1 olması üzerine hastanın tedavisi kesilmiş. Dört ay sonra transaminazlarında belirgin artış olması üzerine azatioprin ve prednizolon tedavileri tekrar başlanmıştır. Tip 1 OİH ve SLE tanıları eş zamanlı koyulan ikinci hastanın prednizolon ve azatioprin tedavilerinin üçüncü yılında azatioprin tedavisi kesilmiş ve SLE için hidroksiklorokin başlanmıştır. SLE için 12 yıl prednizolon tedavisi alan bu hastanın prednizolon tedavisi kesildikten altı ay sonra IgG yüksekliğinin olması sebebiyle azatioprin ve prednizolon tedavileri tekrar başlanmıştır. Tip 1 OİH tanılı üçüncü hasta bir yıl prednizolon, dört yıl azatioprin tedavisi aldıktan sonra transaminaz ve IgG seviyesinin normal olması, yapılan karaciğer biyopsisinde modifiye HAI skorunun 2 olması sebebiyle tedavisi kesilmiş. Dört yıl sonra MRCP'de sklerozan kolanjit ile uyumlu görünüm saptanması ve transaminaz

değerlerinde yükselme olması sebebiyle hastaya tekrar karaciğer biyopsisi yapılmış, modifiye HAI skoru 5 olması sebebiyle hasta relaps olarak değerlendirilmiş, azatioprin ve prednizolon tedavileri tekrar başlanmıştır. Tip 2 OİH ve otoimmün tiroidit tanıları olan dördüncü hasta tanı aldıktan üç yıl sonra transaminaz ve IgG değerlerinin normal olması üzerine karaciğer biyopsisi yapılmış ve modifiye HAI skoru 1 olan hastanın tedavisi kesilmiş. Bir yıl sonra transaminaz seviyesinde artış olması sebebiyle relaps olarak değerlendirilmiş, azatioprin ve prednizolon tedavileri tekrar başlanmıştır.

Hastaların OİH tipleri ile uygulanan tedavi arasındaki ilişki incelenmiştir. Prednizolon tedavisinin kesilmesi ile OİH tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tip 1 OİH hastalarının 25'inde (%48,1), Tip 2 OİH hastalarının 10'unda (%52,6), seronegatif hastaların altısında (%54,5) prednizolon tedavisi kesilmiştir. Seronegatif tip OİH hastalardan altısına azatioprin tedavisi verilmiş. Bu hastalardan ikisi remisyona girmesi sebebiyle azatioprin tedavisi kesilmiştir. Seronegatif tip OİH tanılı hastalar diğer OİH tiplerine göre azatioprinin kesilme oranı anlamlı olarak yüksek (%18,2) bulunmuştur ($p<0,05$). Prednizolon ve azatiopürin tedavilerini alan bir Tip 1 OİH ve bir Tip 2 OİH hastası eksitus olmuştur (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. OİH tiplerine göre uygulanan immünsüpresif tedavileri

İmmünsüpresif tedaviler		OİH tipleri			p
		Tip 1 OİH (n=52)	Tip 2 OİH (n=19)	Seronegatif (n=11)	
Prednizolon tedavisi	Kesilmiş	25 (48,1)	10 (52,6)	6 (54,5)	0,789
	Devam	26 (50)	8 (42,1)	5 (45,5)	
	Eksitus	1 (1,9)**	1 (5,3)**	0	
Azatioprin tedavisi	Kesilmiş	8 (15,4)	2 (10,5)	2 (18,2)	0,011*
	Devam	39 (75)	15 (78,9)	4 (36,4)	
	Hiç verilmemiş	4 (7,7)	1 (5,3)	5 (45,5)	
	Eksitus	1 (1,9)**	1 (5,3)**	0	
Başka immünsüpresif tedavi		4 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0,601

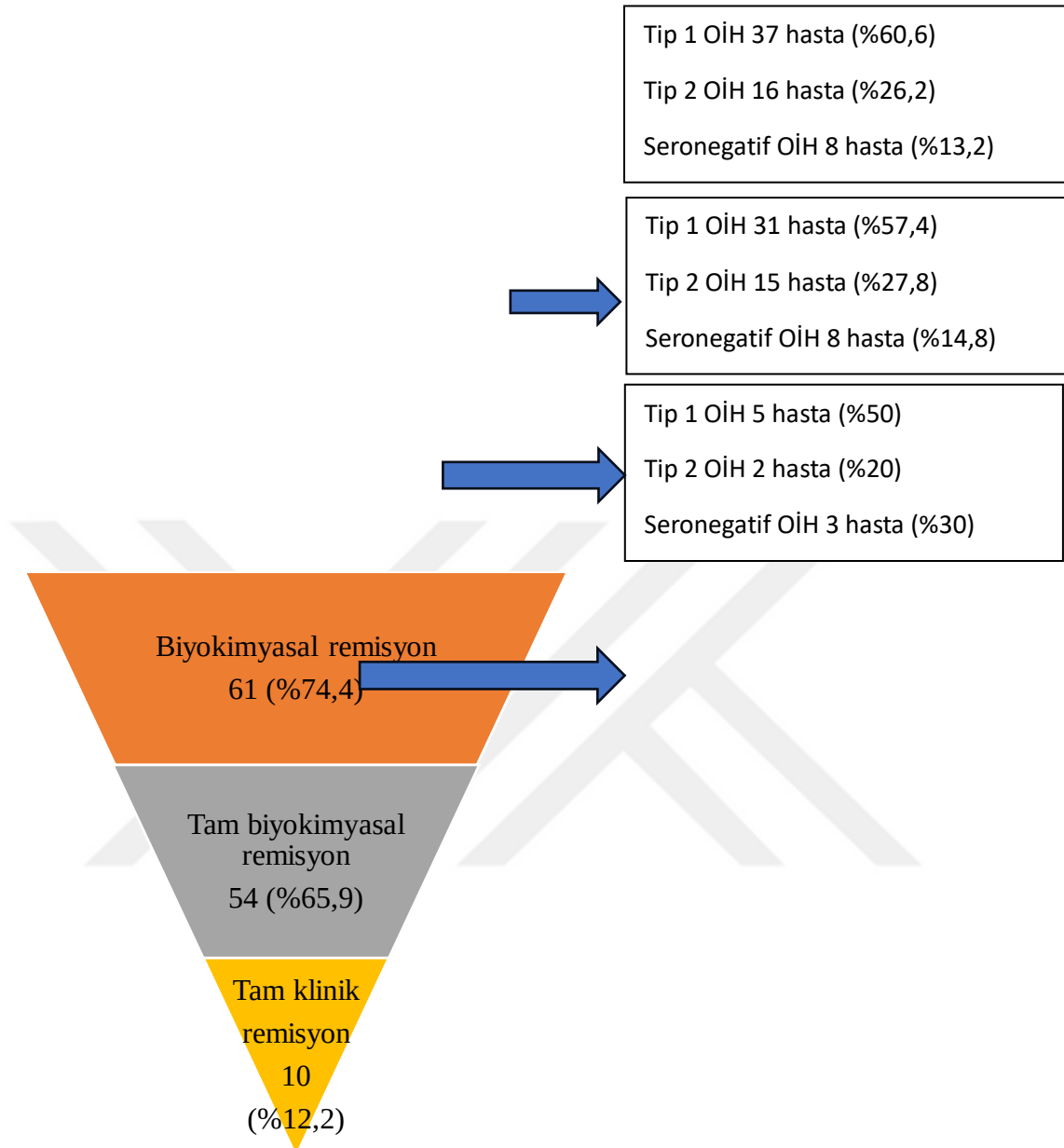
* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

**Hastalardan ikisi eksitus olmuştur. Bu hastalardan biri Tip 1, diğeri Tip 2 OİH hastasıdır. Her iki hasta da prednizolon ve azatioprin tedavilerini almıştır.

4.15. Remisyon Değerlendirilmesi

Son kontrolünde hastaların 61'i (%74,4) transaminaz seviyeleri normal olması sebebiyle biyokimyasal remisyon, 54'ü (%65,9) transaminaz ve IgG seviyelerinin normal olması sebebiyle tam biyokimyasal remisyon, 10'u (%12,2) transaminaz ve IgG seviyelerinin normal olan hastaların remisyon öncesi değerlendirme için yapılan biyopsilerinde inflamatuvar değişiklikler görülmemesi veya minimal inflamatuvar değişiklikler olması sebebiyle olarak tam klinik remisyon olarak değerlendirilmiştir. Tam klinik remisyona giren hastalar, remisyondan sonra en az bir, en fazla 10 yıl ortanca 2,5 yıl takip edilmiştir.

Biyokimyasal remisyona giren 61 hastanın 37'si (%60,6) Tip 1 OİH, 16'sı (%26,2) Tip 2 OİH ve sekizi (%13,2) seronegatif tip OİH'dir. Tam biyokimyasal remisyona giren 54 hastanın 31'i (%57,4) Tip 1 OİH, 15'i (%27,8) Tip 2 OİH ve sekizi (%14,8) seronegatif tip OİH'dir. Tam klinik remisyona giren 10 hastanın beş (%50) Tip 1 OİH, ikisi (%20) Tip 2 OİH ve üçü (%30) seronegatif tip OİH'dir (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Hastaların OİH tiplerine göre remisyona giren hastalar (n(%))

OİH tipleri ile remisyon durumuna baktığımızda 52 Tip 1 OİH hastasının 37'si (%71,2) biyokimyasal, 31'i (%59,6) tam biyokimyasal ve beşi (%9,6) tam klinik remisyona girmişken; 19 Tip 2 OİH hastalarının 16'sı (%84,2) biyokimyasal, 15'i (%78,9) tam biyokimyasal ve ikisi (%10,5) tam klinik remisyona girmiştir. 11 Seronegatif tip hastaların sekizi (%72,7) biyokimyasal ve tam biyokimyasal remisyona, üçü (%27,3) tam klinik remisyona girmiştir.

Biyokimyasal remisyona girip tam biyokimyasal remisyona girmeyen hasta sayısı yedi olup; tam biyokimyasal remisyona girip tam klinik remisyona girmeyen hasta sayısı 44'tür. On hasta tam klinik remisyona girmişken 21 hastada herhangi bir remisyon gözlenmemiştir. Hastalar remisyon durumlarına göre gruplandırıldığında tanı anında bakılan laboratuvar bulguları, modifiye HAI skoru ve OİH tanı skoru tablo 4.27'de gösterilmiştir. Laboratuvar değerlerine bakıldığında IgG düzeyi ile remisyon grupları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Sadece biyokimyasal remisyona giren hastaların IgG düzeyi, sadece tam biyokimyasal remisyona giren hastalardan beklenildiği üzere istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. OİH tanı skoruna bakıldığında sadece tam biyokimyasal remisyona giren hastaların OİH tanı skoru, remisyona girmeyen hastalara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.27. Remisyona göre hastaların tanı anındaki bulguları

Tanı anındaki bulgular	Remisyon durumuna göre hastalar (Ort±SS)				p
	Remisyona girmeyen grup (n=21)	Sadece biyokimyasal remisyona giren grup (n=7)	Sadece tam biyokimyasal remisyona giren grup (n=44)	Tam klinik remisyona giren grup (n=10)	
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	244±128	218±109	267±124	199±67	0,35
ALT (U/L)	889±759	505±428	647±643	999±877	0,25
Albümin (g/dL)	3,88±0,59	3,83±0,77	4,13±0,59	4,17±0,39	0,27
Protein (g/dL)	8,22±0,88	8,26±2,20	7,72±0,96	8,47±1,37	0,13
INR	1,32±0,32	1,5±0,38	1,26±0,32	1,39±0,28	0,23
IgG (mg/dL)	2813±1082	3462±2002	1907±899	2554±1110	0,01*
Modifiye HAI	9,3±3,4	10,4±4,6	7,3±3,4	9,0±1,0	0,09
OİH tanı skoru	17,76±2,87	18,00±2,26	15,18±2,42	14,70±2,83	0,01*

* $p<0,05$ anlamlı fark var; $p>0,05$ anlamlı fark yok; ANOVA testi

Hastaların başvuru şikayeti varlığı ile tam biyokimyasal remisyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Başvuru şikayeti olmayan

hastalarda tam biyokimyasal remisyon (%93,8) görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Diğer özelliklerde ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Başvuru şikayeti varlığına göre remisyon durumu

	Başvuru Şikayeti (n(%))		p
	Var (n=66)	Yok (n=16)	
Biyokimyasal remisyon	46 (69,7)	15 (93,8)	0,058
Tam biyokimyasal remisyon	39 (59,1)	15 (93,8)	0,020*
Tam klinik remisyon	9 (1,6)	1 (6,3)	0,681

** $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi*

Hastalığın klinik prezentasyonu ile remisyon arasındaki ilişki Tablo 4.29’da gösterilmiştir. Akut viral hepatite benzer klinik tablo ile tanı konulan hastalar ile biyokimyasal remisyon arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Akut viral hepatite benzer klinik tablo ile tanı konulan hastalarda biyokimyasal remisyon görülme oranı daha yüksek saptanmıştır (%62,5). Rastlantısal tanı konulan hastalar ile tam biyokimyasal remisyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Rastlantısal tanı konulan hastalarda, diğer hastalara göre tam biyokimyasal remisyon oranı daha yüksek saptanmıştır (%84,6). Sinsi başlangıç ile tanı konulan hastalarda tam klinik remisyona girme oranı daha düşük (%33,3) bulunmuş olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 4.29. Hastalığın klinik prezentasyonuna göre remisyon durumu

Hastalığın Klinik Prezentasyonu	Akut Viral Hepatite Benzer (n=32)		Rastlantısal (n=16)		Sinsi Başlangıç (n=12)		Siroz (n=11)		Akut Karaciğer Yetmezliği (n=1)		Toplam (n=82)
	n (%)	P	n (%)	P	n (%)	P	n (%)	P	n (%)	p	n(%)
Biyokimyasal remisyon	20 (62,5)	0,048*	22 (84,6)	0,182	11 (91,7)	0,173	7 (63,6)	0,46	1 (100)	0,555	61 (74,4)
Tam biyokimyasal remisyon	17(53,1)	0,052	22 (84,6)	0,028*	9 (75)	0,743	5 (45,5)	0,173	1 (100)	0,469	54 (65,9)
Tam klinik remisyon	3 (9,4)	0,532	2 (7,7)	0,712	4 (33,3)	0,023*	1 (9,1)	0,999	0 (0)	0,708	10 (12,1)

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hastaların tanı anında yapılan karaciğer biyopsisindeki ISHAK skoru ile tam biyokimyasal remisyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). ISHAK skoru 0-1 olan hastalarda tam biyokimyasal remisyon oranı (%81,8) daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Tanı anındaki biyopsisindeki ISHAK skoru ile remisyon durumu

	ISHAK Skor (n(%))				P
	0-1 (n=22)	2 (n=11)	3 (n=11)	4-5 (n=19)	
Biyokimyasal remisyon	18 (81,8)	8 (72,7)	8 (72,7)	8 (72,7)	0,390
Tam biyokimyasal remisyon	18 (81,8)	6 (54,5)	7 (63,6)	7 (36,8)	0,028*
Tam klinik remisyon	1 (4,5)	0 (0)	1 (9,1)	1 (5,3)	0,999

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

OİH tanı skoru ile biyokimyasal ve tam biyokimyasal remisyon arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Biyokimyasal remisyona giren hastaların OİH tanı skoru ortalaması ($15,28\pm2,87$) ve tam biyokimyasal remisyona giren hastaların OİH tanı skoru ortalaması ($14,93\pm2,65$), girmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. OİH tanı skoru ile remisyon durumu

		OİH tanı skoru		P
		M	Ort±SS	
Biyokimyasal remisyon	Var	15	15,28±2,87	0,001*
	Yok	18	17,76±2,88	
Tam biyokimyasal remisyon	Var	15	14,93±2,65	0,000*
	Yok	18	17,82±2,92	
Tam klinik remisyon	Var	14	13,67±3,57	0,018
	Yok	16	16,19±2,89	

* $p<0,05$ anlamlı fark var; $p>0,05$ anlamlı fark yok; t testi

Tedavi şekli ile remisyon durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sadece prednizolon tedavisi alan 10 hastanın üçü (%30) remisyona girmemişken, beşi (%50)'si tam biyokimyasal remisyona, ikisi (%20) tam klinik remisyona girmiştir. Prednizolon ile eş zamanlı azatioprin tedavisi başlanan 12 hastanın altısı (%50) tam biyokimyasal remisyona girmişken hastaların hiçbirisi tam klinik remisyona girmemiştir. Prednizolon tedavisinden sonra azatioprin tedavisi başlanan

60 hastanın yedisi (%11,7) biyokimyasal remisyona, 33'ü (%55) tam biyokimyasal remisyona ve sekizi (%13,4) tam klinik remisyona girmiştir (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Tedavi şekli ile remisyon durumu

	Remisyon durumuna göre hastalar (n(%))				P
	Remisyona girmeyen grup (n=21)	Sadece biyokimyasal remisyona giren grup (n=7)	Sadece tam biyokimyasal remisyona giren grup (n=44)	Tam klinik remisyona giren grup (n=10)	
Prednizolon (n=10)	3 (%30)	0	5 (%50)	2 (%20)	0,727
Prednizolonla eş zamanlı azatioprin tedavisi (n=12)	6 (%50)	0	6 (%50)	0	0,153
Prednizolon tedavisinden sonra azatioprin tedavisi (n=60)	12 (%20)	7 (%11,7)	33 (%55)	8 (%13,4)	0,148

* $p < 0,05$ anlamlı fark var; $p > 0,05$ anlamlı fark yok; ANOVA testi

Tam klinik remisyona giren hastaların beşi Tip 1 OİH, ikisi Tip 2 OİH ve üçü seronegatif tip OİH'dir. Tedavi başlangıcından remisyona kadar geçen süre ortalama $3,88 \pm 3,16$ yıldır. HAV enfeksiyonu sonrasında OİH tanısı alan seronegatif ve Tip 1 OİH tanılı iki hastaya sadece prednizolon uygulanmış olup hastalar kısa sürede tam klinik remisyona girmiştir. Tam klinik remisyona giren diğer hastalara prednizolon ve azatioprin tedavileri verilmiştir.

OSK tanılı yedi hastanın üçü (%42,9) tam biyokimyasal remisyona girmiş olup hastaların hiçbiri tam klinik remisyona girmemiştir.

4.16. Laboratuvar Bulgularının Seyri

OİH hastalarına prednizolon tedavisi başladıktan sonra 12 hastanın transaminaz seviyesi hep yüksek seyretmiştir. Prednizolon tedavisi başladıktan sonra 70 hastanın transaminaz seviyesi en erken bir ayda, en geç 84 ayda ve ortalama $7,01 \pm 11,21$ ayda normal seviyeye gelmiştir. Son kontrolde 61 hastanın transaminaz seviyesi normal olarak değerlendirilmiştir. Hastaların transaminaz değerlerinin tamamen normale gelmesi ortalama $34,87 \pm 42,6$ ayda olmuştur.

Hastalardan 19'unun tanı ve takipleri boyunca IgG düzeyi hep yüksek seyretmiştir. Başlangıçta IgG seviyesi normal olan 27 hastanın 19'unun IgG düzeyi

hep normalken, sekizinin IgG düzeyinde takipleri boyunca artış gözlenmiştir. IgG düzeylerinin prednizolon tedavisi başladıktan sonra ilk kez normal aralığa gelme zamanı ortalama $15,8 \pm 24,62$ aydır. Sekiz hastanın IgG düzeyi önce normal aralığa gelmiş, takipleri sırasında tekrar artmıştır. Takipleri boyunca 41 hastanın IgG düzeyinin ortalama $30,93 \pm 41,54$ ayda tamamen normalleştiği görülmüştür.

Tip 1 ve Tip 2 OİH tanısı olan 71 hastanın prednizolon tedavisi başladıktan sonra otoantikorların ilk kez negatif olma zamanı ortalama $56,08 \pm 58,56$ aydır. Takipleri boyunca 6 hastanın otoantikor titresi tekrardan pozitifleşmiştir. Hastalardan 20'sinin otoantikor titresi tamamen negatifleşmiştir. Prednizolon tedavisi başladıktan sonra otoantikor titresinin tamamen normalleşme zamanı ortalama $63,2 \pm 63,29$ aydır (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Laboratuvar bulgularının normal aralığa gelme zamanı

	N	Min-Maks	Ort $\pm$ SS
Transaminaz düzeyinin prednizolon tedavisinden sonra ilk kez normalleşme zamanı (ay)	70	1-84	$7,01 \pm 11,21$
Transaminaz düzeyinin prednizolon tedavisinden sonra tamamen normalleşme zamanı (ay)	61	1-180	$34,87 \pm 42,6$
IgG düzeyinin prednizolon tedavisinden sonraki ilk kez normalleşme zamanı (ay)	49	0-144	$15,8 \pm 24,62$
IgG düzeyinin prednizolon tedavisinden sonra tamamen normalleşme zamanı (ay)	41	1-146	$30,93 \pm 41,54$
Otoantikor titresinin prednizolon tedavisinden sonra ilk kez negatif olma zamanı (ay)	26	1-276	$56,08 \pm 58,56$
Otoantikor titresinin prednizolon tedavisinden sonra tamamen negatif olma zamanı (ay)	20	1-276	$63,2 \pm 63,29$

4.17. Hastaların Son Durumu

Hastaların son kontroldeki VA z skoru, boy z skoru, VKİ ve VKİ z skoru Tablo 4.34'te gösterilmiştir.

Tablo 4.34. Son kontroldeki VA z skoru, boy z skoru, VKİ ve VKİ z skoru

	N	Min-Maks (M)	Ort±SS
Son kontrol VA z skoru (SD)	66	-6,77-2,41 (0,27)	0,03±1,48
Son kontrol boy z skoru (SD)	64	-4,02-2,8 (-0,11)	-0,18±1,29
Son Kontroldeki VKİ (kg/m ²)	64	14,78-31,96 (20,07)	21,17±3,96
Son kontroldeki VKİ z skoru (SD)	64	-2,33-2,24 (0,26)	0,2±1,13

Son kontrolde VA, boy ve VKİ z skoru (<-2SD) olan hastalar OİH tiplerine göre Tablo 4.35'te gösterilmiştir. Son kontrolde hastaların üçünde (%3,7) VA z skoru<-2SD, üçünde (%3,7) boy z skoru<-2SD, birinde (%1,2) VKİ z skoru<-2SD saptanmıştır. Bir hastanın tanı anında ve son kontrolünde VA, boy ve VKİ z skoru<-2SD iken bir hastanın tanı anında ve son kontrolünde boy z skoru<-2SD olarak saptanmıştır.

Tablo 4.35. OİH tiplerine göre ile son kontroldeki VA, boy ve VKİ z skoru (<-2 SD) olan hastalar

	OİH Tipleri (n (%))			p
	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH	Seronegatif Tip	
VA Z skoru (<-2SD)	2 (%3)	1 (%1,5)	0	0,221
Boy Z skoru (<-2SD)	2 (%3)	1 (%1,5)	0	
VKİ Z skoru (<-2SD)	0 (0)	1 (%1,5)	0	0,221

* $p<0,05$ anlamlı fark var; $p>0,05$ anlamlı fark yok; ANOVA/Kruskal W testi

Tip 1 OİH hastalarının son kontroldeki VKİ z skoru, tanı anındaki VKİ z skoruna göre artmış olup bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Tip 2 OİH hastalarının son kontroldeki boy z skoru, tanı anındaki boy z skoruna göre azalmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). OİH tiplerinin diğer ölçümleri arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. OİH tiplerine göre tanıdaki ve son kontroldeki VA, boy ve VKİ z skoru değişimi

	OİH Tipleri						Tip 1 P	Tip 2 p	Seronegatif p
	Tip OİH		Tip 2 OİH		Seronegatif				
	M	Ort±SS	M	Ort±SS	M	Ort±SS			
Tanıda VA z skoru	-0,32	-0,2±1,04	0,37	0,19±1,7	0,30	-0,39±2,33	0,077	0,363	0,917
Son kontrolde VA z skoru	0,16	0,04±1,13	0,57	-0,04±2,28	0,46	0,08±1,28			
Tanıda boy z skoru	-0,13	0,01±1,26	0,49	0,57±1,76	-0,27	-0,65±1,56	0,541	0,041*	0,904
Son kontrolde boy z skoru	-0,23	-0,09±1,29	0,15	-0,13±1,53	-0,66	-0,55±0,88			
Tanıda VKİ z skoru	-0,02	-0,38±1,51	-0,25	0,06±1,42	0,60	0,2±1,66	0,020*	0,263	0,753
Son kontrolde VKİ z skoru	0,04	0,05±1,02	0,56	0,43±1,3	1,02	0,41±1,31			

* $p<0,05$ anlamlı fark var; $p>0,05$ anlamlı fark yok; bağımlı grp.t/Wilcoxon testi

Prednizolon verilme süresi ile VA, boy, VKİ z skoru ölçümlerinin tanı ile son kontroldeki değişimi arasındaki ilişki Tablo 4.37’de incelenmiştir. Hastalarda prednizolon verilme süresi ile boy SD değişimi arasında negatif yönlü ($r=-0,275$), VKİ SD değişimi arasında pozitif yönlü ($r=0,351$) anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Diğer ilişkiler anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.37. Prednizolon verilme süresi ile VA, boy ve VKİ z skoru ölçümlerinin tanı ile son kontroldeki değişimi

Prednizolon verilme süresi (ay)		
VA z skorundaki değişim (SD)	r	-0,045
	p	0,697
Boy z skorundaki değişim (SD)	r	-,275*
	p	0,015
VKİ’deki değişim (kg/m ²)	r	-0,004
	p	0,974
VKİ z skorundaki değişim (SD)	r	,351**
	p	0,002

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Pearson/Spearman korelasyon testi

Son kontrolde ANA antikoru hastaların 44’ünde (%66,7) pozitif, ASMA antikoru hastaların ikisinde (%5,4) pozitif, anti-LKM-1 antikoru hastaların altısında (%18,2) pozitif saptanmıştır. Anti-LC-1 ve anti-SLA antikorlarına üç hastada bakılmış ve negatif sonuçlanmıştır. Son kontrolde pANCA antikoru, hastaların beşinde (%35,7) pozitif sonuçlanmıştır (Tablo 4.38.).

Tablo 4.38. Hastaların son kontroldeki antikor titresi

Bulunan/Bakılan (%)		Antikor Titresi	n(%)
ANA	44/66 (%66,7)	1/100	14 (21,2)
		1/100-1/320	15 (22,7)
		1/160	2 (3)
		1/320	8 (12,1)
		1/320-1/1000	1 (1,5)
		1/640	1 (1,5)
		1/1000	3 (4,5)
ASMA	2/37 (%5,4)	1/100	1 (2,7)
anti-LKM-1	6/33 (%18,2)	1/160	1 (2,7)
		1/320	3 (9,1)
p-ANCA	5/14 (%35,7)	1/320-1/1000	3 (9,1)

Hastaların tanıda ile son kontrolde bakılan ANA antikorunda istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Tanı anında ANA pozitif olan hastaların dokuzunun (%18,4) son kontroldeki ANA antikoru negatifleşmiştir. Tanıdaki ile son kontroldeki anti-LKM-1 antikoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Tanıda anti-LKM-1 pozitif olan hastaların yedisinin (%53,8) son kontroldeki anti-LKM-1 antikoru negatifleşmiştir (Tablo 4.39.)

Tablo 4.39. Hastaların tanıdaki ve son kontroldeki antikor karşılaştırılması

		Son kontroldeki ANA antikoru		p
		Negatif	Pozitif	
Tanıdaki ANA Antikoru	Negatif	13 (76,5)	4 (23,5)	0,000*
	Pozitif	9 (18,4)	40 (81,6)	
		Son kontroldeki ASMA antikoru		p
		Negatif	Pozitif	
Tanıdaki ASMA Antikoru	Negatif	26 (100)	0 (0)	0,083
	Pozitif	9 (81,8)	2 (18,2)	
		Son kontroldeki LKM-1 antikoru		p
		Negatif	Pozitif	
Tanıdaki anti-LKM-1 antikoru	Negatif	20 (100)	0 (0)	0,002*
	Pozitif	7 (53,8)	6 (46,2)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Sadece prednizolon tedavisi alan 10 hastanın ikisi (%20) tam klinik remisyona girmiş, 8'inin (%80) tedavisine devam edilmiştir. Prednizolon ve azatioprin tedavisi eş zamanlı olarak başlayan 12 hastanın 11'inin (%91,6) tedavisine devam edilmiş, bir hasta eksitus olmuş ve hiçbir hasta remisyona girmemiştir. Prednizolon tedavisinin doz azaltılması sonrası azatioprin tedavisi başlanan gruptaki hastaların sekizi (%13,3) tam klinik remisyona girmiş, relaps gözlenmemiştir. 51 hastanın (%85) tedavisine devam edilmiş, bir hasta eksitus olmuştur. Son kontrolde tedavisi devam eden 51 hastanın dördü önce tam klinik remisyon değerlendirilmiş, tedavisi kesilen bu dört hastada (%6,7) relaps gözlenmiş ve tedavisine tekrar başlanmıştır. Hastalara uygulanan tedavi şekli ile tedavi sonucu arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Tablo 4.40.).

Tablo 4.40. Tedavi şekli ile tedavi sonucu arasındaki ilişki

Tedavi Sonucu	Tedavi Şekli (n(%))			n	p
	Sadece prednizolon tedavisi (n=10)	Prednizolonla eş zamanlı azatioprin tedavisi (n=12)	Prednizolon tedavisinden sonra azatioprin tedavisi (n=60)		
Tam klinik remisyon	2 (20)	0	8 (13,3)	10	0,315
Tedaviye devam	8 (80)	11 (91,6)	51 (85)	70	0,734
Eksitus	0	1 (8,4)	1 (1,7)	2	0,341
Relaps	0	0	4(6,7)	4	0,463

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Son kontrolünde 77 hastaya abdomen US yapılmıştır. Abdomen US’de 26 hastada (%33,8) karaciğer parankiminde ekojenite ve heterojenite, karaciğer konturlarında irregularite, 20’sinde (%26) splenomegali, 19’unda (%24,7) portal hipertansiyon ve 19’unda (%24,7) kaudat lob hipertrofisi görülmüştür (Tablo 4.41.). Tanı anında 12 hastada kaudat lob hipertrofisi, 11 hastada portal hipertansiyon ve splenomegali, altı hastada asit tespit edilmişken son kontrolde bu sayının artarak 20 hastada splenomegali, 19 hastada portal hipertansiyon ve kaudat lob hipertrofisi, 9 hastada asit tespit edildiği görülmüştür.

Tablo 4.41. Son kontroldeki abdomen US bulguları

	n (%)
Karaciğer parankiminde ekojenite ve heterojenite, karaciğer konturlarında irregularite	26 (33,8)
Splenomegali	20 (26)
Portal hipertansiyon	19 (24,7)
Kaudat lob hipertrofisi	19 (24,7)
Asit	9 (11,7)
Hepatosplenomegali	6 (7,8)
Hepatomegali	4 (5,2)
Karaciğerde yağlanma	4 (5,2)
Normal	35 (45,5)

Tanı anında 11 hastada siroz saptanmış olup son kontrolde sekiz hasta daha siroz olarak değerlendirilmiştir. Son kontrolde siroz olan 19 hastadan beşine özefagogastroduodenoskopi yapılmış, üç hastada portal gastropati ve özefagus varisleri saptanmış olup iki hastada varis saptanmamıştır.

Özefagogastroduodenoskopide varisi olan iki hastaya ve splenomegali, portal hipertansiyonu olan başka bir siroz hastasına karaciğer nakli yapılması planlanmış olup hastalar nakil merkezine yönlendirilmiştir. Sonradan siroz gelişen sekiz hastanın beşi kontrollerine düzenli gelmemiş ve/veya ilaçlarını düzenli kullanmamış olup hastalarda tedavi uyumsuzluğu saptanmıştır. Tedavi uyumsuzluğu sadece sonradan siroz gelişen hastalar da olmayıp hastaların %22'sinde tedavi uyumsuzluğu saptanmıştır.

OİH hastalarının ikisi (%2,4) eksitus olmuştur. Kronik mukokutanöz kandidiazis (STAT1 GOF mutasyonu), Tip 2 OİH ve Tip 1 Diabetes Mellitus tanıları olan bir hasta otoimmün ensefalit ve multiorgan yetmezliği sonucu eksitus olmuştur. SLE ve siroz ile Tip 1 OİH tanısı konulan, son altı aydır kendi kararıyla ilaçlarını bırakan ve hepatik ensefalopatisi olan bir hasta serviste yatışı sırasında eksitus olmuştur.

Hastaların son kontrollerinde HCC takibi açısından bakılan alfa fetoprotein düzeyi 49 hastada normal saptanmış olup bir hastada yüksek bulunmuştur. Bu hastaya yapılan abdomen US'de HCC lehine bulgu saptanmamıştır. Takibi ve abdomen US kontrolü planlanan hasta takibe gelmemiştir.

4.18 Takip Sırasında Yapılan Biyopsiler

Hastalara tanı için yapılan karaciğer biyopsisi dışında 31 hastaya tedavi kesimi öncesi değerlendirme, iki hastaya OSK tanısı açısından ve iki hastaya sistemik hastalık etiyolojisi araştırılması için karaciğer biyopsisi yapılmıştır.

Tedavi kesilmesi öncesi değerlendirme için yapılan 31 biyopsiden dördünün (%12,9) sonucunda hastalar tam klinik remisyona girmiş olarak değerlendirilmiştir. Bu biyopsilerden üç tanesinde (%75) modifiye HAI skoru 1, bir tanesindeki (%25) skor 2 olarak evrelendirilmiş ve biyopsilerin hiçbirinde *interface* hepatit görülmezken üçünde (%75) lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, birinde (%25) yer yer rozet formasyonu gözlenmiştir. Tam klinik remisyon düşünülen altı hastaya da karaciğer biyopsi yapılmak istenmiş ancak aileleri biyopsi yapılmasına izin vermemiştir. Bu hastaların OİH seyri iyi olduğu için tedavileri kesilmiş ve tedavileri kesilen bu hastaların takiplerinde relaps gözlenmemiştir.

Tam klinik remisyon olarak değerlendirilmeyen 27 hastadan ISHAK skoruna ulaşılan 24 hastanın biyopsileri incelendiğinde; hastaların tanı anındaki biyopsilerindeki ISHAK skoru ile tanıdan sonra yapılan ilk biyopsilerindeki ISHAK skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Tanıda ISHAK skoru 4-5 olan hastaların tanı sonrası yapılan ilk biyopsideki ISHAK skorunda azalma görülmüştür (Tablo 4.42).

Tablo 4.42. Takip sırasında yapılan karaciğer biyopsilerindeki ISHAK skorları

		Tanı ISHAK Skor				p
		0-1	2	3	4-5	
Tanıdaki biyopsiden sonra	1	10 (90,9)	2 (100)	4 (100)	1 (14,3)	0,006
yapılan ilk biyopsilerdeki	3	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	4 (57,1)	
ISHAK skoru	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	

** $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi*

Tam klinik remisyon olarak değerlendirilmeyen 27 hastanın biyopsileri incelendiğinde; tanıdaki biyopsiden sonra yapılan ilk biyopsilerdeki modifiye HAI skorunun ortalaması $3,41\pm2,52$ bulunmuştur. Bu hastaların tanı anındaki biyopsisinde modifiye HAI skoru ortalaması $8,31\pm3,69$ 'dur. Tanıdaki biyopsiden sonra yapılan ilk biyopsilerdeki modifiye HAI skoru, tanıdaki karaciğer biyopsisindeki modifiye HAI skoruna göre istatistiksel anlamlı olarak azalmış bulunmuştur ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

OİH, karaciğer hastalığının diğer bilinen nedenleri (Wilson hastalığı, viral hepatitler, nonalkolik steatohepatit, ilaçlarla ilişkili karaciğer hastalığı gibi) dışlandıktan sonra transaminaz yüksekliği, serolojik olarak otoantikorların varlığı, yüksek IgG düzeyi ve inflamatuvar karaciğer histolojisi ile tanısı konulan, hem yetişkinlerde hem çocuklarda görülebilen, immün aracılı, progresif inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır (1). İlk kez 1950 yılında Waldenström tarafından tanımlanan hastalık, 1992’de IAIHG tarafından “OİH” olarak adlandırılmıştır (10, 14).

Cinsiyet, sitokin ve endokrin profillerindeki farklılıklar OİH’nin oluşumunu değiştirebilir. Androjenlerin immün sistemi inhibe ederken östrojenlerin immün sistemi aktive etmesi ve kadınların erkeklerden daha fazla sayıda otoantijen tanınması ya da bir ajana/antijene maruz kaldıktan sonra erkeklerden daha yaygın otoimmün yanıt geliştirmesi sebebiyle OİH hastalığı kız çocuklarında daha fazla görülmektedir (63, 64). OİH’nin çocuklardaki cinsiyetler arasındaki dağılımı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda OİH tanılı çocuk hastaların %60-76’sı kız, %24-40’ı erkek olarak (18, 68, 79, 156), ülkemizde yapılan çalışmalarda OİH hastalarının %55,3-64,5’i kız, %35,5-44,7’si erkek olarak bildirilmiştir (157, 158). Çalışmamızda hastaların %57,3’ü kız, %42,7’si erkek olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer olarak kız hasta daha fazla saptanmıştır.

Hastaların ortalama tanı yaşı incelendiğinde dünya genelinde yapılan çalışmalarda 9,4-9,5 yaş (68, 79), ülkemizde yapılan çalışmalarda 10-12 yaş (157, 158) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı diğer çalışmalara benzer olarak $9,76 \pm 4,16$ yıl bulunmuştur. Hastaların tanı yaşı ile cinsiyet dağılımında; Karakoyun ve ark. (158)’nin çalışmasında kızlarda $14,8 \pm 5,6$ yıl, erkeklerde $15,3 \pm 7,4$ yıl bulunmuşken bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kızlarda $9,43 \pm 3,79$ yıl, erkeklerde $9,89 \pm 4,49$ yıl bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların %63,4’ü Tip 1 OİH, %23,2’si Tip 2 OİH ve %13,4’ü seronegatif tip OİH olarak gruplandırılmıştır. Literatürde de benzer sonuçlar elde edilmiş olup, çalışmalardaki hastaların %61,5-89,6’sı Tip 1 OİH, %10,4-38,5’i Tip 2 OİH ve %3-16’sı seronegatif olarak bildirilmiştir (5, 18, 68, 79, 156-158). OİH tipleri

ile hastaların cinsiyetleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda Tip 1 OİH hastalarının %66-77'si kız, Tip 2 OİH hastalarının %75-95'i kız (5, 79, 156, 158), Oettinger ve ark. (79)'nın yaptığı çalışmada seronegatif hastaların ise %50'si kız olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Tip 1 OİH hastaların %61,5'i kız, Tip 2 OİH hastaların %52,6'sı kız, seronegatif hastaların %45,4'ü kızdı. OİH tipleri ile cinsiyet arasında anlamlı fark olmamasına rağmen literatürdeki gibi Tip 1 ve Tip 2 OİH hastalarımızda kız cinsiyet oranı daha fazlaydı.

Jimenez-Rivera ve ark. (18)'nin çalışmasında hastaların medyan tanı yaşı Tip 1 OİH'de 12 yaş, Tip 2 OİH'de 10 yaş; Gregorio ve ark. (5)'nin çalışmasında hastaların medyan tanı yaşı Tip 1 OİH'de 10,5 yaş, Tip 2 OİH'de 7,4 yaş olarak saptanmıştır. Literatürde Tip 1 OİH hastalarının medyan tanı yaşının Tip 2 OİH'ye göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise OİH tiplerinin ortalama tanı yaşları birbirine benzer olarak Tip 1 OİH'de $9,69 \pm 3,75$ yaş, Tip 2 OİH'de ise $9,05 \pm 4,88$ yaş olarak bulunmuştur. Literatürden farklı olarak Tip 2 OİH hastalarımızın daha ileri yaşta tanı almasına, Tip 2 OİH hastalarında sinsi başlangıç kliniği ve rastlantısal olarak tanı konulan hastaların yüzdesinin Tip 1 OİH hastalarına göre daha fazla olmasının ve Tip 2 OİH hastalarının hastaneye geç başvurmasının neden olabileceği düşünülmüştür.

Jimenez-Rivera ve ark. (18)'nin çalışmasında hastaların semptomlarının başlangıcından OİH tanısı konulana kadar geçen süre ortalama $4,7 \pm 7$ ay, ülkemizde Güleç ve ark. (157)'nin çalışmasında ortalama süre 10 ay iken çalışmamızda bu sürenin medyan değeri iki aydır. Hastalarımızın tanı alma süresi, başka merkeze başvurusundan hastanemizde tanı konulana kadar geçen süre olarak değerlendirilmiş ve bu sürenin bazı hastalarda uzun olması, üçüncü basamak hastaneye ulaşımın gecikmesi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarımızdan üçü, hastaneye başvurusundan 24-37 ve 48 ay sonra tanı almıştır. Bu hastalardan Tip 1 OİH tanılı bir hastanın birden çok sistemik hastalığı olması ve çoklu ilaç kullanımı sebebiyle saptanan transaminaz yüksekliği ilk başta ilaç yan etkisi olarak değerlendirilmiş ve bu sebeple 48 ayda tanı almıştır. OİH tanısı konulmadan önce bazı hastalarda transaminaz seviyesindeki artıştan sonra bu seviyede azalma bazen de normalleşme gözlenebilir. Spontan biyokimyasal remisyon olarak adlandırılan bu durumda OİH hastalığıyla ilgili semptom yoksa ya da semptomlar geç ortaya çıkarsa tanı koymak gecikebilir (86).

Çalışmamızdaki iki hastada transaminaz değerlerinin aralıklı düzelmesi ve şikayetlerinin olmaması sebebiyle biri 24 ayda, diğeri 37 ayda olmak üzere geç tanı almışlardır. OİH'li bazı hastalarda semptom ve bulgular sinsisi olarak başlayabilir ve bu durum bazı hastalarda tanı gecikmesine neden olabilir. Serimizde de sinsisi başlangıç kliniğiyle tanı konulan hastalar değerlendirildiğinde tanı konulana kadar geçen süre ortalama $11,44 \pm 7,54$ ay olarak uzun bulunmuştur.

Karaciğer dışı diğer otoimmün hastalıklar OİH hastalarında görülebilir. Bu nedenle OİH tanısı konulduktan sonra hastalar karaciğer dışı diğer otoimmün hastalıklar açısından araştırılmalıdır (6, 16). Yapılan çalışmalarda hastaların %23,5-53,3'ünde karaciğer dışı otoimmün hastalık bildirilmiştir (18, 68, 75, 156). Çalışmamızda ise hastaların %29,3'ünde eşlik eden başka bir otoimmün hastalık saptanmıştır. OİH ile ilişkili en yaygın karaciğer dışı immün aracılı hastalık otoimmün tiroidit olarak bildirilmişken (6, 16) literatürdeki çalışmalardan farklı olarak Lee ve ark.(67)'nin çalışmasında %9,3 oranında ve bizim çalışmamızda %12,2 oranında en sık görülen karaciğer dışı otoimmün hastalık SLE olarak tespit edilmiştir. SLE ve OİH birlikteliği değişik serilerde çocuklarda %0,6-6 (18, 68), erişkinlerde %1-2,6 (6) olarak düşük oranlarda bildirilmiştir. ANA, anti-dsDNA pozitifliği veya IgG seviyesindeki artış hem SLE ve hem OİH'de olabileceği için hastalardaki SLE ve OİH birlikteliğini SLE'deki spesifik olmayan hepatik tutulumdan ayırt etmek çok önemlidir. Bu ayırımı OİH ile uyumlu histopatolojik bulgular, OİH için temel tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir (159). Bizim çalışmamızda da tüm SLE hastalarına karaciğer biyopsisi yapılarak OİH tanısı konulmuştur.

OİH hastalarında otoimmün tiroidit hastalığının fazla görülmesinin sebebi karaciğer ve tiroid dokusundaki ortak epitelyal antijenlerin varlığı ve anti-tiroid otoantikorlarının çapraz reaktivitesi olarak düşünülmektedir (6). Literatürde OİH'ye %4-14 oranında otoimmün tiroidit hastalığı eşlik ederken (18, 68, 75) bizim çalışmamızda da benzer şekilde %4 oranında otoimmün tiroidit hastalığı gözlenmiştir.

Çölyak hastalarının yaklaşık %95'inde saptanan HLA-DQ2 ile OİH hastalarında saptanan HLA-DR3 moleküllerinin birbiriyle ilişkili olması, OİH ile çölyak hastalığının ortak bir immünolojik temele dayandığını düşündürmektedir

(160). Çölyak hastalarında OİH hastalığının fazla görülmesinin sebebi, gluten alımının bağırsak geçirgenliğini arttırması sonucunda toksinlerin, antijenlerin ve sitokinlerin portal sisteme geçişinin kolaylaşması ve doku transglutaminaz antikorların karaciğerde de bulunması olarak düşünülmektedir (161). Jimenez-Rivera ve ark. (18)'nın çocuklarda yaptığı çalışmada %2 oranında, erişkin serilerde %2-20 oranında (77) çölyak hastalığı OİH'ye eşlik etmiştir. Bizim çalışmamızda da bu oran %3,7 olarak bulunmuştur. Jimenez-Rivera ve ark. (18) ve Gregorio ve ark. (75) çalışmalarında OİH hastalığına ÜK'nin, Crohn hastalığından daha fazla eşlik ettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %2,4'üne ÜK eşlik ederken hiçbir hastada Crohn hastalığı saptanmamıştır.

OİH hastalarında immün yetmezlik başta olmak üzere birçok sistemik hastalık da gözlenebilir. Gregorio ve ark. (75)'nin çalışmasında çoğu Tip 2 OİH hastalarında olmak üzere hastaların %20'sinde selektif IgA eksikliği saptanmıştır. Serimizde hastaların %4,9'unda selektif IgA eksikliği saptanmış olup literatürden farklı olarak hastaların hepsi Tip 1 OİH hastaları olarak bulunmuştur.

Hepatit ilişkili aplastik anemi, genellikle akut hepatit atağını takip eden bir kemik iliği yetmezliğidir. OİH, kemik iliği yetmezliğinin nadir bir sebebi olarak bildirilmiş ve çoğu OİH hastası seronegatif grupta değerlendirilmiştir. Bu klinik tablo çoğunlukla genç erkeklerde görülmektedir. Bazı hastalarda aplastik anemi tedavisi sonrası hastaların hepatit tablosu gerilemekte ve karaciğer nakil ihtiyacı kalmamaktadır (102, 162). Anicic ve ark. (163)'nin yaptığı çalışmada Tip 1 OİH ve aplastik anemi tanıları olan bir hastanın steroid ve MMF tedavisinden üç yıl sonra aplastik anemi ve hepatit kliniği tamamen düzelmiştir. Bizim çalışmamızda ise iki hasta OİH tanısı sırasında, bir hasta tanıdan sonra ilaçlara sekonder olarak aplastik anemi tanısını almıştır. Tüm hastalar Tip 1 OİH hastası olup literatüre benzer olarak hastaların hepsi genç erkek hastalardır. Eş zamanlı aplastik anemi tanısı alan hastalardan birine prednizolon ve aplastik anemiye yönelik anti-timosit globulin tedavisi başlanmış ve hastanın takiplerinde her iki hastalığı da gerilemiştir. Diğer hastaya ise kemik iliği nakli yapılmış ve başarılı geçen nakil sonrası kemik iliği ve hepatit tablosu gerilemiştir. İlaçlara sekonder aplastik anemi olarak değerlendirilen hastanın kemik iliği nakli sonrası OİH ve aplastik anemisi düzelmiştir.

Hastaların %9-40'nın birinci derecede aile üyelerinde otoimmün hastalık gözlenmiştir (5, 67, 111, 156). Dehghani ve ark. (111)'nin çalışmasında aile üyelerinde en fazla görülen otoimmün hastalık OİH iken bizim çalışmamızdaki hastaların aile üyelerinin hiçbirinde OİH mevcut değildi. Çalışmamızda aile üyelerinde en fazla görülen otoimmün hastalık Gregorio ve ark. (75)'nin çalışmasındakine benzer şekilde otoimmün tiroidit ve Diyabetes Mellitus olarak saptanmıştır.

Hastalarımızın %80,5'inde başvuru sırasında şikayet mevcuttu. Jimenez-Rivera ve ark. (18) ve Saadah ve ark. (68)'nin çalışmalarında başvuru sırasında en fazla görülen şikayetler sırasıyla halsizlik, sarılık ve karın ağrısı şikayetleri; Oettinger ve ark. (79)'nin çalışmasında en fazla görülen şikayetler sırasıyla sarılık, halsizlik, anoreksi ve karın ağrısı olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde en fazla görülen şikayetler sarılık (%43,9), halsizlik (%39) ve karın ağrısı (%35,4) olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların cinsiyetleri ile başvuru şikayetleri arasındaki ilişkiye bakıldığında eklem ağrısı şikayeti kızlarda anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir. Bu durum, bu hastaların SLE, FMF veya juvenil idiyopatik artritis tanısı olan kız hastalar olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

ESPGHAN Hepatoloji komitesinin kılavuza göre Tip 1 ve Tip 2 OİH'de (%40) en fazla görülen klinik prezentasyon akut viral hepatite benzeyen klinik, ikinci sıklıkta görülen sinsi başlangıç kliniği (~%25) 3. sıklıkta ise siroz (~%10) ile olan klinik tablo olarak bildirilmiştir. Rastlantısal tanı koyma ile net bir prevalans literatürde bildirilmemiştir (1). Kılavuza benzer şekilde hastalarımızda akut viral hepatite benzer klinik tablo Tip 1 OİH ve seronegatif tipte en fazla saptanan klinik tablo iken Tip 2 OİH'de akut viral hepatite benzer klinik ve rastlantısal tanı en fazla görülen klinik prezentasyonlar olarak saptanmıştır. Sinsi başlangıç kliniği literatüre benzer şekilde Tip 2 OİH hastalarının %21,1'inde görülmüşken Tip 1 OİH hastalarında daha az oranda (%13,5) saptanmıştır. Siroz kliniği diğer çalışmalardan daha fazla olarak Tip 1 OİH hastalarımızın %11,5'inde, Tip 2 OİH hastalarımızın %15,8'inde tespit edilmiştir. Kılavuzda Tip 1 OİH'nin yaklaşık %3'ünde, Tip 2 OİH'nin yaklaşık %25'inde akut karaciğer yetmezliği ile klinik prezentasyon bildirilmiştir (1). Serimizde akut karaciğer yetmezliği ile tanı alan sadece bir hasta olması dikkat çekicidir.

OİH tanısı konulmadan önce hastaların transaminaz yüksekliği yapan enfeksiyöz ajanlar açısından araştırılması gerekir. HAV, HBV, HCV, CMV ve EBV gibi enfeksiyöz ajanlar hepatit tablosu oluşturabileceği gibi OİH'ye yatkınlık da yapabilirler (27). Hastalarda HAV enfeksiyonu sırasında bile asialoglikoprotein reseptörüne karşı T hücre yanıtı oluşabilir ve bu yanıtın baskılanmasının sorunlu olduğu hastalarda Th aktivasyonu ve antikor üretimi devam eder. HAV enfeksiyonu sonrasında OİH oluşumunun bu mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (54). Erişkin ve çocuklarda akut hepatit A enfeksiyonundan iki hafta ile altı ay sonra OİH tanısı alan hastalar literatürde bildirilmiştir. Bu hastaların bazılarında ASGPR antikor, bazılarında ANA pozitifliği saptanmıştır. Hastalara sadece prednizolon veya prednizolon ile birlikte azatioprin tedavileri başlandıktan sonra transaminaz seviyeleri normal düzeye gelmiştir (27, 54, 164-168). Çalışmamızda ise iki hastada hastanemizde bakılan HAV IgM ve HAV total antikorları pozitif saptanmış ve hastalardaki transaminaz yüksekliğinin altı aydan uzun sürmesi, ANA pozitifliği ve OİH ile uyumlu histopatoloji ile Tip 1 OİH tanısı almışlardır. Hastalara prednizolon ve azatioprin tedavileri verilmiş, bir hasta tam klinik remisyona girmiştir. Üç hastanın ise sarılık şikayeti ile dış merkeze başvurduğunda bakılan HAV IgM antikorları pozitif saptanmış, 6-13 ay sonrasında hastanemizde Tip 1 OİH, seronegatif tip OİH ve OSK tanılarını almışlardır. Bu hastalardan Tip 1 OİH ve seronegatif OİH hastalarına sadece prednizolon tedavileri verilmiş ve bu hastalar tam klinik remisyona girmiştir. Hastalardan OSK tanılı hastaya prednizolon, azatioprin ve UDCA tedavileri verilmiş ve bu hasta tam klinik remisyona girmemiştir. Çalışmamız HAV enfeksiyonunun OİH için tetikleyici bir enfeksiyon olduğunu göstermiştir. HAV enfeksiyonu sonrası OİH gelişen beş hastadan ikisinin sadece prednizolon tedavisi ile takip edilebilmesi ve üçünün tam klinik remisyona girmesi, HAV enfeksiyonu sonrasında görülen OİH'nin daha iyi seyirli olabileceğini düşündürmüştür.

OİH ile ilgili çalışmaların çoğunda hastalardaki transaminaz seviyesinin normalden yüksek olduğu bildirilse de (5, 18, 68), Porta ve ark. (156)'nın çalışmasında ALT veya AST değeri normal olan OİH hastaları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunun transaminazlarında artış olmakla birlikte sirozu olan iki hastada AST veya ALT değeri normal aralıkta saptanmıştır. INR ≥ 2 olan altı hastada hipalbuminemi mevcut olup hastalardan biri tanı anında akut karaciğer

yetmezliği ile tanı almışken beşi siroz ile OİH tanısı almıştır. Jimenez-Rivera ve ark.(18)'nın çalışmasında sirozu olan hastaların siroz olmayan hastalara göre trombosit ve albümin değerlerinin anlamlı olarak düşük, INR'nin ise anlamlı olarak yüksek olduğu; Saadah ve ark. (68)'nin çalışmasında sirozu olan hastalarda siroz olmayan hastalara göre albümin değerinde anlamlı olarak düşüklük saptanmıştır. Erişkin Tip 1 OİH hastalarında yapılan bir çalışmada sirozu olan hastalarda sirozlu olmayan hastalar göre AST değerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak sirozu olan hastalarda, olmayan hastalara göre trombosit, hemoglobin, albümin değeri daha düşük, INR değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sirozu olan hastalarda trombositopeni ve aneminin daha belirgin olmasının bu hastalardaki splenomegaliye bağlı olduğu düşünülmüştür.

OİH tipleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde ise Porta ve ark. (156)'nın çalışmasında IgG seviyesi Tip 2 OİH'de anlamlı derecede yüksek, C3 seviyesi Tip 2 OİH'de anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Tip 1 OİH'de C4 seviyesi Tip 2 OİH'ye göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu durumun tanı anında C4 düşüklüğü saptanan hastalardan dördünün SLE ve Tip 1 OİH olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

OİH, ANA ve/veya ASMA antikoru varlığına göre Tip 1 OİH, anti-LKM-1 ve/veya anti-LC-1 antikoru varlığına göre Tip 2 OİH olarak gruplandırılır. Yapılan çalışmalarda ANA ve/veya ASMA pozitifliğine göre Tip 1 OİH olarak gruplandırılan hastaların %33-74'ünde ANA pozitifliği, %76-88'inde ASMA pozitifliği, %16-43'ünde ANA ve ASMA pozitifliği bildirilmiştir (18, 79, 111, 169). Bizim çalışmamızda ise Tip 1 OİH hastalarında ANA pozitifliği literatürde çalışmalara göre daha yüksek (%88,5), ASMA pozitifliği daha düşük (%25) oranda bulunmuştur. Literatürde anti-LKM-1 ve/veya anti-LC-1 pozitifliğine göre Tip 2 OİH olarak gruplandırılan hastaların %88-100'ünde anti-LKM-1 pozitifliği, %15'inde anti-LC-1 pozitifliği bildirilmiştir (18, 79, 111, 169). Serimizdeki Tip 2 OİH hastalarında literatüre göre daha düşük oranda (%84,2) anti-LKM-1 pozitifliği saptanmıştır.

Jimenez-Rivera ve ark. (18)'ni bildirdiği gibi çalışmamızda ANA ve/veya ASMA pozitifliğinin anti-LKM-1 ve/veya anti-LC-1 pozitifliği ile birlikte olduğu hastalar saptanmıştır. Sık olmasa da iki otoantikör profili eş zamanlı görülebilir (1). Bu nedenle hastalar OİH ile ilişkili otoantikörler açısından detaylı değerlendirilmeli

ve ANA ve/veya ASMA'nın Tip 2 OİH hastalarında da pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır.

ANA, ASMA, anti-LKM-1 ve anti-LC-1 antikorları yokluğunda OİH tanısı için bakılan bir antikor olan anti-SLA antikorları, çalışmamızda 27 hastada bakılmış ancak hiçbirinde pozitif saptanmamıştır. OİH tanısı için bakılan diğer bir antikor olan p-ANCA ise Vergani ve ark. (1)'nin çalışmasında Tip 1 OİH hastalarının yaklaşık %45'inde ve Tip 2 OİH hastalarının yaklaşık %10'unda bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda Tip 1 OİH hastalarının %28,8'inde, Tip 2 OİH hastalarının %10,5'inde saptanmıştır.

AMA antikorları, PBS hastalığında saptanan bir antikordur. AMA antikorunun pozitif olduğu, diğer kriterlerin OİH tanısını desteklediği OİH vakaları literatürde bildirilmiştir (170, 171). Gregorio ve ark.(170)'nin çalışmasında AMA pozitif olan seronegatif tip bir hasta steroid ve immünesupresif tedaviden fayda görmüş ancak AMA antikorları hep pozitif olarak kalmıştır. Çalışmamızda da AMA antikorları pozitif olan seronegatif tip OİH tanılı iki hasta tedaviden fayda görmüş, hastalardan birinin AMA antikor pozitifliği takibi boyunca hep devam etmiştir. Bailloud ve ark.(171)'nin çalışmasında Tip 1 OİH hastasının tanı sırasındaki AMA antikorları 15 aylık immünesupresif tedaviden sonra negatifleşmiş ve immünesupresif tedavi ile hastanın transaminaz düzeyi azalmıştır. Bizim çalışmamızda AMA 1/20 pozitifliği olan iki hasta ile AMA M2 pozitifliği olan bir hasta otoantikor pozitifliğine göre Tip 1 ve Tip 2 OİH tanıları almışlar ve immünesupresif tedavi ile transaminaz değerleri normal aralığa gelmiştir. AMA pozitifliği olan OİH vakaları nadir olmakla birlikte bu hastaların ileride görülebilecek PBS açısından takip edilmesi gerekmektedir (171). Çalışmamızdaki AMA M2 pozitifliği olan hastanın takibinde AMA antikorları negatif saptanmış ve PBS açısından yapılan MRCP'de kolanjit lehine bulgu saptanmamıştır. AMA pozitifliği olan hastalar takiplerinde OSK tanısı almamışlardır. Anti GP210 antikorları, PBS hastaları için spesifik olmamakla birlikte kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (172). Çalışmamızda rastlantısal olarak transaminaz yüksekliği saptanan bir hastada diğer etiyolojik sebepler ekarte edilmiş, anti-GP210 dışında diğer otoimmün antikorları negatif saptanmış, karaciğer biyopsisinde biliyer değişiklik görülmemiş ancak biyopsi OİH ile uyumlu olarak saptanmıştır. MRCP'de

safraya yolunda anormal bulgu saptanmayan hastanın prednizolon ve azatioprin tedavisi ile transaminaz seviyesi düşmüştür.

Karaciğer histopatolojik bulguları, OİH'nin tanısında çok önemlidir. OİH'ye spesifik olmamakla birlikte OİH'nin ayırt edici histopatolojik bulguları; yoğun portal ve lobüler inflamasyon, belirgin *interface* hepatit ve hepatosit hasarıdır (3). Çalışmamızda bir hasta hariç tüm hastalara karaciğer biyopsisinin yapılmış olması dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalarda *interface* hepatit ve hepatosit nekrozu vakaların %74-98'inde, lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu vakaların %86-97'sinde gözlenmiştir (18, 67, 103, 111). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu hastaların %95,1'inde ve *interface* hepatit hastaların %92,7'sinde gözlenmiştir. Kronik hepatitli erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların biyopsilerinde OİH tanısı için emperipolezisin *interface* hepatit ve plazma hücre infiltrasyonundan daha anlamlı olduğu saptanmış (4) olup bizim çalışmamızda emperipolezis gözlenmemiştir. Yapılan bir derlemede OİH tanısında tek bağımsız histolojik faktör olarak rozet oluşumu bildirilmiş olup (104) Jimenez-Rivera ve ark. (18)'nin çalışmasında hastaların %18'inde rozet oluşumu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %28,4'ünde rozet oluşumu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada OİH'yi diğer kronik hepatit formlarından ayırt etmede yararlı bir belirteç olduğu gösterilen Kupffer hücrelerindeki hyalin damlacıkları (107) bizim çalışmamızdaki hastaların %8,6'sında görülmüştür. OİH vakalarının %7,3-29'unda fokal safra kanalı harabiyeti ve safra kanalı epitelinde lenfositik infiltrasyonunun görülebileceği ve bu durumun OİH tanısını dışlamayacağı bildirilmiştir (4, 156). Yapılan çalışmalardaki OİH hastalarının %27-65'inde kolanjit lehine bulgu olmayan ancak safra kanalı proliferasyonu olan histopatolojik görünüm bildirilmiştir (18, 67). Bizim çalışmamızda ise biyopsilerin %6,2'sinde safra yolu proliferasyonu, %5'inde safra yolu hasarı saptanmıştır. Hastalar OİH lehine değerlendirilmiş olup safra kanalı harabiyeti ve proliferasyonu olan hastaların hiçbirisi takiplerinde OSK tanısı almamışlardır. Safra yolu tutulumu olan hastaların uzun dönemde overlap sendromu açısından takip edilmesi ve MRCP ile değerlendirilmesi önerilmesine rağmen (75) literatürdeki ve çalışmamızdaki veriler bu bulguların OİH'nin biyopsisinde görülebilecek bir bulgu olduğunu düşündürmektedir.

OİH'nin en hafif formları dışında çoğu biyopside görülen fibrozis bulgusu bizim çalışmamızda sadece üç hastada görülmemiş olup hastaların %47,7'sinde hafif fibrozis, yine %47,7'sinde orta-ileri fibrozis saptanmıştır. Tanı anında sirozu olan 11 hastanın dokuzunda ISHAK skoruna bakılmış ve orta-ileri fibrozis sekiz hastada, hafif fibrozis bir hastada saptanmıştır. OİH tipleri ile histopatoloji bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde Porta ve ark. (156)'nın çalışmasında Tip 1 OİH hastalarında Tip 2 OİH hastalarına göre rozet oluşumunun ve plazma hücrelerinin anlamlı olarak daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda rozet formasyonu Tip 1 OİH'lerin %29,5'inde, Tip 2 OİH'lerin %42,1'inde saptanmıştır ancak aralarında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Siroz ile OİH tiplerine bakıldığında Gregorio ve ark.(5)'nin çalışmasında Tip 1 OİH'nin %69'unun, Tip 2 OİH'nin %38'inin biyopsisinde siroz; Oettinger ve ark. (79)'nin çalışmasında Tip 1 OİH'nin %93'ünün, Tip 2 OİH'nin %79'unun biyopsisinde aktif hepatit ve siroz saptanmıştır. Çalışmalardaki siroz hastalarının çoğunu Tip 1 OİH hastaları oluşturmalarına rağmen literatürden farklı olarak Tip 2 OİH hastalarımızda siroz kliniği ve biyopsilerinde siroz histopatolojisi görülmesi Tip 1 OİH hastalarımızdan daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızdaki Tip 2 OİH hastalarının tanı yaşının literatürden farklı olarak Tip 1 OİH hastalarının tanı yaşına benzer olması ve Tip 2 OİH hastalarının siroz kliniğinin Tip 1 OİH hastalarından fazla olması, Tip 2 OİH hastalarının hastaneye daha geç başvurduğunu düşündürmüştür.

1999'da IAHG tarafından revize edilen OİH tanı kriterlerine göre OİH tanı skoru>15 olan hastalar kesin OİH, tanı skoru 10-15 olan hastalar olası OİH olarak tanı almıştır. Tip 1 ve Tip 2 OİH hastalarından oluşan serilerde hastaların %82-94'ünde kesin OİH tanısı bildirilmiştir (75, 173). Bizim çalışmamızdaki gibi Tip 1, Tip 2 ve seronegatif OİH hastalarından oluşan Jimenez-Rivera ve ark. (18)'nin çalışmasında ise hastaların %56'sı kesin OİH olarak tanı almıştır. Bizim hastalarımızın ise %51,9'u kesin OİH tanısı almıştır. Çalışmamızdaki kesin OİH tanılı hasta oranının literatüre göre düşük olmasının sebebinin seronegatif OİH hastaların oranının (%13,4) fazla olması, bu sebeple bu hastaların antikor titresi maddesinden puan alamaması ve hiçbir hastada HLA' nın değerlendirilememesi olduğu düşünülmüştür. Buna rağmen çalışmamızda ANA, ASMA ve anti-LKM-1 antikorlarının titrelerine erişilebilmesi ve OİH tanısına yardımcı olabilecek diğer

antikorlara da (anti-LC-1, anti-SLA, anti-GP210 ve pANCA) bakılması sebebiyle OİH tanı skorunda eksik puanlama yapıldığı düşünülmemiştir.

OİH tedavi edilmezse karaciğer yetmezliğine veya siroza neden olabilmektedir. Bu sebeple hastalığı erken fark edip tedavi edilmesi çok önemlidir. OİH'de remisyon sağlanması için başlangıç tedavisine prednizon veya aktif metaboliti olan prednizolon ile başlamak gerekmektedir (118). Steroid koruyucu ajan olarak azatioprinin eklenmesinin zamanlaması farklı merkezlerde kullanılan protokollere göre değişmektedir. Bazı merkezlerde azatioprin yalnızca steroid tedavisinin ciddi yan etkilerinin varlığında, bazı merkezlerde steroid tedavisiyle transaminaz düzeylerinin azalmasının durması durumunda, bazı merkezlerde ise steroid tedavisinden genellikle iki hafta sonrasında eklenir. Protokol farklı da olsa genellikle hastaların %85'inin tedavisine azatioprin eklendiği bildirilmiştir (1). Çalışmamızdaki tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak 2 mg/kg prednizolon tedavisi verilmiştir. Hastaların %12,2'sine sadece prednizolon tedavisi, %14,6'sına prednizolon ile eş zamanlı azatioprin tedavisi, %73,2'sine prednizolon tedavisinin doz azaltılması sonrası azatioprin tedavisi başlanmıştır. Çalışmamızda azatioprin tedavisi ile prednizolon tedavisinin başlanması arasında geçen süre ortalama $2,05 \pm 3,26$ ay olarak bulunmuştur. OİH tedavisinde steroid ve azatioprinin etkinliği büyük ölçüde kanıtlanmış olsa da azatioprine intolerans veya mevcut ilaçlarla remisyon elde edilmemesi durumunda alternatif ajanlar kullanılmalıdır. Ah ve ark. (125)'nin çalışmasındaki gibi bizim çalışmamızda da azatioprin ile remisyona giremeyen veya yan etki ortaya çıkan dört hastaya MMF tedavisi verilmesi gerekmiştir. Bu çalışmadaki hastaların %69,2'sinde MMF ile transaminaz seviyesinde azalma görülmüşken bizim çalışmamızda bir hasta tam biyokimyasal remisyona girmiş, iki hasta remisyona girememiştir. MMF tedavisi başlanan bir hastada Tip 1 OİH ve çölyak tanıları mevcut olup, MMF tedavisi başladıktan sonra hastanın glutensiz diyetle tam uyumu sağlanabilmiştir. Bu hastanın glutensiz diyetle tam uyumu sayesinde Nastasio ve ark. (78)'nin çalışmasında bildirildiği gibi OİH hastalığının doğal seyri değişmiş ve tam biyokimyasal remisyon elde edilmiştir. Çalışmamızdaki hastalara siklosporin veya takrolimus gibi alternatif tedaviler kullanılmamıştır.

Vergani ve ark. (69)'nın çalışmasında tedavi sırasında nüksün hastaların yaklaşık %40'ında meydana geldiği ve bu durumun steroid dozunda geçici bir artış gerektirdiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise hastaların %36,5'inde tedavi alırken prednizolon dozunun artırılması gerekmiş (5), bu hastalardan %63,1'indeki doz artırılması, prednizolon dozunun 5 mg/gün altına düşmesi durumunda gözlenmiş ancak kalan hastalarda doz artırılma nedeni belirlenememiştir. Çalışmamızda prednizolon ve azatioprin tedavisi alan 14 hastada transaminaz seviyesinde artış olması sebebiyle steroid indüksiyon tedavisi yapmak gerekmiştir. Altı hastada (%7,3) prednizolon tedavisi alırken prednizolon dozunun artırılması gerekirken, sekiz hastada (%9,7) prednizolon tedavisi kesildikten tekrar tedavi başlanmıştır.

Uzun süreli yüksek doz steroid kullanımı; kilo alımı, cushingoid özellikler, Diyabetes Mellitus, büyüme geriliği, osteoporoz, vertebra çökmesi, katarakt, hipertansiyon gibi yan etkilere neden olabileceği için hastaların steroid tedavisinin mümkün olan en kısa sürede kesilmesi veya idame doza azaltılması hedeflenir (114). Saadah ve ark. (68)'nin çalışmasında prednizolon alan hastaların %65'inde tedavinin erken evrelerinde olan cushingoid görünümünün doz azaltılmasıyla düzeldiği ve hastaların %20,7'sinde osteoporoz, %13,8'inde hipertansiyon, %10,3'ünde akne, %10,3'ünde davranış bozukluğu, %3,4'ünde katarakt görüldüğü bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %13'ünde görülen cushingoid görünümünün doz azaltılmasıyla düzeldiği ve %16,1'inde katarakt, %19,3'ünde osteopeni, %13'ünde osteoporoz saptandığı bildirilmiştir (157). Bizim çalışmamızda hastaların %1,2'sinde steroid ilişkili Diyabetes Mellitus ve %1,2'sinde osteoporoz saptanmıştır. Osteoporozu saptanan hastanın prednizolon tedavisi kesilmiştir. Literatürde prednizolon alan hastalara her iki yılda bir kemik mineral dansite değerlendirilmesi önerilmekte olup (114), çalışmamızdaki hastalara rutin değerlendirilme yapılamamıştır. Hastaların hiçbirinde katarakt, hipertansiyon ve davranış bozukluğu yan etkisi görülmemiştir.

Manwani ve ark. (174) OİH hastalarında prednizolon verilme süresinin büyümeye olan etkisini değerlendirmiştir. Çalışmadaki tüm hastaların tedaviye başlama zamanında VA, boy ve VKİ z skorları normal aralıkta olduğu bildirilmiştir. Prednizolon verilme süresi ile boy z skoru değişimi ve prednizolon verilme süresi ile VA z skoru değişimi arasında ise negatif ilişki saptanmışken prednizolon verilme

süresi ile VKİ z skoru değişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmadaki hastaların nihai VA, boy, VKİ z skorları normal aralıkta saptanmış olup uzun vadeli büyümeyi olumsuz etkilemediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tanı anında hastaların dördünde (%4,9) VA z skoru $<-2SD$, beşinde (%6,1) boy z skoru $<-2SD$, dördünde (%4,9) VKİ z skoru $<-2SD$ olup prednizolon verilme süresi ile VA, boy, VKİ z skoru ölçümlerinin tanı ile son kontroldeki değişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Literatürdekine benzer olarak hastalarda prednizolon verilme süresi ile boy z skoru değişimi arasında negatif yönlü ilişki bulunmuştur. Prednizolon verilme süresi ile VKİ SD değişimi arasında ise pozitif yönlü ilişki bulunmuştur. OİH hastalarının son kontroldeki VA, boy ve VKİ z skoru ile tanı anındaki VA, boy ve VKİ z skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Jimenez-Rivera ve ark. (18)'nin çalışmasında son kontrolde hastaların %66'sında, Dumortier ve ark. (175)'nin çalışmasında son kontrolde hastaların %78'inde prednizolon tedavisi kesilmiştir. Bizim çalışmamızda son kontrolde hastaların %51,3'ünde prednizolon tedavisi kesilmiş ve hastaların %33,7'sindeki prednizolon dozu, idame doz olan 5 mg/gün olarak azaltılmıştır. Bazı hastalarda ise inflamatuvar bağırsak hastalığı ve SLE gibi otoimmün hastalıklar için prednizolon tedavisinin devam edilmesi gerekmiştir. Çalışmamızda sadece prednizolon veya prednizolon ile azatioprin kombine tedavisi ile başlanan hasta grupları arasında son kontrolde prednizolonun kesilmesi ile ilişki bulunamamıştır.

Manns ve ark. (7)'nin erişkin OİH hastalarında yaptığı çalışmada azatioprin kullanan hastaların %6'sında şiddetli lökopeni veya trombositopeni, %5'inde mide bulantısı, kusma, eklem ağrıları, ateş, deri döküntüsü veya pankreatit yan etkileri bildirilmiştir. Gregorio ve ark. (5)'nin çalışmasında azatioprin verilen birer hastada pansitopeni, nötropeni ve trombositopeni saptandığı için tedavi kesilmiştir. Bizim çalışmamızda ise birer hastada lökopeni, pansitopeni ve ilaca bağlı döküntü saptandığı için azatioprin kesilmiştir. ÜK için azatioprin tedavisi kullanan erişkin ve çocuk hastalarda azatioprinden sonra görülen nadir bir yan etki olan posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu bildirilmiştir. Bu yan etki ilaçların direk toksik etkisi ile oluşan endotel hasarının ve kapiller kaçığın ödeme neden olması ile ilişkilendirilmiştir (176, 177). Bizim çalışmamızda da bir hastada azatioprin

tedavisinden sonra posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu yan etkisi gelişmiş ve hastanın tedavisi kesilmiştir.

OİH gibi nadir görülen hastalıkların uzun vadeli prognozunu takip etmek zordur. Uzun vadeli prognozu belirlemek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için OİH tedavisi için önemli belirteçler olan serum transaminaz ve IgG seviyelerini kullanabileceğimizi düşündük. Bu nedenle Choi ve ark. (178)'nın erişkinlerde yaptığı çalışmadaki gibi transaminaz değerinin normal aralığa gelmesini “biyokimyasal”, transaminaz ve IgG seviyesinin normal aralığa gelmesini “tam biyokimyasal remisyon” olarak gruplandırdık. Çocuklarda yapılan çalışmalardaki remisyon kavramının karışıklığını çözmek ve hastalarda sadece transaminaz seviyesinin değil IgG seviyesinin de normal aralığa gelme durumunu da değerlendirmek istedik. Transaminaz ve IgG seviyelerinin normal, otoantikorların negatifleşmesi veya belirgin düşük titrede olması ile birlikte karaciğerdeki inflamasyonun histolojik olarak düzelmesini ise literatürden farklı olarak “tam klinik remisyon” olarak adlandırdık. Remisyon durumuna göre gruplandırılan hastaların tanı anındaki laboratuvar bulgularına bakıldığında Choi ve ark. (178)'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da tanı anındaki IgG düzeyi beklenildiği gibi tam biyokimyasal remisyona giren hastalarda, biyokimyasal remisyona giren hastalara göre anlamlı derece düşük saptanmıştır. Choi ve ark. (178)'nın çalışmasında tam biyokimyasal remisyona giren hastalara göre, biyokimyasal remisyona giren hastaların albümin seviyesi anlamlı derecede düşük ve trombosit düzeyi anlamlı derecede olmasa da düşük olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise anlamlı derecede olmasa da tam biyokimyasal remisyona giren hastalara göre, biyokimyasal remisyona giren hastaların albümin, trombosit düzeyi düşük ve INR düzeyi yüksek saptanmıştır.

Biyokimyasal remisyona giren hastaların tam biyokimyasal remisyona girememesinin ve tam biyokimyasal remisyona giren hastaların tam klinik remisyona girememesinin nedenleri açısından hastalara verilen tedavi rejimlerine baktığımızda çalışmamızda tedavi şekli ile remisyon durumu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Sadece biyokimyasal remisyona giren hastaların hepsi prednizolon ve azatioprin tedavisi almışken sadece tam biyokimyasal remisyona giren beş hastanın ise (%11,3) sadece prednizolon tedavisi aldığı görülmüştür. Bu durum hastalarda tedaviye verilen cevapta tedavi rejiminin yanı sıra başka faktörlerin de

(hastalığın klinik prezentasyonu, tipi, şiddeti gibi) etkili olabileceğini düşündürmüştür. Sadece prednizolon tedavisi alan hastaların ikisi (%20), prednizolon tedavisinden sonra azatioprin tedavisi başlanan hastaların sekizi (%13,4) tam klinik remisyona girmişken, prednizolon ile eş zamanlı azatioprin tedavisi başlanan hastaların hiçbiri tam klinik remisyona girmemiştir. Sadece prednizolon tedavisi alan ve tam klinik remisyona giren iki hasta HAV enfeksiyonu sonrasında seronegatif ve Tip 1 OİH tanılarını alan hastalardır. Bu durum hastaların özelliklerine göre tedavinin planlanabileceğini ve sadece prednizolon tedavisi ile de hastaların remisyona girebileceğini göstermektedir.

Gregorio ve ark. (5)'nin çalışmasındaki hastaların % 11,5'i remisyona girerek tedavileri kesilmiş olup bu hastaların hepsi Tip 1 OİH hastaları olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Tip 2 OİH hastalarında tedavi kesilmesinde başarılı olamadıkları bildirilmiş olmasına rağmen Dumortier ve ark. (175)'nin çalışmasında tedavisi kesilen hastaların ikisinin (%50) Tip 1 OİH, ikisinin (%50) Tip 2 OİH olduğu gösterilmiştir. Bizim serimizde ise hastaların 10'u (%12,2) tam klinik remisyona girmiş olup tedavisi kesilen bu hastaların beşi (%50) Tip 1 OİH, ikisi (%20) Tip 2 OİH ve üçü (%30) seronegatif tip OİH'dir. Literatürde bildirilen çalışmalardan farklı olarak (5, 175) serimizde Tip 2 OİH ve seronegatif OİH hastalarının da tam klinik remisyona girdiğini gözlemledik.

Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetinin varlığı, tanı anındaki karaciğer biyopsisindeki ISHAK skoru ve OİH tanı skoru ile remisyon durumu arasında ilişkiyi inceledik. Başvuru şikayeti varlığı ile tam klinik remisyon durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen başvuru şikayeti olmayan hastaların tam biyokimyasal remisyona girme oranı, başvuru şikayeti olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Avrupa'da erişkin OİH hastalarının tedavi kesilmesi öncesi, tedavi başarısızlığı veya ayırıcı tanıları dışlamak için yapılan takip biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada, tam biyokimyasal remisyona giren hastaların takip biyopsisinde fibroziste gerileme veya yokluk görülmüşken biyokimyasal remisyona giren hastaların %50'sinde fibroziste ilerleme görülmüştür. Bu durum tam biyokimyasal remisyonun histolojik aktivite göstergesi olabileceğini ve takipte kullanılması gereken bir değerlendirme parametresi olduğunu düşündürmüştür. Biz

de çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki karaciğer biyopsisindeki fibrozis derecesi ile son kontrolündeki remisyon durumu arasında ilişkiyi inceledik. ISHAK skoru ile tam klinik remisyon arasında anlamlı ilişki saptanamamış olup tam klinik remisyonu giren bazı hastaların tanı anındaki ISHAK skoruna ulaşamamasının bu duruma etki edebileceği düşünülmüştür. ISHAK skoru 0-1 olan hastaların ise tam biyokimyasal remisyon oranı (%81,8), diğer hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun tanı anındaki ISHAK skorunun tam biyokimyasal remisyonunda etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Serimizde biyokimyasal remisyonu giren hastaların OİH tanı skoru ($\text{Ort} \pm \text{SS} = 15,28 \pm 2,87$), biyokimyasal remisyonu girmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Tam biyokimyasal remisyonu giren hastaların OİH tanı skoru ise ($\text{Ort} \pm \text{SS} = 14,93 \pm 2,65$), girmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu biyokimyasal değerler, antikorlar, ailede otoimmünite varlığı, viral seroloji, ilaç kullanımı, karaciğer histopatolojik bulgularından oluşan pozitif veya negatif puan verilerek hesaplanan OİH tanı skorunun tanı anında hastanın prognozunu belirlemek için kullanılabilecek bir parametre olabileceğini düşündürmüş olup bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Gregorio ve ark. (5)'nin çalışmasındaki akut karaciğer yetmezliği ile tanı konulan hastalardan Tip 2 OİH olan beş hasta remisyonu girememişken, Tip 1 OİH hastasının biyokimyasal remisyonu girdiği bildirilmiştir. Bizim serimizde sadece bir Tip 1 OİH hastası akut karaciğer yetmezliği ile tanı almıştır ve hasta immünsupresif tedavi ile tam biyokimyasal remisyonu girmiştir. Akut viral hepatite benzer klinik tablo ile tanı konulan hastalarda biyokimyasal remisyon görülme oranı, diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek (%62,5) ve rastlantısal tanı konulan hastalarımızda, diğer hastalara göre tam biyokimyasal remisyon oranı anlamlı olarak daha yüksek (%84,6) saptanmıştır. Başvuru şikayeti olmayan veya rastlantısal tanı konulan hastaların tam biyokimyasal remisyonu girme oranının yüksek olması, birbirlerini destekleyen bulgular olup bu hastalarda seyrin daha iyi olduğunu göstermektedir. Kilo kaybı, tekrarlayan sarılık veya yorgunluk şikayetleri ile tanı konulan sinsi başlangıçlı olan hastalarımızın tam klinik remisyonu girme oranı, diğer hastalara göre daha düşük (%33,3) bulunmuştur. Sinsi bulguları olan hastaların ortalama tanı alma süresinin uzun olmasının hastalığın ilerlemiş olarak tanı almasına

ve tam klinik remisyon oranının düşük bulunmasına neden olabilir. Çalışmamızdaki bu veriler göz önüne alındığında tanı anında hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olmak için hastaların şikayetleri, klinik prezentasyonları, karaciğer biyopsi sonuçları ve OİH tanı skoru ile hastaların remisyon durumları arasındaki ilişkinin ileri çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Transaminaz seviyesi OİH hastalığının aktivasyonunu gösterebilen bir laboratuvar bulgusudur. İmmüsupresif tedavi başladıktan kısa bir süre sonra transaminaz seviyesinde düşüş beklenmektedir. Gregorio ve ark. (5)'nin çalışmasındaki hastaların %84'ünün AST seviyesi, prednizolon tedavisi başladıktan bir hafta ile yedi yıl sonra (ortalama yedi ay) normal seviyeye gelmişken bizim çalışmamızda da benzer oranda hastaların %85'inde transaminaz seviyesi bir ay ile yedi yıl arasında (ortalama 7,01 ay) normal seviyeye gelmiştir. Yapılan çalışmalarda Tip 1 OİH hastalarının %72-96'sının, Tip 2 OİH hastalarının %65-80'inin transaminaz seviyesinin immüsupresif tedavi ile normal aralığa geldiği bildirilmiştir (5, 67, 156). Serimizde ise literatüre benzer olarak Tip 1 OİH hastalarının %71,2'si, Tip 2 OİH hastalarının %84,2'si biyokimyasal remisyona girmiştir. İmmüsupresif tedaviye cevap olarak pozitif titreli ANA, ASMA ve LKM-1 antikorlarının daha düşük titrede olması veya negatifleşmesi, OİH takibi açısından yararlı belirteçlerdir (3). Gregorio ve ark. (5)'nin çalışmasındaki hastaların AST seviyesi normalleştikten sonra (ortalama 30 aylık takipte) Tip 1 OİH hastalarının %45'inin, Tip 2 OİH hastalarının %38'inin antikorları negatifleşmiştir. Çalışmamızdaki hastaların %31,7'sinin antikoru ortalama $56,08 \pm 58,56$ ayda negatifleşmiştir.

Relaps, remisyon sağlandıktan sonra serum transaminaz düzeylerinin artması olarak tanımlanır. Gregorio ve ark. (5)'nin çalışmasındaki hastaların %25'inin tedavisi kesilmiş ve hastaların yedisinde (%13,4) tedavi kesildikten 1-15 ay (ortalama iki ay) sonra relaps görülmüştür. Bu hastaların üçü Tip 1 OİH hastaları, dördü Tip 2 OİH hastaları olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların dördünde (%4,9) tedavi kesildikten sonra relaps gözlenmiştir. Bu hastaların biri Tip 1 OİH, ikisi Tip 2 OİH tanıli hastalar olup immüsupresif tedavi kesildikten 4, 6, 12 ay sonra relaps olarak değerlendirilmiştir. Dördüncü hasta ise Tip 1 OİH tanısı ile takip edilmiş, tam klinik remisyona girdikten dört yıl sonra değerlendirilen transaminazdaki yükseklik ve MRCP'deki sklerozan kolanjit görünümü sebebiyle

relaps olarak değerlendirilmiştir. Literatürdeki ve çalışmamızdaki bu vakalar, tam klinik remisyon olarak değerlendirilen ve tedavisi kesilen OİH hastalarının relaps açısından uzun süre yakın takip edilmesinin önemli olduğunu göstermektedir.

Normal transaminaz seviyesine rağmen histolojik olarak minimal inflamatuvar değişiklikler olması, tedavi kesildikten sonra relaps olma ihtimalini yansıttığından tedaviyi kesmeye karar vermeden önce karaciğer biyopsisi tekrarlanmalıdır (69). Dehghani ve ark. (111)'nin çalışmasında hastaların %58,6'sı klinik ve biyokimyasal remisyona girmiş olarak değerlendirilmiş ve bu hastalara karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Biyopsisinde OİH'ye spesifik olmayan patolojik değişiklikler görülen hastaların (%74,5) tedavileri kesilmiş ancak biyopsisinde inflamasyon devam eden (%20,6) ve siroz görülen (%5,9) hastaların tedavileri kesilememiştir. Bizim çalışmamızda ise tanı için yapılan karaciğer biyopsisi dışında hastaların 31'ine (%37,8) tedavi kesimi öncesi değerlendirme için karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu biyopsilerin değerlendirilmesi sonucu dört hasta tam klinik remisyona girmiş olarak kabul edilmiştir. Tam klinik remisyon düşünülen ancak tedavi kesilmesi öncesi karaciğer biyopsisi yapılamayan altı hastanın tedavisi kesilmiş ve takiplerinde relaps gözlenmemiştir.

Tam klinik remisyon olarak değerlendirilmeyen hastaların takip biyopsileri incelendiğinde; tanıda ISHAK skoru 4-5 olan hastaların tanı sonrası yapılan ilk biyopsideki ISHAK skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Tanıdaki biyopsiden sonra yapılan ilk biyopsilerdeki modifiye HAI skorunun da, tanıdaki skora göre istatistiksel anlamlı olarak azalmış olması, hastaların inflamasyonundaki azalma olarak değerlendirilmiş ve hastaların tam klinik remisyona girmemiş olmalarına rağmen tedavi sonucunda hastalığın iyiye gittiğini düşündürmüştür.

Kronik hasta veya organ nakli yapılmış hasta gibi uzun süreli tedavi gereken hastalarda tedaviye uyumsuzluk önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Kerkar ve ark. (115) OİH hastalarının tedaviye uyumunu elektronik izleme cihazı ve ilaçların kandaki düzeyi ile takip etmiştir. Bir yılın sonunda elektronik cihazla saptanan uyumun optimal uyumun %28-94'ü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların kontrollerine düzenli gelmeme ve/veya ilaçlarını düzenli kullanmamasına göre tedavi uyumsuzluğu değerlendirilmiş olup hastaların %22'sinde tedavi

uyumsuzluğu saptanmıştır. Tanı anında hastalarımızın 11'inde (%13,4) siroz saptanmış olup son kontrolde yaşayan hastaların 19'unda (%23,7) siroz görülmüştür. Sonradan siroz gelişen sekiz hastadan beşinin kontrollerine düzenli gelmediği ve/veya ilaçlarını düzenli kullanmadığı fark edilmiştir. Siroz gelişmesinde tedavi uyumsuzluğunun önemli bir etkisi olduğu düşünülmüştür.

Karaciğer nakli, akut karaciğer yetmezliğiyle başvuran hastalar ile son dönem karaciğer hastalığı gelişen veya tıbbi tedaviye cevap vermeyen hastalarda ve hepatoselüler karsinomada endikedir (7). Vergani ve ark. (69)'nın çalışmasında OİH tanılı çocukların yaklaşık %10-20'sinde karaciğer nakli gerektiği bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda hastaların sadece % 3,7'sine karaciğer nakli planlanmıştır. Özefagogastroduodenoskopide varisi olan iki siroz hastasına ve splenomegali, portal hipertansiyonu olan bir siroz hastasına karaciğer nakli yapılması planlanmış olup hastalar nakil merkezine yönlendirilmiştir.

OİH immünsupresif tedaviye iyi yanıt veren ve tedavi düzgün uygulandığında mortalite oranı düşük olan bir immünolojik hastalıktır. Literatürde çocuklarda mortalite oranı %6-11 (5, 68, 156) arasında bildirilmiş olup bizim çalışmamızda mortalite oranı %2,4 olarak saptanmıştır. Tip 2 OİH tanılı bir hasta immün yetmezlik ve multiorgan yetmezliğine bağlı, Tip 1 OİH tanılı bir hasta tedavi uyumsuzluğu sonucunda gelişen siroz ve hepatik ensefalopatiye bağlı eksitus olmuştur.

Otoimmün hepatit- sklerozan kolanjit örtüşmesi ile bir overlap sendromu olan OSK hastalığı, intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarının kronik inflamasyonu ve periduktüler fibrozisi ile karakterizedir. OSK hastalığı histolojik ve radyolojik olarak hem otoimmün hepatit hem de sklerozan kolanjit bulgularını gösterir (1). Yapılan çalışmalarda OSK hastalarının %54,5-57,1'inin kız olduğu bildirilmiştir (144, 179). Bizim çalışmamızda OSK hastalarının beşi (%71,4) kız olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda ortalama tanı yaşı 10,7-14 yaş arasında bildirilmiş olup (75, 143, 144, 179) serimizde ortanca tanı yaşı 12 yaş olarak bulunmuştur. Çalışmamızda OSK hastalarının başvuru sırasında literatüre benzer şekilde halsizlik, iştahsızlık, kusma, karın ağrısı ve kaşıntı şikayetleri mevcuttu (75, 143, 179). Yapılan çalışmalarda OSK hastalarının hepsinde ANA ve/veya ASMA antikorları pozitif saptanmış (5, 75) olup bizim çalışmamızda da hastaların beşinde ANA pozitifliği, ikisinde ASMA pozitifliği saptanmıştır. OSK hastalarımızın üçü

sadece MRCP bulguları, dördü sadece karaciğer histopatolojik bulguları ile tanı almıştır. Bu durum OSK tanısı için hem karaciğer biyopsisi hem MRCP ile değerlendirmenin gerekli olduğunu düşündürmektedir. İki hastamızın ilk başvuru sırasında, beş hastamızın ise takiplerinde OSK tanısı alması, OİH hastalarının OSK açısından yakın takip edilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklara bakacak olursak çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışmaydı. Hastaların HLA'ları çalışılmadığı için OİH tanı skoruna puan olarak eklenemedi. Bazı hastaların HAI ve ISHAK skorlarına ve steroid yan etkilerine ulaşmada kısıtlılık yaşandı. Steroid yan etkisi olan osteopeni/osteoporozun değerlendirilmesi için hastalara rutin kemik mineral dansite değerlendirilmesi yapılamadığı için bazı hastalarda olabilecek bu yan etkinin gözden kaçırılabilceği düşünüldü. Tanı alma süresi başka merkeze başvurusundan hastanemizde tanı konulana kadar geçen süre alındığı için bu sürenin uzun olması, üçüncü basamak hastaneye ulaşımın gecikmesi ile ilişkilendirildi. Takiplerde sirozu olan hasta sayısının artması tedavi uyumsuzluğu ile ilişkilendirilmişti. Hastaların tedavi uyumu ile önlemler alınmasını ve tedavi uyumu açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünüldü. OİH tanısı olan her hastaya MRCP yapılmamıştı, bazı hastalar sonradan OSK tanısı aldı. Hastalar değerlendirilirken her hastaya MRCP yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varıldı.

Türkiye’de tek merkezli pediatrik çalışmaları arasında en fazla hasta sayısına sahip çalışma olması çalışmamızın güçlü yanıydı. Mortalite oranının ve karaciğer nakil oranının düşük olması, hastalığın ilerlemeden durdurulduğunu göstermektedir. Çalışmamız retrospektif olmasına rağmen hasta dosyasından ve hastane veri tabanından hastalarla ilgili birçok veriye ulaşabildiğimiz için bulguları doğru olarak değerlendirebildiğimizi düşünüyoruz. Hastaların başvuru bulguları ve remisyon durumlarını detaylı inceleyerek hastaların tanı bulguları ile prognozu hakkında bilgi sahibi olmayı hedefledik. Literatürdeki remisyon tanımındaki karışıklığı ortadan kaldırmak için biyokimyasal, tam biyokimyasal ve tam klinik remisyon tanımlarını kullandık. Tam klinik remisyona girmeyen hastaların karaciğer biyopsisinde inflamatuvar aktivitenin tamamen kaybolmasa da azalması hastaların düzgün tedavi edildiğini göstermektedir. Bulgularımızın OİH hastalarını daha iyi sonuçlarla

karakterize etmeyi amaçlayan gelecekteki ileriye dönük araştırmalar için bir temel oluşturacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, OİH pediatri yaş grubunda nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkış kliniği değişkendir. Karaciğer enzimleri yüksek olan ve spesifik olmayan klinik bulguları olan çocuklarda, siroza ilerlemeyi önlemek için OİH her zaman ayırıcı tanıda yer almalıdır. Hastaların rastlantısal olarak tanı alabileceği unutulmamalıdır. OİH'nin kesin tanısı klinik, laboratuvar bulguları ve histopatolojiye dayanır. İmmünsupresif tedavi ile hastalık aktivasyonu durdurabilir ancak tedavi kesilmesi için hastalığın takibi önemlidir. Sağ kalım oranı yüksek olan hastalığın tedavisi uzun seyirlidir. Sadece prednizolon veya prednizolon ve azatioprin tedavileri OİH'de çoğunlukla etkili olmasına rağmen tanıda gecikme siroz ile sonuçlanabilmektedir. Türkiye'de tanı ve tedavide gecikme, çocukluk çağı OİH'nin sonucunu olumsuz etkilemektedir. Hastalığın cinsiyetler arası dağılımı, tipleri, klinik özellikleri ve tedaviye yanıtları hakkında bilgilendirici veriler elde etmek için ulusal veri tabanlarının oluşturulması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı tarafından 1 Ocak 1994- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında OİH tanısı ile takip edilmiş 82 hasta çalışmaya dahil edildi.
2. Hastaların 47'si (%57,3) kız, 35'i (%42,7) erkek olup kız/erkek oranı:1,34'tür.
3. Hastaların 52'sinde (%63,4) Tip 1 OİH, 19'unda (%23,2) Tip 2 OİH ve 11'inde (%13,4) seronegatif OİH saptanmıştır. Tip 1 OİH hastaların %61,5'i kız, Tip 2 OİH hastaların %52,6'sı kız, seronegatif hastaların %45,4'ü kız olarak bulunmuştur.
4. Hastaların tanı yaşları 2-18 yaş arasında değişmektedir. Kız hastaların ortalama tanı yaşı $9,43 \pm 3,79$ yıl, erkek hastaların ortalama tanı yaşı $9,89 \pm 4,49$ yıl olup tüm hastaların ortalama tanı yaşı $9,76 \pm 4,16$ yıldır.
5. Tip 1 OİH hastalarının ortalama tanı yaşı $9,69 \pm 3,75$ yıl, Tip 2 OİH hastalarının ortalama tanı yaşı $9,05 \pm 4,88$ yıl ve seronegatif OİH hastalarının ortalama tanı yaşı $10,17 \pm 4,42$ yıldır.
6. Hastaların hastaneye ilk başvurusu ile tanı alması arasında geçen süre ortanca 2 ay olup Tip 1 OİH hastaları ortanca 2,02 ayda tanı alırken, Tip 2 OİH hastaları ortanca 1,94 ayda, seronegatif OİH hastaları ortanca 4,01 ayda tanı almıştır.
7. Hastaların 24'ünde (%29,3) eşlik eden başka bir otoimmün hastalık saptanmıştır. En sık eşlik eden otoimmün hastalıklar sırasıyla 10 hastada (%12,2) SLE, dört hastada (%4,9) otoimmün tiroidit, üç hastada (%3,7) çölyak hastalığıdır.
8. Hastaların 34'ünde (%41,4) eşlik eden başka bir sistemik hastalık saptanmıştır.
9. 30 hastanın (%36,6) aile üyelerinde otoimmün hastalık saptanmış olup ailede en sık görülen otoimmün hastalıklar sırasıyla otoimmün tiroidit (%24,4), Tip 1 Diyabetes Mellitus (%7,3) ve Behçet hastalığı'dır (%6,1).
10. Başvuru esnasında en sık görülen şikayetler; sarılık (%43,9), halsizlik (%39) ve karın ağrısı (%35,4) olarak saptanmıştır.

11. Hastalığın ortaya çıkış şekline bakıldığında hastaların 32'sine (%39,1) akut viral hepatite benzer, 26'sına (%31,7) rastlantısal, 12'sine (%14,6) sinsi başlangıç ve 11'ine (%13,4) siroz kliniği ile tanı konulmuştur. Bir hasta da (%1,2) akut karaciğer yetmezliği kliniği ile hastaneye başvurup tanı almıştır.
12. Tip 1 OİH hastalarında ve seronegatif OİH hastalarında akut viral hepatite benzer klinik tablo en fazla saptanan klinik prezentasyon iken Tip 2 OİH hastalarında akut viral hepatite benzer klinik ve rastlantısal tanı en fazla görülen klinik prezentasyonlar olarak saptanmıştır. OİH tipleri ile hastalığın klinik prezentasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tip 1 OİH hastalarının %11,5'inde ve Tip 2 OİH hastalarının %15,8'inde siroz saptanmıştır.
13. Tanı anında 76 hastanın ALT ve AST değerleri yüksek saptanmıştır. Bir hasta ALT değeri normal, AST değeri hafif yüksek olarak siroz ile başvurmuştur. AST değeri normal aralıkta olup ALT değerleri yüksek olan beş hastadan birinde siroz mevcuttu. Siroz ile tanı konulan hastaların tanı anında transaminaz seviyesinin normal olabileceği unutulmamalıdır.
14. Tanı anında hastaların 51'inde (%64,6) yaşa göre bakılan IgG'de yükseklik varken, 27'sinde (%34,2) IgG düzeyi normaldi.
15. OİH tipleri ile laboratuvar verileri arasındaki ilişki incelendiğinde Tip 1 OİH'de C4 seviyesi Tip 2 OİH'ye göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu durumun tanı anında C4 düşüklüğü saptanan hastalardan dördünün SLE ve Tip 1 OİH olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.
16. Tanı anında siroz olan hastaların, siroz olmayan hastalara göre ortalama hemoglobin değeri ($10,85\pm 2,55$), trombosit değeri ($112,73\pm 71,30$), albümin değeri ($3,53\pm 0,21$), ALT değeri ($295,64\pm 313,28$) anlamlı olarak daha düşük ve INR değeri anlamlı olarak daha yüksek ($1,70\pm 0,53$) saptanmıştır ($p<0,05$).
17. Tip 1 OİH hastalarının 46'sında (%88,5) ANA pozitifliği, 13'ünde (%25) ASMA pozitifliği, dokuzunda (%17,3) ANA ve ASMA pozitifliği; Tip 2 OİH hastalarının 16'sında (%84,2) anti-LKM-1 pozitifliği, dördünde (%21) anti-LC-1 pozitifliği, birinde (%5,3) anti-LKM-1 ve anti-LC-1 pozitifliği saptanmıştır.

18. Anti-SLA çalışmamızda 27 hastada bakılmış ancak hiçbirinde pozitif saptanmamıştır. p ANCA, Tip 1 OİH hastalarının %28,8'inde, Tip 2 OİH hastalarının %10,5'inde saptanmıştır. İki hasta Tip 1 OİH, bir hasta Tip 2 OİH ve iki hasta seronegatif tip OİH olmak üzere toplam beş hastada AMA pozitifliği saptanmış olup bu hastaların hiçbirisi OSK tanısını almamıştır.
19. Abdomen US'de hastaların 24'ünde (%29,3) karaciğer parankiminde heterojenite ve konturlarında düzensizlik bulguları, 23'ünde (%28) hepatosplenomegali ve 13'ünde (%15,8) hepatomegali mevcuttu. Hastaların 23'ünde (%28) abdomen US normal olarak yorumlanmıştır.
20. Karaciğer histopatolojik bulgularından lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu hastaların 77'sinde (%95,1), *interface* hepatit 76'sında (%92,7), köprüleşme nekrozu 55'inde (%67,9) ve rozet formasyonu 23'ünde (%28,4) saptanmıştır. OİH tipleri ile karaciğer histopatolojik bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
21. Karaciğer biyopsisinde görülen fibrozis bulgusu sadece üç hastada görülmemiş olup ISHAK skoruna göre 30 hastanın (%47,7) biyopsisinde hafif fibrozis, 30 hastanın (%47,7) biyopsisinde orta-ileri fibrozis saptanmıştır. Tanı anında sirozu olan 11 hastanın sadece dokuzunda ISHAK skoruna bakılmış ve orta-ileri fibrozis sekiz hastada, hafif fibrozis bir hastada saptanmıştır.
22. Hastaların 42'si (%51,9) kesin OİH, 40'ı (%48,1) olası OİH olarak tanı almıştır. Seronegatif tip OİH'de, OİH tanı kriterlerinden biri olan antikor titresini maddesinden puan alamamasına rağmen iki hasta (%18,2) kesin OİH grubuna dahil olmuştur.
23. Beş hastada HAV enfeksiyonu sonrasında OİH saptanmıştır. Bu hastalardan üçü Tip 1 OİH, biri seronegatif tip OİH ve biri OSK tanılarını almışlardır. HAV enfeksiyonu sonrası OİH gelişen beş hastadan ikisinin sadece prednizolon tedavisi ile takip edilebilmesi ve üçünün tam klinik remisyona girmesi, HAV enfeksiyonu sonrasında görülen OİH'nin daha iyi seyirli olabileceğini düşündürmüştür.
24. Tüm hastalara 2 mg/kg/gün dozundan maksimum 60 mg olacak şekilde başlangıç tedavisi olarak prednizolon tedavisi verilmiştir. 10 hastaya (%12,2)

- sadece prednizolon tedavisi, 12 hastaya (%14,6) prednizolonla eş zamanlı azatioprin tedavisi, 60 hastaya (%73,2) prednizolon tedavisinden sonra azatioprin tedavisi verilmiştir. Prednizolon ve azatioprin tedavisi verilen dört hastaya (%4,9) MMF tedavisi de verilmesi gerekmiştir.
25. Prednizolon ve azatioprin tedavisi alan 14 hastada transaminaz seviyesinde artış olması sebebiyle steroid indüksiyon tedavisi yapmak gerekmiştir.
26. Tedavi sonunda 61 hasta biyokimyasal remisyona girmiş olup bu hastaların 37'si (%60,6) Tip 1 OİH, 16'sı (%26,2) Tip 2 OİH ve sekizi (%13,2) seronegatif OİH'dir.
27. 54 hasta tam biyokimyasal remisyona girmiş olup bu hastaların 31'i (%57,4) Tip 1 OİH, 15'i (%27,8) Tip 2 OİH ve sekizi (%14,8) seronegatif OİH'dir.
28. Tam klinik remisyona giren ve tedavisi kesilen 10 hastanın beşi (%50) Tip 1 OİH, ikisi (%20) Tip 2 OİH ve üçü (%30) seronegatif OİH'dir.
29. Başvuru şikayeti olmayan hastalarda tam biyokimyasal remisyon (%93,8) görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
30. Akut viral hepatite benzer klinik tablo ile tanı konulan hastalarda biyokimyasal remisyon görülme oranı, diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek (%62,5) ve rastlantısal tanı konulan hastalarda, diğer hastalara göre tam biyokimyasal remisyon oranı anlamlı olarak daha yüksek (%84,6) saptanmıştır. Sinsi başlangıç ile tanı konulan hastalarda tam klinik remisyona girme oranı anlamlı olarak daha düşük (%33,3) bulunmuştur ($p<0,05$).
31. Biyokimyasal remisyona giren hastaların OİH tanı skoru ($\text{Ort}\pm\text{SS}=15,28\pm2,87$), biyokimyasal remisyona girmeyen hastalara göre daha düşük; tam biyokimyasal remisyona giren hastaların OİH tanı skoru ise ($\text{Ort}\pm\text{SS}=14,93\pm2,65$), tam biyokimyasal remisyona girmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur.
32. Prednizolon tedavisi başladıktan sonra 70 hastanın transaminaz seviyesi en erken 1 ayda, en geç 84 ayda ve ortalama $7,01\pm11,21$ ayda normal seviyeye gelmiş olup, 71 hastanın otoantikörlerin ilk kez negatif olma zamanı ortalama $56,08\pm58,56$ aydır.
33. Sadece prednizolon tedavisi alan 10 hastanın ikisi (%20) ve prednizolon tedavisinin doz azaltılması sonrası azatioprin tedavisi başlanan gruptaki

hastaların sekizi (%13,3) tam klinik remisyona girmiştir. Hastalara uygulanan tedavi şekli ile tedavi sonucu ve remisyon arasındaki anlamlı ilişki saptanmamıştır.

34. Son kontrolde hastaların %51,3'ünde prednizolon tedavisi kesilmiş ve hastaların %33,7'sindeki prednizolon dozu, idame doz olan 5 mg/gün olarak azaltılmıştır. Tam klinik remisyona giren 10 hastanın (%12,2) tedavileri kesilmiştir.
35. Azatiopürin tedavisi başlanan 72 hastadan sekiz hastanın tam klinik remisyona girmesi sonucu, dördünde yan etki görülmesi sonucu azatiopürin tedavisi kesilmiştir.
36. Tedavi yan etkileri olarak bir hastada steroid ilişkili Diyabetes Mellitus ve bir hastada osteoporoz saptanmıştır. Azatioprin yan etkisi olarak bir hastada lökopeni, bir hastada pansitopeni, bir hastada posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES), bir hastada ilaca bağlı döküntü görülmesi sebebiyle azatioprin tedavisi kesilmiştir.
37. Prednizolon verilme süresi ile boy z skoru değişimi arasında negatif yönlü ilişki bulunmuşken prednizolon verilme süresi ile VKİ z skoru değişimi arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur. Prednizolon verilme süresi ile VA z skoru değişimi arasında ilişki bulunamamıştır.
38. Hastaların dördünde (%4,9) tedavi kesildikten sonra relaps gözlenmiştir. Bu hastaların biri Tip 1 OİH, ikisi Tip 2 OİH tanılı hastalardır. Diğer hasta ise Tip 1 OİH tanısı ile takip edilmiş, tam klinik remisyona girdikten dört yıl sonra OSK tanısı almıştır.
39. Tam klinik remisyon olarak değerlendirilmeyen hastalardan tanıda ISHAK skoru 4-5 olan hastaların takip biyopsilerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Tam klinik remisyon olarak değerlendirilmeyen hastaların Takip biyopsisindeki modifiye HAI skorunda da, tanıdaki skora göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.
40. Tanı anında 11 hastada siroz saptanmış olup son kontrolde 8 hasta daha siroz olarak değerlendirilmiştir. Son kontrolde siroz olan 19 hastadan beşine özefagogastroduodenoskopi yapılmış, üç hastada portal gastropati ve özefagus varisleri saptanmıştır.

41. Üç siroz hastasına karaciğer nakli yapılması planlanmış olup hastalar nakil merkezine yönlendirilmiştir.
42. Hastaların %22'sinde tedavi uyumsuzluğu saptanmıştır. Sonradan siroz gelişen sekiz hastadan beşinde de tedavi uyumsuzluğu görülmüştür.
43. Tip 2 OİH tanılı bir hasta immün yetmezlik ve multiorgan yetmezliğine bağlı, Tip 1 OİH tanılı bir hasta tedavi uyumsuzluğu sonucunda gelişen siroz ve hepatik ensefalopatiye bağlı eksitus olmuştur. Mortalite oranı %2,4 olarak bulunmuştur.
44. Yedi hastaya OSK tanısı konulmuştur. Üç hasta sadece MRCP bulguları, dört hasta sadece karaciğer histopatolojik bulguları ile OSK tanısı almıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(2):345-60.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):1-21.
3. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Journal of hepatology*. 2004;41(4):677-83.
4. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, Mulder CJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology*. 2015;66(3):351-62.
5. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. 1997;25(3):541-7.
6. Wong GW, Heneghan MA. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis. *Digestive diseases*. 2015;33(Suppl. 2):25-35.
7. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213.
8. Chai PF, Lee WS, Brown RM, McPartland JL, Foster K, McKiernan PJ, et al. Childhood autoimmune liver disease: indications and outcome of liver transplantation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(3):295-302.
9. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2011;25(6):653-64.
10. Waldenstrom J. Blutproteine und nahrungseiweiss. *Deutsche Zeitschrift fur Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten*. 1950;15:113-9.
11. DC C. Lupoid hepatitis. *Lancet*. 1956;271:1323-6.
12. Joske R, King W. The "LE-Cell" Phenomenon in Active Chronic Viral Hepatitis. *Lancet*. 1955:477-80.
13. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(21):3292.
14. Alvarez F, Berg P, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 1999;31(5):929-38.
15. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clinical medicine*. 2007;7(2):119.

16. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *Journal of hepatology*. 2014;60(3):612-7.
17. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013;58(4):1392-400.
18. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1237-e48.
19. Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A, Umemura T, Tanaka E, Morita S, et al. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan. *Hepatology Research*. 2016;46(9):878-83.
20. Donaldson P. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut*. 2004;53(4):599-608.
21. Donaldson PT, editor *Genetics in autoimmune hepatitis. Seminars in liver disease*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
22. Strettell M, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja A, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1997;112(6):2028-35.
23. Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunological reviews*. 2000;174:250-9.
24. Duarte-Rey C, Pardo AL, Rodríguez-Velosa Y, Mantilla RD, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: a meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2009;8(4):325-31.
25. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cançado EL, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(7):1906-13.
26. Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2006;45(6):844-50.
27. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PS, Krawitt E, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *Journal of autoimmunity*. 2018;95:133-43.
28. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;31(1):49-53.
29. De Boer YS, van Gerven NM, Zwiers A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology*. 2014;147(2):443-52. e5.
30. Assis DN, Takahashi H, Leng L, Zeniya M, Boyer JL, Bucala R. A macrophage migration inhibitory factor polymorphism is associated with autoimmune hepatitis severity in US and Japanese patients. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61:3506-12.
31. Agarwal K, Czaja AJ, Donaldson P. A functional Fas promoter polymorphism is associated with a severe phenotype in type 1 autoimmune hepatitis characterized by early development of cirrhosis. *Tissue Antigens*. 2007;69(3):227-35.

32. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006;43(S1):S54-S62.
33. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(21):3306.
34. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *Journal of autoimmunity*. 2010;34(1):7-14.
35. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nature reviews immunology*. 2008;8(7):523-32.
36. Asseman C, Von Herrath M. About CD4pos CD25pos regulatory cells. *Autoimmunity Reviews*. 2002;1(4):190-7.
37. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(7):490-500.
38. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4+ CD25+ regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *Journal of hepatology*. 2004;41(1):31-7.
39. Longhi MS, Ma Y, Mitry RR, Bogdanos DP, Heneghan M, Cheeseman P, et al. Effect of CD4+ CD25+ regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*. 2005;25(1):63-71.
40. Liberal R, Grant CR, Holder BS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology*. 2012;56(2):677-86.
41. Wu H, Tang S, Zhou M, Xue J, Yu Z, Zhu J. Tim-3 suppresses autoimmune hepatitis via the p38/MKP-1 pathway in Th17 cells. *FEBS Open bio*. 2021;11(5):1406-16.
42. Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(6):389-400.
43. La Cava A, Van Kaer L. CD4+ CD25+ Tregs and NKT cells: regulators regulating regulators. *Trends in immunology*. 2006;27(7):322-7.
44. Ferri S, Longhi MS, De Molo C, Lalanne C, Muratori P, Granito A, et al. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;52(3):999-1007.
45. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2007;102(5):1005-12.
46. Wen L, Ma Y, Bogdanos DP, Wong F, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pediatric autoimmune liver diseases the molecular basis of humoral and cellular immunity. *Current Molecular Medicine*. 2001;1(3):379-89.
47. Longhi MS, Mitry RR, Samyn M, Scalori A, Hussain MJ, Quaglia A, et al. Vigorous activation of monocytes in juvenile autoimmune liver disease escapes the control of regulatory T-cells. *Hepatology*. 2009;50(1):130-42.
48. Senaldi G, Portmann B, Mowat AP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Immunohistochemical features of the portal tract mononuclear cell infiltrate in chronic aggressive hepatitis. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(12):1447-53.
49. Senaldi G, Lobo-Yeo A, Mowat A, Mieli-Vergani G, Vergani D. Class I and class II major histocompatibility complex antigens on hepatocytes: importance of the

method of detection and expression in histologically normal and diseased livers. *Journal of clinical pathology*. 1991;44(2):107-14.

50. Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, Han X, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PloS one*. 2011;6(4):e18909.

51. Salazar-Fontana L-I, Sanz E, Mérida I, Zea A, Sanchez-Atrio A, Villa L, et al. Cell surface CD28 levels define four CD4⁺ T cell subsets: abnormal expression in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*. 2001;99(2):253-65.

52. Hebbar M, Jeannin P, Magistrelli G, Hatron P, Hachulla E, Devulder B, et al. Detection of circulating soluble CD28 in patients with systemic lupus erythematosus, primary Sjögren's syndrome and systemic sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2004;136(2):388-92.

53. Lin R, Zhou L, Zhang J, Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(5):5153.

54. Vento S, Garofano T, Dolci L, Di Perri G, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *The Lancet*. 1991;337(8751):1183-7.

55. Fainboim L, Cañero Velasco MC, Marcos CY, Ciocca M, Roy A, Theiler G, et al. Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB1* 1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2001;33(6):1512-7.

56. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver*. 2001;21(4):225-32.

57. Gregorio G, Choudhuri K, Ma Y, Pensati P, Iorio R, Grant P, et al. Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. *Clinical & Experimental Immunology*. 2003;133(3):404-13.

58. Lenzi M, Bellentani S, Saccoccio G, Muratori P, Masutti F, Muratori L, et al. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut*. 1999;45(3):435-41.

59. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, et al. Cytochrome P4502D6193–212: a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *The Journal of Immunology*. 2003;170(3):1481-9.

60. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World journal of hepatology*. 2014;6(4):160.

61. Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Cassani F, Lenzi M, Muratori L. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(12):1281-7.

62. Maggiore G, Nastasio S, Sciveres M. Juvenile autoimmune hepatitis: Spectrum of the disease. *World journal of hepatology*. 2014;6(7):464.

63. Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA, Blankenhorn E, Brinley F, Collier E, et al. A gender gap in autoimmunity: Task force on gender, multiple sclerosis and autoimmunity. *Science*. 1999;283(5406):1277-8.

64. Tanriverdi F, Silveira L, MacColl G, Bouloux P. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *The Journal of endocrinology*. 2003;176(3):293-304.
65. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(8):2051-7.
66. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2008;48(1):140-7.
67. Lee WS, Lum SH, Lim CB, Chong SY, Khoh KM, Ng RT, et al. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatology international*. 2015;9:292-302.
68. Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2001;16(11):1297-302.
69. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang M-H, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;49(2):158-64.
70. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodriguez Y. Autoimmune hepatitis in children: progression of 20 cases in northern Mexico. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2014;79(4):238-43.
71. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2008;43(10):1232-40.
72. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(10):1245-54.
73. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):575-83.
74. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 1992;14(2-3):325-31.
75. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-53.
76. Ordonez F, Lacaille F, Canioni D, Talbotec C, Fournet J-C, Cerf-Bensusan N, et al. Pediatric ulcerative colitis associated with autoimmune diseases: a distinct form of inflammatory bowel disease? *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(10):1809-17.
77. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, Zamani F, Khalilipour E, Khatibian M, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(9):620-3.
78. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;56(6):671-4.

79. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of autoimmunity*. 2005;24(1):79-84.
80. Van Thiel DH, Finkel R, Friedlander L, Gavaler JS, Wright HI, Gordon R. The association of IgA deficiency but not IgG or IgM deficiency with a reduced patient and graft survival following liver transplantation. *Transplantation*. 1992;54(2):269-73.
81. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(26):1829-36.
82. Danielsson Borssén Å, Almer S, Prytz H, Wallerstedt S, Friis-Liby I-L, Bergquist A, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancer in patients with autoimmune hepatitis—a long-term follow-up study in 634 Swedish patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015;50(2):217-23.
83. Maeda C, Tamano M, Murohisa T, Yamagishi T, Hashimoto T, Kojima K, et al. Hepatocellular carcinoma associated with noncirrhotic autoimmune hepatitis. *Clinical journal of gastroenterology*. 2010;3:111-5.
84. Pathak S, Kamat D. Autoimmune hepatitis in children. *Pediatric annals*. 2018;47(2):e81-e6.
85. Muratori P, Granito A, Quarneri C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *Journal of hepatology*. 2009;50(6):1210-8.
86. Zachou K, Muratori P, Koukoulis G, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. autoimmune hepatitis—current management and challenges. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(8):887-913.
87. Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology*. 2001;120(1):239-49.
88. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D, editors. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Seminars in liver disease*; 2009: © Thieme Medical Publishers.
89. Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity*. 2002;35(8):515-9.
90. Muratori L, Parola M, Ripalti A, Robino G, Muratori P, Bellomo G, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane. *Gut*. 2000;46(4):553-61.
91. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Manotti P, Lenzi M, Cassani F, et al. Detection of anti-liver cytosol antibody type 1 (anti-LC1) by immunodiffusion, counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting: comparison of different techniques. *Journal of immunological methods*. 1995;187(2):259-64.
92. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G, et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 1994;21(2):199-203.
93. Bogdanos D-P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Non-organ-specific autoantibodies in hepatitis C virus infection: do they matter? : The University of Chicago Press; 2005. p. 508-10.

94. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 2002;35(3):658-64.
95. Ma Y, Okamoto M, Thomas M, Bogdanos D, Lopes A, Portmann B. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 2002; 35: 658–64. 2002.
96. Ma Y, Gaken J, McFarlane B, Foss Y, Farzaneh F, McFarlane I, et al. Alcohol dehydrogenase: a target of humoral autoimmune response in liver disease. *Gastroenterology*. 1997;112(2):483-92.
97. McFarlane B, McSorley C, Vergani D, McFarlane I, Williams R. Serum autoantibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor protein (hepatic lectin) in acute and chronic liver disorders. *Journal of hepatology*. 1986;3(2):196-205.
98. Jensen DM, McFarlane IG, Portmann BS, Eddleston A, Williams R. Detection of antibodies directed against a liver-specific membrane lipoprotein in patients with acute and chronic active hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 1978;299(1):1-7.
99. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1997;25(5):1105-7.
100. Terjung B, Worman H, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clinical & Experimental Immunology*. 2001;126(1):37-46.
101. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis—update 2015. *Journal of hepatology*. 2015;62(1):S100-S11.
102. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso A-M, Nastasio S, Johanet C, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: spectrum of disorders. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(7):785-91.
103. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Digestive diseases*. 2015;33(Suppl. 2):53-64.
104. Kumari N, Kathuria R, Srivastav A, Krishnani N, Poddar U, Yachha SK. Significance of histopathological features in differentiating autoimmune liver disease from nonautoimmune chronic liver disease in children. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(3):333-7.
105. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, Cazzagon N, Grillo F, Bacciorri F, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica*. 2021;113(3):185.
106. Miao Q, Bian Z, Tang R, Zhang H, Wang Q, Huang S, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2015;48:226-35.
107. Tucker SM, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Hyaline droplets in Kupffer cells. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015;39(6):772-8.
108. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(1):54-66.
109. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.

110. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011;8(6):320-9.
111. Dehghani S-M, Haghighat M, Imanieh M-H, Honar N, Negarestani A-M, Malekpour A, et al. Autoimmune hepatitis in children: experiences in a tertiary center. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2013;23(3):302.
112. Faddan NHA, Abdel-Baky L, Aly SA, Hebat-allah GR. Clinico-laboratory study on children with auto-immune hepatitis in Upper Egypt. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2011;12(4):178-83.
113. Ferreira AR, Roquete MLV, Toppa NH, de Castro LPF, Fagundes EDT, Penna FJ. Effect of treatment of hepatic histopathology in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;46(1):65-70.
114. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011;12(4):607-13.
115. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;43(5):629-34.
116. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Journal of autoimmunity*. 2016;75:6-19.
117. Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, Wyllie R, Alkhouri N, Worley S, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;57(4):444-50.
118. Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A–Steroids. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2012;6(5):603-15.
119. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults—a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2013;46:7-16.
120. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, Krawitt EL, Lohse AW, Manns MP, et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(1):207-15.
121. Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: Part B–nonsteroids. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2012;6(5):617-35.
122. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert opinion on drug safety*. 2008;7(3):319-33.
123. Mohammad S. Budesonide as first-line therapy for non-cirrhotic autoimmune hepatitis in children: a decision analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016;51(6):753-62.
124. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1198-206.
125. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *Journal of hepatology*. 2009;51(1):156-60.
126. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(1):6-15.

127. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, Casswall TH, Beijer E, Németh A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatrica*. 2012;101(9):993-9.
128. D'Agostino D, Costaguta A, Álvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics*. 2013;132(2):e526-30.
129. Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, Li Y, Huang Y-S, Walker D, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(6):1252-8. e1.
130. Rajanayagam J, Lewindon PJ. Infliximab as rescue therapy in paediatric autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2013;59(4):908-9.
131. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2013;58(3):529-34.
132. Mostamand S, Schroeder S, Schenkein J, Miloh T. Infliximab-associated immunomediated hepatitis in children with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;63(1):94-7.
133. Rodrigues S, Lopes S, Magro F, Cardoso H, e Vale AMH, Marques M, et al. Autoimmune hepatitis and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a single center report of 8 cases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(24):7584.
134. Aksoy B, Çağan Appak Y, Baran M. Autoimmune Hepatitis in Children. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. 2021;31(1):1-8.
135. Kurowski J, Melin-Aldana H, Bass L, Alonso EM, Ekong UD. Sirolimus as rescue therapy in pediatric autoimmune hepatitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(1):e4-e6.
136. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(5):1085-9.
137. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;32(4):693-700.
138. González-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2001;7(4):302-10.
139. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma MM, Bain VG, Tandon P, editors. RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS AFTER LIVER TRANSPLANTATION. *HEPATOLOGY*; 2008: JOHN WILEY & SONS INC 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA.
140. Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, Rudnick DA, Ng VL, Rosenthal P, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in children with acute liver failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(2):210.
141. Deneau M, Book LS, Guthery SL, Jensen MK. Outcome after discontinuation of immunosuppression in children with autoimmune hepatitis: a population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(4):714-9. e2.
142. Kemme S, Mack CL. Pediatric Autoimmune Liver Diseases: Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Pediatric Clinics*. 2021;68(6):1293-307.

143. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal and pediatric pathology*. 2014;33(4):202-9.
144. Rodrigues AT, Liu PM, Fagundes ED, Queiroz TC, Barbosa PdSH, Silva SL, et al. Clinical characteristics and prognosis in children and adolescents with autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;63(1):76-81.
145. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 2000;31(6):1231-8.
146. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30(5):1121-7.
147. Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, Alonso EM. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(2):131-6.
148. Kerkar N, Yanni G. 'De novo' and 'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2016;66:17-24.
149. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *The Lancet*. 1998;351(9100):409-13.
150. Edmunds C, Ekong UD. Autoimmune liver disease post-liver transplantation: a summary and proposed areas for future research. *Transplantation*. 2016;100(3):515.
151. Andries S, Casamayou L, Sempoux C, Burlet M, Reding R, Otte JB, et al. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation*. 2001;72(2):267-72.
152. Liberal R, Longhi MS, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(4):346-53.
153. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of hepatology*. 2007;47(4):598-607.
154. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-9.
155. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for normality and measures of skewness and kurtosis: Their place in research reporting. *Educational and psychological measurement*. 1990;50(4):717-29.
156. Porta G, Carvalho Ed, Santos JL, Gama J, Borges CV, Seixas RB, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *Jornal de pediatria*. 2019;95:419-27.
157. Güleç SG, Urgancı N, Demirel E, Erdem E, Polat TB. Evaluation of patients with autoimmune hepatitis: eleven years of experience. *Turk Arch Ped*. 2012;47:29-34.
158. Karakoyun M, Ecevit CO, Kilicoglu E, Aydogdu S, Yagci RV, Ozgenc F. Autoimmune hepatitis and long-term disease course in children in Turkey, a single-center experience. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;28(8):927-30.

159. Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A, Lohse AW. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(35):12662.
160. Iqbal U, Chaudhary A, Karim MA, Siddiqui MA, Anwar H, Merrell N. Association of autoimmune hepatitis and celiac disease: role of gluten-free diet in reversing liver dysfunction. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2017;5(2):2324709617705679.
161. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology*. 2007;46(5):1650-8.
162. Rahal AK, El-Hawari M, Page S, Kallail KJ. Severe Aplastic Anemia and Seronegative Autoimmune Hepatitis: A Concurrence or Consequence? *Blood*. 2014;124(21):5153.
163. Anicic MN, Bakos M, Petrovic Gluscic A, Coric M, Vukovic J. Successful Treatment of Acute Hepatitis-Associated Aplastic Anemia in a Young Boy: a case report. *JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH*. 2023;45(4):417-9.
164. Huppertz H-I, Triechel U, Gassel AM, Jeschke R, zum Büschenfelde K-HM. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *Journal of hepatology*. 1995;23(2):204-8.
165. Grünhage F, Spengler U, Fischer H, Sauerbruch T. Autoimmune hepatitis—sequel of a relapsing hepatitis A in a 75-year-old woman. *Digestion*. 2005;70(3):187-91.
166. Skoog S, Rivard R, Batts K, Smith C. Autoimmune hepatitis preceded by acute hepatitis A infection. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2002;97(6):1568-9.
167. Tanaka H, Tujioka H, Ueda H, Hamagami H, Kida Y, Ichinose M. Autoimmune hepatitis triggered by acute hepatitis A. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005;11(38):6069.
168. Hussain TS, Aniruddha G, Mahendra W, Umar Q, Rahul S, Shreyas D. Autoimmune Hepatitis Triggered By Hepatitis A Viral Infection.
169. Özen H, Koçak N, Saltik IN, Yüce A, Gürakan F. Autoimmune hepatitis. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2001;68:725-8.
170. Gregorio GV, Portmann B, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G. A 12-year-old girl with antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 1997;27(4):751-4.
171. Bailloud R, Bertin D, Roquelaure B, Roman C, Ballot E, Johanet C, et al. Anti-mitochondrial-2 antibodies (anti-PDC-E2): A marker for autoimmune hepatitis of children? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36(4):e57-e9.
172. Valour F, Durupt S, Khenifer S, Durieu I. Diagnostic value of anti-gp210 antibodies in primary biliary cirrhosis: a case-based review. *Case Reports*. 2013;2013:bcr2013009803.
173. Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(4):417-21. e2.
174. Manwani K, Mieli-Vergani G, Mancell S, Dhawan A, Hadzic N, Samyn M. Long-Term Growth in Children and Young People with Autoimmune Liver Disease

Treated with Daily Steroids. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022;75(3):252-6.

175. Dumortier J, Arita CT, Rivet C, LeGall C, Bouvier R, Fabien N, et al. Long-term treatment reduction and steroids withdrawal in children with autoimmune hepatitis: a single centre experience on 55 children. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009;21(12):1413-8.

176. Ogawa R, Oikawa T, Shijo T, Kanno S, Shibuya S, Mochizuki H. Case of posterior reversible encephalopathy syndrome due to azathioprine. *Rinsho Shinkeigaku= Clinical Neurology*. 2015;55(12):936-9.

177. Vernia F, Di Ruscio M, Massella A, Variola A, Montanari R, Bocus P. Posterior reversible encephalopathy syndrome after azathioprine administration in severe ulcerative colitis. *ACG Case Reports Journal*. 2021;8(1).

178. Choi J, Choi GH, Lee D, Shim JH, Lim YS, Lee HC, et al. Long-term clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis according to treatment response in Asian country. *Liver international*. 2019;39(5):985-94.

179. Smolka V, Karaskova E, Tkachyk O, Aiglova K, Ehrmann J, Michalkova K, et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2016;15(4):412-8.

8. EKLER

EK-1. Otoimmün hepatit hastaları için veri toplama formu

Hasta numarası	
Cinsiyet	
Doğum tarihi (Gün/Ay/Yıl)	
Hastaneye başvurduğu tarih (Gün/Ay/Yıl)	
Tanı aldığı tarih (Gün/Ay/Yıl)	
Otoimmün hepatit tipi	
Eşlik eden başka otoimmün hastalık varlığı	
Sistemik hastalıklar	
İnflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı	
Primer biliyer siroz-primer sklerozan kolanjit varlığı	
Ailede otoimmün hastalık varlığı	
Antropometrik ölçümler (VA, VA z skoru, boy, boy z skoru, VKİ, VKİ z skoru)	
Başvuru şikayeti	
İlaç kullanımı	
Hastalığın ortaya çıkış şekli (rastlantısal, akut viral hepatite benzer, siroz, akut karaciğer yetmezliği, sinsi başlangıç)	
Başvurusundaki laboratuvar sonuçları	Tam kan sayımı Karaciğer fonksiyon testleri
Serum IgA-G-M düzeyi	
TORCH –EBV-Hepatit serolojisi	
Serum seruplazmin, 24 saatlik idrarda bakır atılımı	
Alfa-1 antitripsin eksikliği	
Otoantikor sonuçları	ANA ASMA Anti-LKM-1

	Anti-LC-1 AMA Anti SLA Anti-GP210 P-ANCA
C3-C4 serum düzeyi	
Başvuru anında hepatosplenomegali varlığı	
Başvuru anında vitiligo, ürtiker ,alopesi areata varlığı	
Kayser fleischer halka muayenesi	
Abdominal ultrasonografi	
Tanı anındaki karaciğer patoloji sonucu	<i>Interface</i> hepatit Lenfoplazmositik infiltrasyon Rozet formasyonu Köprüleşme nekrozu Emperipolezis Biliyer değişiklik Kupfer hücrelerinde hyalin damlacığı varlığı IgG4 boyanması ISHAK skoru Modifiye HAI skoru
Tanı otoimmün skoru	
Tedavi başlangıcı-dozları	Steroid başlama zamanı Azatiopürin başlanma zamanı
Son kontrolde hastanın hastalık durumu	Tedaviye devam edilmesi Remisyon Relaps Siroz HCC Karaciğer nakli Eksitus olması
Son kontrolde hastanın yaşı	
Son kontrolde antropometrik ölçümler (VA, VA z skoru, boy, boy z skoru, VKİ, VKİ z skoru)	
Son kontrolde laboratuvar sonuçları (karaciğer fonksiyon testleri)	

Son kontrolde Serum IgA-G-M düzeyi	
Son kontrolde Otoantikör sonuçları	ANA ASMA LKM LC-1 AMA Anti SLA P-ANCA
Son kontrolde hepatosplenomegali varlığı	
Son kontrolde Abdominal ultrasonografi	
Son kontrolde alfa fetoprotein düzeyi	
Özefagogastroduodenoskopi yapılma durumu	
MRCP yapılma durumu	
Alternatif immünsupresif ilaç kullanımı	
İlaç yan etkileri	
Tedaviye uyum	
Remisyon durumu varsa hastanın yaşı	
Transaminaz seviyesinin ilk kez normalleşme zamanı	
Transaminaz seviyesinin tamamen normalleşme zamanı	
IgG düzeyinin ilk kez normalleşme zamanı	
IgG düzeyinin tamamen normalleşme zamanı	
Otoantikörlerin ilk kez negatifleşme zamanı	
Otoantikörlerin tamamen negatifleşme zamanı	
Remisyon durumu varsa karaciğer patoloji sonucu	<i>Interface</i> hepatit Lenfoplazmositik infiltrasyon Rozet formasyonu Köprüleşme nekrozu Emperipolezis Biliyer değişiklik Kupfer hücrelerinde hyalin damlacığı varlığı IgG4 boyanması ISHAK skoru Modifiye HAI skoru

Tedavi kesimi açısından başka yapılan karaciğer biyopsisi varsa patoloji sonucu	<i>Interface</i> hepatit Lenfoplazmositik infiltrasyon Rozet formasyonu Köprüleşme nekrozu Emperipolezis Biliyer değişiklik Kupfer hücrelerinde hyalin damlacığı varlığı IgG4 boyanması ISHAK skoru Modifiye HAI skoru
Biyokimyasal remisyon durumu	
Tam biyokimyasal remisyon durumu	
Tam klinik remisyon durumu	

EK 2. Etik Kurul

Tarih: 29/03/2023 13:36
 Sayı: E-16969557-030.01.04-
 00002760842



00002760842



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
21.03.2023	2023/05	2023/05-12
Araştırma Numarası : GO 23/226		Değerlendirme Tarihi : 21.03.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hülya DEMİR'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Eda Dölek GÜVENKAYA'nın uzmanlık tezi olan, GO 23/226 kayıt numaralı **"Çocukluk Çağındaki Otoimmün Hepatit Hastalığının Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Bulgularının Değerlendirilmesi"** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 1990 – 01 Ocak 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 22 Mart 2023 – 22 Ekim 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTİK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi