



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RETROSPEKTİF OLARAK OTOİMMÜN HEPATİT
OLGULARINDA CK7 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMASININ
AYIRICI TANIDAKİ YERİ**

Dr. Mine ÖZŞEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

RETROSPEKTİF OLARAK OTOİMMÜN HEPATİT
OLGULARINDA CK7 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMASININ
AYIRICI TANIDAKİ YERİ

Dr. Mine ÖZŞEN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şaduman BALABAN ADIM

BURSA – 2018

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	iii
İngilizce Özet	v
Kısaltmalar	vii
Giriş	1
1.Genel Özellikler.....	1
2.Karaciğerin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	2
2.1.Embriyoloji.....	2
2.2.Genel Anatomik Özellikleri.....	2
2.3.Kan Dolaşımı.....	3
2.4.Lenfatik Dolaşım.....	3
2.5.İnervasyon.....	3
2.6.Histoloji.....	4
3.Otoimmün Hepatit.....	6
3.1.Epidemiyoloji ve İnsidans.....	6
3.2.Etiyopatogenez.....	6
3.3.Genetik Faktörler	7
3.4.Otoantikolar.....	8
3.5.İmmün Regülasyonda Bozulma ve Karaciğer Hasarlanma Mekanizması.....	11
3.6.Otoimmün Hepatit Alt Tipleri.....	14
3.7.Klinik Prezantasyon.....	17
3.8.Laboratuar Bulguları.....	18
3.9.Radyolojik Bulgular.....	19
3.10.Patolojik Özellikler.....	19
3.10.1.Makroskopi.....	19
3.10.2.Mikroskopi.....	19
3.11.Otoimmün Hepatit Tanısı ve Puanlama Sistemi.....	23
3.12.Varyant Sendromlar ve Ayırıcı Tanı.....	25
4.Sitokeratin 7.....	28

Gereç ve Yöntem	29
5.Olguların Seçimi ve Biyopsi Raporlarının Değerlendirilmesi.	29
6.İmmünohistokimyasal Yöntem.....	30
6.1.İmmünohistokimyasal Boyama.....	30
6.2.İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi	31
6.3.İstatistiksel Değerlendirme.....	31
Bulgular	33
7.Olgular.....	33
8.İmmünohistokimyasal Bulgular.....	36
8.1.OİH, HepB, HepC ve PBS Olgularının CK7 İmmünreaktivitesi Açısından Karşılaştırılması.....	36
8.2.Yaş ve CK7 İmmünreaktivitesinin Karşılaştırılması.....	38
8.3.Cinsiyet ve CK7 İmmünreaktivitesinin Karşılaştırılması.....	38
8.4.İnterfaz Aktivitesi ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	38
8.5.Fibrozis ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	40
8.6. ANA Otoantikor Düzeyleri ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	41
8.7.AMA Otoantikor Düzeyleri ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	42
8.8.Serum İmmünglobülin Düzeyleri ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	43
Tartışma ve Sonuç	49
Kaynaklar	55
Teşekkür	62
Özgeçmiş	63

ÖZET

Otoimmün hepatit (OİH), nadir görülen ve tedavi edilmediği takdirde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Sitokeratin 7 (CK7) immünohistokimyasal boyaması intrahepatik biliyer sistemin çeşitli bileşenlerini tanımlamada yardımcı bir yöntem iken, hepatositlerde CK7 ekspresyonu gözlenmez.

Literatürde morfolojik ve immünofenotipik olarak safra duktus epiteli ile hepatosit arasında özelliklere sahip duktuler hepatosit ya da progenitör kök hücre olarak ifade edilen bir grup hücrenin CK7 ile pozitif boyandığını belirten yayınlar mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı OİH tanılı olgularda CK7 immünohistokimyasal boyaması ile progenitör hücre hiperplazisi ya da duktuler hepatosit olarak da adlandırılan periportal hücresel değişiklikleri ortaya koymak ve kronik hepatit olgularında progenitör hücre hiperplazisinin ayırıcı tanı için anlamını, OİH'lerde tanı için objektif bir kriter olup olamayacağını araştırmaktır.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2017 yılları arasında OİH, kronik hepatit B (HepB), kronik hepatit C (HepC) ve primer biliyer siroz (PBS) tanısı almış 219 olgu incelendi.

CK7 immünreaktivitesi açısından OİH olguları HepB, HepC ve PBS olguları ile karşılaştırıldığında, OİH grubunda HepB ve HepC grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik ($p < 0,005$) saptanırken PBS grubu ile arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda CK7 immünreaktivitesinin OİH olgularını kronik viral hepatitlerden ayırmada klinikopatolojik değerlendirmeye ek yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceği ortaya konulmuştur. Ancak kronik viral hepatit tanılı olgularımızda da CK7 immünreaktif hepatositlerin yaygın olarak saptanması ve PBS tanılı olgularla OİH tanılı olgularımız arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememesi sebebiyle, CK7

immünreaktivitesinin OİH için tanısal histopatolojik kriterler içerisine alınmasının uygun olmadığı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: CK7, duktuler hepatosit, otoimmün hepatit, progenitör kök hücre



ABSTRACT

A RETROSPECTIVE STUDY OF CK7 IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare chronic inflammatory disease that can cause significant morbidity and mortality if it is not treated.

Cytokeratin 7 (CK7) immunohistochemical staining is an auxiliary method in identifying the various components of the intrahepatic biliary system and no CK7 expression is observed in hepatocytes.

There are publications in the literature stating that a group of cells, expressed as ductal hepatocytes or progenitor stem cells with morphological and immunophenotypic features between biliary duct epithelium and hepatocyte, are positively stained with CK7.

The aim of this study was to present the periportal cellular changes called progenitor cell hyperplasia in CK7 immunohistochemical staining in patients with AIH and to investigate the meaning of differential diagnosis of progenitor cell hyperplasia in chronic hepatitis cases and whether it can be an objective criterion for diagnosis of AIH.

In our study, 219 patients who were diagnosed with AIH, chronic hepatitis B (HepB), chronic hepatitis C (HepC) and primary biliary cirrhosis (PBS) were studied at the Department of Pathology, Uludag University Medical Faculty, Bursa, Turkey between 2005-2017.

In comparison with HepB, HepC and PBS cases, CK7 immunoreactivity in AIH was found to be statistically significantly higher ($p < 0,005$) than HepB and HepC cases, however it was found that there was no significant difference between AIH and PBS cases.

In conclusion, our study demonstrated that CK7 immunoreactivity could be used as an additional auxiliary method in distinguishing AIH cases

from chronic viral hepatitis. Nevertheless, we concluded that it was not appropriate to place CK7 immunoreactivity as a diagnostic histopathological criteria for AIH, due to the widespread detection of CK7 immunoreactive hepatocytes in chronic viral hepatitis and a statistically insignificant difference between PBS and AIH cases.

Keywords: CK7, ductular hepatocyte, autoimmune hepatitis, progenitor stem cell



KISALTMALAR

- OİH:** Otoimmün hepatit
HepB: Kronik hepatit B
HepC: Kronik hepatit C
Ig G: İmmünglobulin G
CK7: Sitokeratin 7
PAS: Periodik asit-Schiff
HLA: Human lökosit antijen
Ig: İmmünglobülin
TCR: T hücre reseptör
ANA: Antinükleer antikor
AMA: Anti düz kas antikor
anti-LKM: Anti-karaciğer/böbrek mikrozomal antikor
LC-1: Karaciğer sitozol antikorları
SLA: Solubl karaciğer antijeni
pANCA: Perinükleer nötrofil sitoplazmik antikor
ASGPR: Anti-asialoglikoprotein reseptörü antikor
DNA: Deoksiribonükleik asit
sn-RNPs: Küçük nükleer ribonükleoproteinler
ELISA: Enzimle ilişkili immünosorbent assay
Treg: Regülatuvar T hücreleri
nTregs: Doğal regülatuvar T hücreleri
iTregs: İndüklenmiş regülatuvar T hücreleri
IL: İnterlökin
TGF-β: Transforme edici büyüme faktör beta
CYP2D6: Sitokrom P4502D6
APC: Antijen sunan hücreler
Th: T helper
IFN-γ: İnterferon Gama
TNF-α: Tümör Nekrosis Faktör

MHC-1: Major histokompabilite kompleksi
PBS: Primer Biliyer Siroz
UDP: Üridin difosfat
UGT: Üridin difosfat glukuronosiltransferaz
DILI: İlaç kaynaklı karaciğer hasarı
HAV: Hepatit A virüsü
HBV: Hepatit B virüsü
HCV: Hepatit C virüsü
HDV: Hepatit D virüsü
HEV: Hepatit E virüsü
PSK: Primer sklerozan kolanjit
NAFLD: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
ALP: Alkalin fosfataz
GGT: Gamaglutamil transpeptidaz
Sitokeratin: CK
HE: Hematoksilen eosin

GİRİŞ

1. Genel Özellikler

Otoimmün hepatit (OİH), ilk kez 1951 yılında Jan Waldenström tarafından tanımlanmış, karaciğerin nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır [1]. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar hastalığın insidansını 100.000'de 1-2, prevalansını ise 100.000'de 11-17 olarak bildirirken tedavi edilmediği takdirde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olması sebebiyle tanı ve tedavisi klinikopatolojik olarak önem arz etmektedir [2].

OİH; biyokimyasal olarak artmış transaminaz değerleri, otoantikör varlığı, serolojik olarak immünglobulin G (Ig G) yüksekliği ve karaciğerde çeşitli histopatolojik bulguların varlığı ile karakterizedir [3]. Uluslararası otoimmün hepatit grup kriterlerine göre; interface hepatit, emperipolesis ve hepatic rozet formasyonu OİH için tipik olarak tanımlanan histopatolojik bulgular olmakla birlikte kronik viral hepatitlerden hemen hiç bir farkı olmayan bir histopatolojik tablo da oluşabilmektedir [4,5].

Popper ve ark.'ları [6] çeşitli karaciğer hastalıklarında marjinal zondaki biliyer epitelyal hücrelerinin görünümünü tanımlamak için "safra duktüler reaksiyonu" terimini kullanmışlardır. Safra duktuler reaksiyonu teriminin, genel olarak sirozun gelişiminden önce çeşitli karaciğer hastalıklarında sıklıkla görülen karaciğer zedelenmesine yanıtı temsil ettiği düşünülmektedir. Hepatositlerin biliyer metaplazisi ile ortaya çıktığına inanılan bu prolifer yapılar, hepatosit ve biliyer epitel hücresi özelliklerini paylaşan ve "duktuler hepatosit" olarak adlandırılan ara özelliklere sahip hücreler içermektedir. Yapılan çeşitli immünohistokimyasal çalışmalar, bu hücrelerin progenitör kök hücre popülasyonları ile benzerlik gösterdiğini ortaya koymaktadır ve çeşitli araştırmacılar bu hücrelerin otoimmün karaciğer hastalıkları, kronik biliyer hastalıklar ile kronik hepatit B'de de görülebileceğini bildirmektedir [7]. Bununla birlikte, kolestazın kronik viral hepatitlerde baskın

bir özellik olmaması bu hücrelerin yoğun olarak saptanmasının hepatitler ile kronik biliyer hastalıklar arasında ayırıcı tanıya katkı sağlayabileceği fikrini doğurmaktadır.

Çalışmamızda; interfaz aktivitesinin belirgin olduğu otoimmün hepatit tanılı olgularda sitokeratin 7 (CK7) immünohistokimyasal boyası ile duktuler hepatosit ya da progenitör (kök) hücre hiperplazisi olarak da adlandırılan periportal hücresel değişiklikleri ortaya koymak ve sık görülen kronik hepatit olgularında progenitör (kök) hücre hiperplazisinin ayırıcı tanı için anlamını, otoimmün hepatitlerde tanı için objektif bir kriter olup olamayacağını araştırmak amaçlanmıştır.

2. Karaciğer Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

2.1. Embriyoloji

Karaciğer embriyogenez sırasında ilk olarak gelişen organlardan biridir ve hızla en büyük organ haline gelir. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları 3-4. haftalarda ön barsağın kaudal kısmı olan diverticulum hepaticum'dan gelişmeye başlar. Bu divertikulum septum transversuma uzanarak, kaudal ve kranial olmak üzere iki parçaya ayrılır. Kranial parça hepatosit ve hepatik kordonlara diferansiye olurken, kaudal parça safra kesesi ve safra yollarına diferansiye olmaktadır. Karaciğer parankimi endoderm, stroması ise mezoderm kaynaklıdır ve karaciğerde safra yapımı fetal hayatın yaklaşık 10. haftasında başlar [8].

2.2. Genel Anatomik Özellikler

Karaciğer, yaklaşık 1.500 gr ağırlığı ile yetişkin vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturan vücudun en büyük bezidir. Abdominal kavitenin sağ üst ve kısmen de sol üst kadranda, diyafragmanın hemen altında, mide ve barsakların üzerinde yer alır [8].

Karaciğer anatomik olarak dört loba ayrılır. Bunlar lobus hepatis dexter, lobus hepatis sinister, lobus hepatis quadratus ve lobus hepatis caudatusdur. Bu loblardan lobus hepatis dexter; segmentum anterius ve segmentum posterius, lobus hepatis sinister ise segmentum mediale ve

segmentum laterale isimli iki segmente ayrılır. Lobus hepatis dexter ve sinister diyafragmatik yüzün ligamentum falciforme hepatis aracılığı ile ikiye bölünmesi ile oluşan karaciğer loblarıdır. Visseral yüzde lobus hepatis dexter ve sinister sulcus sagitalis aracılığı ile ayrılırken, bu yüzde porta hepatisin önünde kalan loba lobus quadratus, arkasında kalan loba lobus caudatus adı verilir. Karaciğer fonksiyonel olarak ise her biri kendi vasküler ve biliyer akımına sahip sekiz segmente ayrılmaktadır [8,9].

2.3. Kan Dolaşımı

Karaciğerin kanlanması arteria hepatica propria sağlar. Bu arter truncus coeliacusun bir dalı olan arteria hepatica communis'ten gelmektedir. Karaciğerden venöz kanı kalbe götüren venler ise vena hepatica dextra, sinistra ve media'dır. Bu venler sulcus vena cava'da vena cava inferiora açılır. Vena porta ise superior mezenterik ven ile splenik venin birleşmesi sonucu oluşan ve karın boşluğundaki bazı organlardan venöz kanı karaciğere getiren bir vendir.

Vesica biliaris ve extrahepatik safra kanallarının kanlanması arteria cystica'dan sağlanırken, venöz kanları vena portaya dökülür [10].

2.4. Lenfatik Dolaşım

Karaciğer kapsül ve stroması lenfatik yapılar açısından oldukça zengindir. Karaciğer lenfatik sistemi, lokalizasyonlarına göre üç kategoriye ayrılır: portal, sublobüler ve yüzeyel lenfatik damarlar [11].

Lenf damarlarının çoğu karaciğeri porta hepatisten terk ettikten sonra çölyak lenf nodülüne veya hepatik arter boyunca uzanarak hepatik lenf nodülüne drene olur. Diğer lenf damarları falciform ligament ve üst epigastrik damarlar boyunca uzanarak parasternal lenf nodüllerine, çıplak alandan posterior mediastinal lenf nodüllerine ve viseral yüzden sol gastrik lenf nodüllerine drene olmaktadır [8,11].

2.5. İnervasyon

Karaciğer, hem nervus vagustan hem de sempatik liflerden gelen parasempatik lifler tarafından inerve edilir, bu lifler T7-T10 arası spinal segmentlerden preganglionik bağlantılar alırlar [8].

Portal alanlardaki vasküler yapıların etrafında ve sinüzoidler boyunca parankimde sinir lifleri (çoğunlukla sempatik) bulunur. İntrasinüzoidal liflerden nörotransmitter salınımı hepatosit ve perisinüsoidal hücre fonksiyonu üzerinde etkilidir ancak transplante karaciğerin fonksiyonel olmasından da anlaşılacağı üzere bu etki minimaldir [10].

2.6. Histoloji

Karaciğerin histolojik yapısı incelendiğinde iki önemli yapı dikkati çekmektedir: hepatositler ve portal alanlar. Hepatositler; poligonal şekilli, ince granüler eozinofilik sitoplazmalı, santralde oval yuvarlak nükleus içeren bir veya birden fazla nükleollü olabilen hücrelerdir [5]. Karaciğerdeki hücrelerin %65'i, karaciğer hacminin %80'i hepatositler tarafından oluşturulur. Karaciğer lobülü içinde, tek hücre kalınlığında, lobülün periferinden merkezine doğru ışınal tarzda dizilerek hepatosit kordonlarını (Remark kordonları) oluşturan hepatositler, yetişkinlerde rejeneratif olaylarda veya 6 yaşından küçük çocuklarda iki hücre kalınlığında olabilmektedir. Hepatosit nükleuslarında pleomorfizm normalde beklenen bir bulgu olmamakla birlikte ilerleyen yaşla beraber görülebilir [12,13].

Sinüzoidler kesintili pencereci endotelyal hücre tabakasından oluşan kapiller damar yapılarıdır ve karaciğer hücre kordonları arasında yer alır. Hepatosit hücre kordonları ile sinüzoidler arasındaki boşluğa Disse mesafesi denilir. Disse mesafesi karaciğerde lenf sıvısının oluştuğu yerdir [14]. Portal aralıkta bulunan vena porta ve arteria hepatica'nın dalları, sinüzoidlere açılır. Sinüzoidler içerisindeki akım, kan akımının tersi yönünde yani klasik lobülün merkezinden periferine doğrudur ve vena sentralise açılır. Vena sentralisler birleşerek sublobuler venleri, onlarda birleşerek vena hepaticaları oluşturur ve vena hepaticalar vena cava inferiora açılır. Karaciğer sinüzoidleri ince retikülün lif ağı ile desteklenmektedir ve sinüzoidlerde endotel hücrelerinin yanı sıra Kupffer ve İto hücreleri de bulunmaktadır.

Kupffer hücreleri mononükleer fagositik sisteme dahil, monosit orijinli hücrelerdir. Karaciğerde hasar olduğunda Kupffer hücreleri büyüyüp, prolifer olur ve seroid pigment birikimi gösterir. D-PAS ile kuvvetli pozitif boyanan seroid pigmenti, hepatoselüler hasarın bir göstergesidir.

İto hücreleri ise mezenşimal orjinlidir ve sitoplazmalarında yağ içerirler. Fizyolojik şartlarda A vitamini metabolizmasında ve depolanmasında rol oynayan bu hücreler, bazı patolojik durumlarda bu özelliklerini kaybederek miyofibroblast karakterinde bir hücreye dönüşerek Disse aralığı içine Tip I , Tip III, Tip IV kollagen, fibronektin, laminin sentezler ve karaciğer fibrozisine neden olurlar [10,15].

Komşu iki hepatositin arasında bu iki hepatositin plazma membranlarından oluşan safra kanalikülleri yer alır. Safra, kanın tersi yönünde yani hepatosit kordonları boyunca klasik lobülün periferine doğru ilerler ve Hering kanallarına ulaşır. Epitelinin bir kısmı kolanjiosit bir kısmı hepatositten oluşan ve rutin kesitlerde saptanamayan Hering kanallarının boyları kısa olup portal aralıklardaki safra kanallarına açılırlar. Safra kanalları genişleyip büyüyerek sağ-sol duktus hepatikusları oluşturur ve karaciğeri terk ederler [16].

Portal alan, Tip 1 kollajenden oluşan bağ dokusu stroma içerisinde hepatik arter ve portal venin dalı, safra duktusu ile lenfatik kanaldan oluşur. Portal alan değişen derecelerde lenfosit ve mast hücresi içerebiliyorken, polimorf nüveli lökosit ve plazma hücresi içermemektedir. Hepatositler portal alanlar çevresinde dairesel dizilim gösterirler ancak portal alanlardan sınırlayıcı tabaka (limiting plate) olarak adlandırılan bir sınır ile ayrılırlar [10].

Karaciğerin bu morfolojik bölümlerinden başka, bir de fonksiyonel üniteleri vardır. Bu üniteler; klasik karaciğer lobülü, portal lobül ve hepatik asinüstür. Klasik karaciğer lobülü; poligonol veya hegzagonal şekilli, ortasında santral ven dalı (hepatik ven) ve köşelerinde genellikle toplam altı adet portal alan bulunan yapılardır. Portal lobül; birbirine komşu üç klasik lobülün vena sentralislerini köşe kabul eden üçgen şeklindeki yapıdır. Klasik lobül terimi karaciğerin endokrin fonksiyonunu, portal lobül terimi ise karaciğerin ekzokrin fonksiyonunu açıklamaya yardımcı tanımlardır. Hepatik asinus; elipsoid şekilli, komşu iki klasik lobül içinde aynı hepatik arter ve vena porta dalından beslenen hücre gruplarının oluşturduğu iki santral ven arasındaki yapı olarak kabul edilir. Kanlanma düzeylerine göre asiner yapı üç zona ayrılmaktadır. Zon 1 hücreleri damarlara en yakın hücrelerdir ve

periportal alanı temsil ederlerken, zon 3 hücreleri damarlara en uzak hücrelerdir ve santral ven çevresini temsil ederler [9].

3. Otoimmün Hepatit

3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

OİH, tüm dünyada ve bütün etnik gruplarda görülen nadir bir hastalıktır [17,18]. Literatürde otoimmün hepatitin prevalans ve insidansına yönelik çalışmalara rastlanılmakla birlikte, Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu Skorum Sistemi'nin kabul edilmesinden önceki çalışmalarda hastaların belirli kriterlere göre seçilmemiş olması sebebiyle hastalığın gerçek prevalans ve insidansı net olarak bilinmemektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden yıllık ortalama 1-2/100.000 insidans ve 11-17/100,000 prevalans değerleri bildirilmiştir [2]. Türkiye için bildirilen kesin bir prevalans değeri bulunmamaktadır ancak ülkemizde görülen kronik hepatitlerin %1,5-1,9'unun otoimmün hepatit olduğu saptanmıştır [19].

OİH, genç kadınlarda daha sık görülmekle birlikte herhangi bir yaşta her iki cinsiyette de görülebilen bir hastalıktır. Hastalığın kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 3,6 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu oran otoimmün hepatit tipleri arasında da farklılık göstermektedir. Kadın erkek oranı Tip 1 otoimmün hepatitlerde 4/1 iken, Tip 2 hepatitlerde 10/1'dir [20-23].

OİH insidansı çeşitli coğrafi bölgelerde farklılık göstermektedir. Viral hepatit prevalansı yüksek olan bölgelerdeki kronik hepatit olgularında OİH oranı nispeten düşüktür. Tip 2 OİH, güney Avrupa'da kuzey Avrupa, Amerika ve Japonya'ya göre daha sık görülür [24].

3.2. Etiyopatogenez

OİH etiyojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır ancak genetik faktörlerin, immün tolerans mekanizmalarındaki bozuklukların ve çevresel faktörlerin etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir. Bir çok etkenin bir araya gelmesi ile karaciğer yüzey antijenlerine karşı T-lenfosit aracılı bir otoimmün saldırının başladığı ve progresif nekroinflamatuvar ve fibrotik süreçlerden oluşan doku hasarının oluştuğu bilinmektedir [25].

Virüsler, aşılar, ilaçlar ve bitkiler başlıca etiyolojik tetikleyici ajanlardır. Hepatit A virüsü (HAV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Human Herpes Virüs 6 (HHV6), İnsan İmmün Yetmezlik virüsü (HIV), Kızamık virüsü, Ebstein Barr virüs (EBV) ve Sitomegalovirüs (CMV) otoimmün hepatit gelişiminde rol oynayan viral etkenlerdir. Ayrıca Hepatit A ve B virüsüne karşı yapıların aşılamanın da OİH gelişimine neden olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Viral ajanlarla meydana gelen otoimmün hasarın temelinde dış patojenlere yapısal olarak benzeyen bir otoantijene karşı başlatılan bağışıklık yanıtı yer almaktadır. Bu durum moleküler taklit olarak ifade edilmektedir [26,27].

Siyah kohosh, ma huang, dai-saiko-to ve melatonin OİH için potansiyel tetikleyici bitkisel ajanlardır [27].

OİH etiyolojisinde yer alan ilaçların başında; nitrofurantoin, metilfenidat, atomoxetine, propiltiyourasil, risperidon, rifampin, pirazinamid, beta interferon, minosiklin, metil-dopa, diklofenak, indometazin, imatinib, infliximab, adalimumab gibi ilaçlar gelmektedir. Bu ilaçlar veya metabolitlerinin immünolojik çapraz reaksiyona neden olarak OİH etiyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir [28].

3.3. Genetik Faktörler

OİH'e yatkınlığı belirleyen birçok genetik faktör saptanmıştır. Bu genetik faktörlerin hastalığın derecesi, klinik bulguların şiddeti, tedaviye yanıt ve prognoz üzerinde etkileri mevcuttur.

6 numaralı kromozomun kısa kolundaki insan major doku uygunluğu kompleksinde yer alan human lökosit antijen (HLA) gen bölgeleri başta olmak üzere immünglobülinleri (Ig) ve T hücre reseptör (TCR) moleküllerini kodlayan immünglobülin süper ailesi genleri otoimmün hepatit ile genetik birliktelikleri bulunan gen bölgeleridir. Bu gen bölgeleri T hücrelerine antijenik peptit sunumunda yer alarak adaptif immün cevabın başlatılmasında önem arz etmektedir [29-31].

Yapılan çalışmalarda DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*07, DRB3*0101 HLA genlerinin OİH için genetik yatkınlık oluşturduğu ve patogeneizde rol oynadığı saptanmıştır ancak OİH gelişiminde

coğrafi lokasyonlarında etkili olduğu bilinmektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarında HLA DRB1*0301 allotipi ve HLA DRB1*0401-DQA1*03-DQB1*0301 haplotipleri ile OİH Tip1 arasındaki ilişki artan sıklıkta görülmektedir. HLA DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 saptanması ise daha nadirdir. Güney Amerika'da HLA DRB1*1301 allotipi, Japonya'da ise HLA-DR4 serotipinin HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotipi daha yaygındır. İngiltere ve Brezilya'da, HLA-DR3 (DRB1*0301) ve HLA-DR7 (DRB1*0701) alellerinin varlığının OİH Tip 2'ye yatkınlık ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır [30,33,34].

HLA-DR3 subtipi (DRB3*0101) ile ilişkili OİH sıklıkla genç kadınlarda, erken başlangıçlı ve şiddetli olarak tespit edilirken, HLA-DR4 subtipi (DRB1*0401) ile ilişkili OİH daha geç başlangıçlıdır ve prognozu daha iyi seyreder [35].

3.4. Otoantikörler

OİH tanısı, hastalığa spesifik olmayan çeşitli serolojik, klinik ve histopatolojik özelliklerin bir arada değerlendirilmesi ile konulur. Otoantikörler hastalığın tanı ve sınıflamasında önemli bir role sahipken, hastalık etiopatogenezi, klinik ve histopatolojik şiddeti, immünosupresif tedaviye yanıt derecesi ile ilişkili olmadıkları belirtilmektedir [36].

OİH olgularında serum düzeyleri yükselen otoantikörlerin başında antinükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti-karaciğer/böbrek mikrozomal antikor (LKM), karaciğer sitozol antikorları (LC-1) ve anti-solubl karaciğer antijeni/karaciğer pankreas antikor (SLA/LP) gelmektedir (Tablo-1).

Antinükleer Antikor (ANA): Özellikle Tip-1 OİH başta olmak üzere OİH'de en sık gözlenen antikordur ancak diğer sistemik ve organ spesifik otoimmün hastalıklarda da serolojik marker olarak saptanabilmektedir. Hasarlı karaciğer, böbrek ve mide dokusunda immünfloresan yöntemle nükleer boyanma şeklinde gösterilebilir. Boyanma paterni, homojen veya kaba/ince noktalanma şeklinde olabilir. Karaciğerde homojen paternde boyanma yapmaktadır [37].

Çoğunlukla, ASMA antikör pozitifliği ile birliktelik göstermekle birlikte anti-LKM, LC1 ve SLA antikörleri ile de beraber bulunabilir. En yaygın hedef antijeni; histon H1 ve SSA/RO'dur ancak DNA, sn-RNPs, sentromerler, kromatin ve siklin A da hedef antijeni olabilmektedir [38].

Anti-Düz Kas Antikoru (ASMA): OİH'de ANA'dan sonra ikinci en sık gözlenen antikördür ve varlığı ön planda Tip-1 OİH'i düşündürmektedir. Düşük titrelerde pozitifliğine farklı klinik durumlarda da rastlanabilir. Hasarlı karaciğer, böbrek ve mide dokusundaki arterlerin duvarlarında boyanma gösterir [39].

Antikör titresini 1:320'nin üzerinde olması Tip-1 OİH için özgüdür ve kötü prognozla ilişkili olarak gösterilmektedir. Hedef antijeni; F-aktin filamentidir ancak aktin ve aktin dışı komponentler olan vimentin, desmin, tübülün ve skletin gibi hücre iskeleti komponentleri de hedef antijeni olabilmektedir [38,40].

Anti-Karaciğer/Böbrek Mikrozomal Antikoru (LKM): Sıklıkla Tip-2 OİH'de saptanan LKM antikoru, bu tip için daha spesifik kabul edilmektedir. Daha az olmakla birlikte kronik hepatit C hastalarında da serolojik marker olarak saptanabilmektedir. Enzimle ilişkili immünosorbent assay (ELISA) yöntemi ile kesin olarak saptanabilen bu antikör, hepatosit sitoplazmalarında ve böbrek tübüllerinin P3 parçasında boyanma gösterir. Hedef antijeni; sitokrom CYP2D6'dır [41,43].

Karaciğer Sitozol Antikorları (LC-1): Tip-2 OİH'e spesifik kabul edilen LC-1 antikoru çoğunlukla LKM antikoru ile birlikte tesbit edilmektedir. LKM antikörünün Tip-2 OİH'de görülme sıklığı %90 iken, bu oran LC-1 antiköründe %25-40'a düşmektedir. ELISA yöntemi ile belirlenen bu antikör hepatosit sitoplazmalarında ve daha zayıf şekilde santral ven çevresinde boyanma gösterir. Hedef antijeni; formiminotransferaz siklodeaminaz enzimidir [38,44].

Anti-Solubl Karaciğer Antijeni/Karaciğer Pankreas Antikoru (Anti-SLA/LP): OİH olgularının yanı sıra kronik hepatit C olgularında da serolojik marker olarak saptanabilen Anti-SLA/LP antikoru, OİH olgularında yaklaşık %10-30 oranında pozitif olarak tespit edilmektedir. İmmüfloresan yöntemle belirlenemeyen bu antikör, ELISA ve radyoimmünassay yöntemle

gösterilebilmektedir. Hedef antijeni; Sep (O-phosphoserine) tRNA: Sec (selenocysteine) tRNA sentaz (SepSecS) dir [45-47].

Tablo-1: Otoimmün hepatitte görülen otoantikorlar [48].

Otoantikor	Moleküler hedefi	Tanı ve Tedavideki önemi
Anti-LKM1	Sitokrom 450 2D6	Tip-2 OiH için tanısal
Anti-LKM3	Üridin difosfat glukronozil transferaz	HCV ile birlikte olan OiH vakalarının %7' sinde
ASMA	Aktin ve aktin olmayan kısımlar (Vimentin vb.)	Tip-1 OiH için tanısal
Anti-aktin	Polimerize F-aktin	ASMA alt tipi Çocuklarda: Tedavi bağımlılığı ve karaciğer yetmezliğine ilerlemesi Erişkinlerde: Erken başlangıç ve şiddetli hastalık
Anti-SLA/LP	Sep (O-phosphoserine) tRNA:SEC (selenocysteine) tRNA sentaz	Hastalığa spesifik DRB1*0301 ile ilişkili Relaps'ın göstergesi Karaciğer yetmezliğinden ölüm daha sık
LC1	Formiminotransferaz siklodeaminaz	Erken yaşta başlangıç ve diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik Enflamasyon belirteci Siroza hızlı gidiş
Anti-asiyaloglikoprotein reseptör (ASGPR)	Asiyaloglikoprotein reseptörü	Histolojik aktivite ile ilişkili
Anti-ds DNA	Histon, dsDNA	Steroid tedavisine yanıtızlık
Anti-kromatin	Kromatin	ANA le ilişkili Tedavi sonrasında relaps göstergesi Yüksek IgG düzeyi
Perinükleer antinükleer nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA)	Periferel nükleer membran	Diğer testler negatif olduğunda Tip-1 OiH tanısına yardımcı

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

3.5. İmmün Regülasyonda Bozulma ve Karaciğer Hasarlanma Mekanizması

Karaciğerde immün toleransı sağlayan temel mekanizma regülatör ve efektör T hücreleri arasındaki dengedir. CD8, CD4 efektör ve regülatör T hücreleri normal şartlarda karaciğerde düşük düzeylerde mevcuttur ancak inflamatuvar veya otoimmün bir hadise meydana geldiğinde artış görülür. Regülatör T lenfositlerin sayısal veya fonksiyonel yetersizliği efektör T lenfositlerin kontrol dışına çıkarak karaciğer otoantijenlerine karşı immünolojik hasarlanmayı başlatmasıyla sonuçlanmaktadır [49,50].

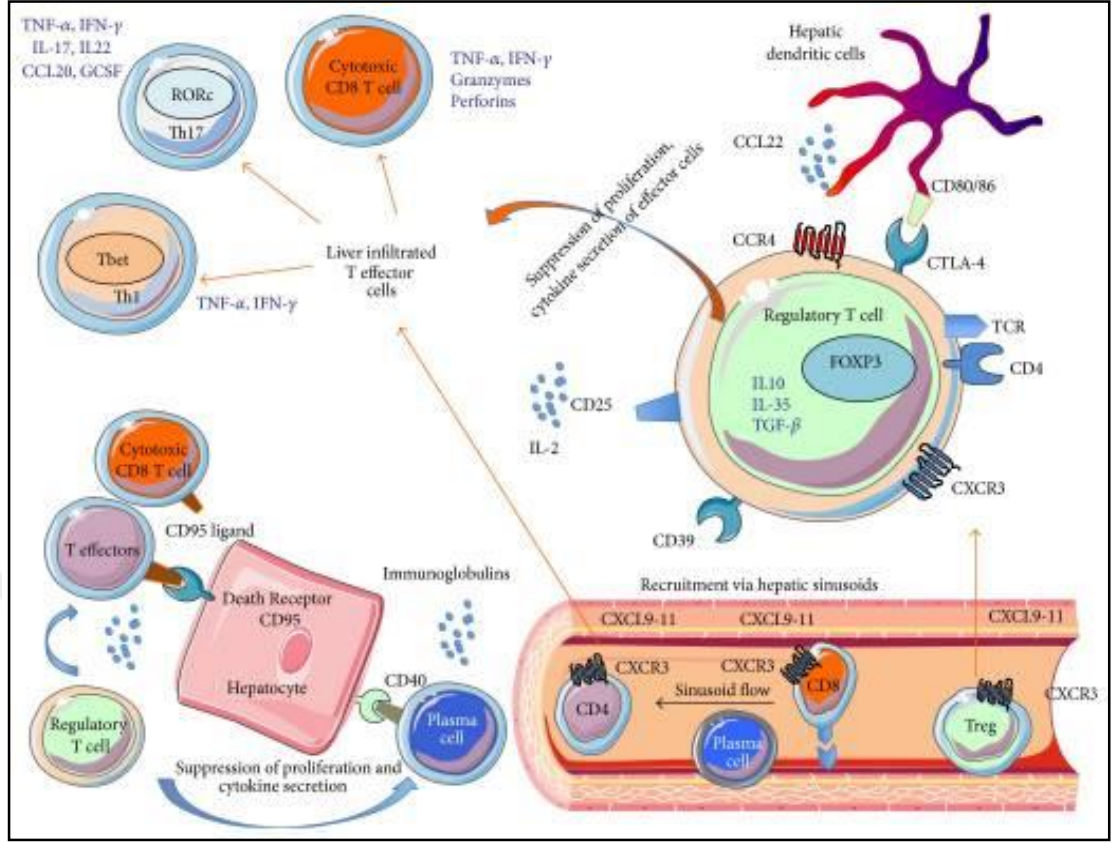
İmmün tolerans santral ve periferal olmak üzere iki aşamada sürdürülür. Efektör T hücreleri timusta oluştuğunda doğal regülatuar T hücreleri (nTregs), periferde oluştuğunda ise indüklenmiş regülatuar T hücreleri (iTregs) olarak adlandırılmaktadır. Treg'ler, otoantijenlere karşı immün toleransı korumak adına kritik bir öneme sahiptir ve eksiklikleri otoimmün hastalıkların gelişimine neden olabilmektedir [51]. İnterlökin-10 (IL-10), transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β) ve granzimler aracılığıyla hedef hücrelerin parçalanması veya sitokin üreterek efektör lenfositlerin fonksiyonunu inhibe edebilen bu hücrelerin eksiklikleri otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynayabilmektedir [52].

OİH, immün regülasyondaki bozulma sonucu hepatositlere karşı immün tolerans kaybı ile karakterizedir. Otoantijene CD4 ve CD8 T hücre yanıtı, OİH'in altta yatan patojenik mekanizmasıdır [53]. Yüzey işaretleyicileri CD4⁺ CD25^{yüksek} CD127^{düşük} olarak tanımlanan timik kökenli Treg ve transkripsiyon faktörü FOXP3⁺ hücrelerinin, OİH patogenezinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. OİH hastalarının periferal kanında CD4⁺ CD25^{yüksek} T düzenleyici hücrelerin sıklığında azalma ve fonksiyonlarında bozukluk bildirilmiştir [54,55].

OİH'in immün regülasyondaki bozulma sonucu meydana geldiğine dair ilk çalışmalar 1980'lerde yapılmış ve sonraki yıllarda yapılan çalışmalar da OİH gelişmesinde Treg fonksiyonunda bozulmanın etkili olduğunu doğrulamıştır. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu, OİH'leri TİP-1 ve Tip-2 OİH olmak üzere iki grupta sınıflamaktadır. Sitokrom P4502D6 (CYP2D6),

Tip-2 OİH için hedef antijen olarak tanımlanmasına rağmen Tip-1 OİH'lerdeki hedef antijen hala bilinmemektedir. Hedef antijeni bilmek, otoantijene özgü Tregler terapisi üretme olasılığının varlığı nedeniyle oldukça anlamlıdır. Otolog Treg replasmanı hastalığın tedavisinde umut verici bir seçenek gibi görünse de karaciğerde immün toleranstan sorumlu tek immün hücrenin Tregler olmadığı da unutulmamalıdır. Natural Killer (NK) hücreleri, B lenfositler ve Ko-Ekspres CC kemokin reseptör 9 (CCR9) eksprese eden plazmasitoid dendritik hücreler de immün toleransda yer almaktadır [56-59].

OİH'de immün yanıt; peptit antijenin antijen sunan hücreler (APC) tarafından T helper lenfositteki T hücre reseptörüne sunulması ile başlar. T helper hücreleri IL-12 ko-stimülasyonu ile aktive olarak Th1'e dönüşürken, IL-4 ko-stimülasyonu ile de Th2'ye, IL1 β ve IL-6 ko-sitimülasyonu ile de Th17'ye dönüşüm gösterirler. Th1 lenfositler IL-2 ve IFN- γ salgılayarak CD8 (+) sitotoksik T lenfosit aktivasyonunu sağlarlar ve aktive olan bu hücreler antijen/MHC sınıf I molekül kompleksi üzerinde sitotoksik etkiye sahip IFN- γ ve TNF- α salgılar [60]. Th2 lenfositler salgıladıkları IL-4, IL-10 ve IL-13 aracılığıyla olgun B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşerek antikor aracılı toksisite ve kompleman aktivasyonunda rol alan otoantikörleri oluşturmasına yol açar [61]. Th17 her ne kadar OİH hastalarının serum ve karaciğerlerinde artmış olarak saptansa da aslında primer biliyer siroz (PBS) da daha etkin bir hücredir [62,63]. Otoimmün hepatitin patogenezi Şekil-1'de özetlenmektedir.



Şekil-1: Otoimmün hepatitin patogenezi. Her iki efektör T hüresi (CD4, CD8) ve regülatör T hücreleri (Treg), hepatik sinüzoidler aracılığıyla karaciğere ulaşmaktadır. Efektör T hücreleri hepatositlerde CD95'e bağlanan CD95 ligandı (ölüm ligandı) aracılığıyla hepatosit apoptosine yol açmaktadırlar. T efektör hücrelerinin bu öldürme eylemi, efektör T hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin sekresyonunu baskılayan düzenleyici T hücreleri tarafından düzenlenmektedir. Plazma hücreleri de immün patogeneizde yer alır ve immüoglobulin salgırlar. Karaciğeri infiltre etmiş T efektör hücreleri Th17, Th1 ve sitotoksik T hücrelerinden oluşur. Th1 hücreleri transkripsiyon faktör beta, Th17 hücreleri RORc transkripsiyon faktörü ve sitotoksik T hücreleri IFN, TNF, granzim ve perforin eksprese ederler. Düzenleyici T hücreleri (Treg = CD4CD25^{yüksek}CD127^{düşük}), iltihaplanmış hepatik sinüzoid, hepatositler ve safra kanalları üzerinde eksprese edilen ligandları CXCL9-11'e bağlanan CXCR3'i eksprese ederek karaciğer dokusuna ulaşırlar. Tregler ayrıca fonksiyonel işaretleyicileri CTLA4 (dendritik hücrelerde CD80/CD86 ile etkileşerek) aracılığıyla da bu basamağı gerçekleştirebilmektedirler. Dendritik hücreler, düzenleyici T hücreleri tarafından eksprese edilen kemokin reseptörü CCR4'ü çeken kemokin CCL22 salgırlar. IL-2 de CD25 reseptörü üzerinde etki ederek, intrahepatik Treg sağkalımı ve fonksiyonu üzerinde önemli bir rol oynamaktadır.

***Than ve ark.'nın 2016'da *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* dergisinde yayımladıkları "Autoimmune Hepatitis: Progress from Global Immunosuppression to Personalised Regulatory T Cell Therapy" adlı derlemelerinden alınmıştır.

3.6. Otoimmün Hepatit Alt Tipleri

OİH alt tiplerinin belirlenmesinde serum antikor düzeylerindeki yükseklik kullanılmaktadır. ANA ve/veya ASMA antikor pozitifliği Tip-1 OİH için karakteristik iken, Tip-2 OİH'lerde LKM-1 ve LC1 pozitifliği saptanmaktadır. Önceki yıllarda üçüncü bir grup olarak SLA/LP pozitifliği saptanan olgulardan bahsedilirken günümüzde bu olgularda klinik, biyokimyasal, histolojik ve prognostik bir farklılığın olmadığı gösterilmesi üzerine bu grup sınıflamadan çıkarılmıştır [64].

Tip-1 Otoimmün Hepatit: Tüm OİH olgularının %80-85'lik kısmını oluşturan bu grup en sık görülen otoimmün hepatit alt tipidir. Olguların yaklaşık %70'ini kadınlar oluşturmaktadır ve tanı yaşı tipik olarak 40 yaş öncesidir. Pediatrik popülasyonda, Tip-1 OİH puberteden sonra daha sık görülürken, Tip-2 OİH puberte öncesi dönemde daha sıktır [4,65]. Olguların yaklaşık %40'ında eşlik eden başka bir otoimmün hastalık (otoimmün tiroidit, Graves hastalığı, ülseratif kolit vb.) saptanmaktadır [66].

Tip-1 OİH genetik farklılığa bağlı olarak HLA DR3 (+) Tip-1 OİH ve HLA DR4 (+) Tip-1 OİH olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. HLA DR3 (+) Tip-1 OİH olguları, diğer gruba göre genellikle daha genç yaşta başlangıç göstermekle birlikte, hastalık aktivitesi daha fazla ve prognozu daha kötüdür. Tedavi yanıtlarının da daha kötü olduğu bildirilen ve tedavi sonrası nüks etme potansiyelleri yüksek saptanan bu olgular aynı zamanda da daha sık karaciğer transplantasyon ihtiyacı göstermektedir [67].

Tip-2 Otoimmün Hepatit: LKM-1 ve LC1 varlığı ile karakterize bu OİH alt tipinde gammaglobulin seviyeleri (özellikle IgA) daha düşüktür; ANA ve SMA negatif olarak saptanır. Erişkinlerde de görülebilmekle birlikte esas olarak çocukları (2-14 yaş) etkiler. Hastalık Fransa ve Almanya başta olmak üzere Batı Avrupa ülkelerinde daha yaygındır. Olgulara vitiligo, insülin-bağımlı diabetes mellitus gibi karaciğer dışı immünolojik hastalıkların eşlik etme ihtimali daha sıktır [68,69].

Tip-2 OİH, OİH'in en ciddi formudur. Tip-1 OİH'e kıyasla daha agresif seyir gösterebilir ve tedavi yanıtı daha düşük olabilmektedir. Hastalığın 3 yıl

içerisinde siroza ilerleme riski Tip-1 OİH'e göre daha yüksek olup %82 civarındadır [68-70].

Literatürde Tip-2 OİH olgularında %86 oranında anti-HCV seropozivitesi saptanabileceğini belirten yayınlar mevcuttur. HCV durumuna göre olgular Tip-2a ve Tip-2b olmak üzere iki gruba ayrılır. Tip-2a olguları HCV enfeksiyonu saptanmayan, klasik otoimmün hepatit tablosu gözlenen, yüksek titrelere LKM-1 pozitifliği saptanan ve steroid tedavisine yanıtız olgularken, Tip-2b olguları HCV enfeksiyonu saptanan, klinik olarak kronik viral hepatit tablosu gösteren, LKM-1 antikör titresi daha düşük olgulardır. Tip-2a olguları genellikle kadındır, Tip-2b olguları ise daha ileri yaşta ve erkektir [71,72].

OİH alt tiplerinin genel özellikleri Tablo-2'de sunulmaktadır.

Tablo-2: Otoimmün hepatit alt tipleri [4].

	Tip-1	Tip-2
Sıklık	%95	%5
Otoantikörler	Tek başına ANA, %10 Tek başına ASMA;%35 Her ikisi pozitif; %50 Her ikisi negatif; %5	LKM-1 LC-1
Yüksek Serum IgG düzeyleri	+++	+
En sık etkilenen yaş grubu	Çocuklar-Erişkinler (10 yaşından yaşlılara)	Pediyatrik (2-18 yaş)
Siroza ilerleme (yaklaşık %)	45	80
Histolojik Bulgular	Belirgin plazma hücreleri ile hepatit	Belirgin plazma hücreleri ile hepatit

Otoantikör Negatif Otoimmün Hepatit: Otoantikör negatif otoimmün hepatit, ANA, SMA ve LKM-1 gibi konvansiyonel serolojik belirteçlerin negatif saptandığı ancak otoimmün hepatitin tipik bulgularını gösteren bir otoimmün hepatit formudur. Serolojik markerleri negatif saptanan akut veya kronik

kriptojenik hepatit olgularında, bu tanı mutlaka akılda tutulmalıdır. Otoantikör negatif otoimmün hepatit ayırıcı tanısında yer alan primer biliyer siroz dışlamak adına bakılan serolojik markerlara mutlaka AMA da eklenmelidir. Bu olgulardaki otoantikörler yokluğu otoimmün hepatit tanı veya tedavi yanıtını etkileyen ya da engelleyen bir durum değildir [73,74].

OİH'de görülen otoantikörler ve ayırıcı tanıdaki yerleri Tablo-3'de sunulmaktadır.

Tablo-3: Otoimmün hepatitlerde görülen otoantikörler ve ayırıcı tanıdaki yerleri [75].

	Otoantikör	Karaciğer Hastalıkları	Tanıdaki yeri
Tip-1	ANA	OİH, PBS, PSK, DILI, Kronik HBV ve HCV enfeksiyonu, NAFLD	Tip-1 OİH ile uyumlu ancak tanısal değil
	SMA	OİH, PBS, PSK, DILI, Kronik HBV ve HCV enfeksiyonu, NAFLD	Tip-1 OİH ile uyumlu ancak tanısal değil
	pANCA	OİH, PSK, İBH	Tip-1 OİH ile uyumlu ancak tanısal değil
Tip-2	LKM-1	OİH, Kronik HCV enfeksiyonu, Haloten-indüklenmiş hepatit	HCV enfeksiyon yokluğunda Tip-2 OİH için tanısal
	LC-1	Tip-2 OİH	Karaciğere spesifik, Tip-2 OİH için tanısal
	LKM-3	OİH, Kronik HDV	HDV enfeksiyon yokluğunda Tip-2 OİH için tanısal
Tip-1 veya Tip-2	SLA	Tip-1 OİH veya Tip-2 OİH HCV enfeksiyonu?	Karaciğere spesifik, HCV enfeksiyon yokluğunda Tip-2 OİH için tanısal
	ASGPR	OİH, PBS, DILI, Kronik HBV, HCV ve HDV enfeksiyonu	Karaciğere spesifik, Tip-1 veya Tip-2 OİH ile uyumlu

Kısaltmalar: ANA, antinükleer antikor; SMA, anti-düz kas antikor; LKM-1, anti-karaciğer-böbrek mikrozom-1 antikor; LC-1, anti-karaciğer sitozol tip 1 antikor; LKM-3, anti-karaciğer-böbrek mikrozom-3 antikor; SLA, anti-solubl karaciğer antijeni; pANCA, perinükleer nötrofil sitoplazmik antikor; ASGPR, anti-asialoglikoprotein reseptörü antikor; UDP, üridin difosfat; UGT, üridin difosfat glukuronosiltransferaz; tRNA, tRNA; DILI, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı; HBV, hepatit B virüsü; HCV, hepatit C virüsü; HDV, hepatit D virüsü; PBC, primer biliyer siroz; PSC, primer sklerozan kolanjit; NAFLD, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı.

3.7. Klinik Prezantasyon

OİH, heterojen doğası nedeniyle klinik belirtileri değişken bir hastalıktır. Olgular asemptomatik olabileceği gibi, sadece hafif spesifik olmayan semptomlarla, akut viral hepatiti taklit eden bir klinik tabloyla veya nadiren fulminan hepatik yetmezlik ile prezente olabilir [76,77].

Olguların yaklaşık %25 ile %34'ünde tanı anında herhangi bir semptom yoktur. Bu olgular başka bir nedenle yapılan kan tetkiklerinde anormal aminotransferaz veya yüksek serum immünglobulin düzeyleri saptanması üzerine tanı alır [74,78,79].

Olgular yaklaşık üçte birlik kısmında olduğu gibi ateş, sağ üst kadranda hassasiyet ve sarılık gibi akut hepatite özgül semptomlarla başvurabilecekleri gibi yorgunluk, hafif pruritus, anoreksi, eklem-kas ağrısı, ishal, cushingoid özellikler, cilt döküntüleri, ödem, hirsutizm, amenore, göğüs ağrısı, kilo kaybı gibi özgül olmayan semptomlarla da başvurabilir. OİH olgularının yaklaşık %25'inde tanı anında siroz mevcuttur ve bu olgular hipersplenizm, özofagus varis kanaması gibi portal hipertansiyon komplikasyonları veya asit, dekompanse karaciğer hastalığı ile de başvurabilir [80,81].

Otoimmün hepatit, özellikle de Tip-2 OİH çok çeşitli başka bozukluklarla ilişkili olabilmektedir (Tablo-4). Hastalığa hipersplenizm, otoimmün hemolitik anemi, coombs pozitif hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, idiyopatik trombositopenik purpura, eozinofili gibi hematolojik bozukluklar eşlik edebilir. Graves hastalığı (%6) ve otoimmün tiroidit (%6) gibi endokrin bozukluklar romatoid artrit, Felty sendromu, Sjögren sendromu, sistemik skleroz, eritema nodosum, lökositoklastik vaskülit gibi romatolojik bozukluklarla da beraber görülebilir. Olguların yaklaşık %6'sına inflamatuvar barsak hastalığı eşlik etmektedir. Özellikle ülseratif kolit saptanan olgularda ayırıcı tanıya primer sklerozan kolanjit alınmalı ve bu tanıyı dışlamak adına kolanjiografi ile radyolojik görüntüleme yapılmalıdır [82-84].

OİH'de komplikasyon gelişimi ilerleyici, tedavi edilmemiş veya tedaviye yanıtız olgularda görülür. OİH'in karsinoma ilerleme riski her ne kadar kronik viral hepatitlere kıyasla daha düşük olsa da kronik hepatit-siroz

tablosunun progresyonunun doğal bir sonucu olarak bu olgularda da hepatoselüler karsinoma gelişebilir. Ayrıca uzun süreli kortikosteroid kullanımı veya azatioprin toksisitesi ve/veya ilaç intoleransına bağlı komplikasyonlar da görülebilir. Uzun süreli immünsupresif tedavi alan bu olgularda melanom dışı deri kanseri riskinin arttığını belirten çalışmalar da mevcuttur [87,88].

Tablo-4: Otoimmün hepatitle ilişkili hastalıklar [85].

Hastalık	OiH'de yaygınlık (%)
Primer Bilier Siroz	4-14
Primer Sklerozan Kolanjit	2-8
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	2-8
Çölyak Hastalığı	1-2
Romatoid Artrit	2-5
Sjögren Sendromu	1-4
Sistemik Lupus Eritematosus	1-2
Tiroidit	10-23
Diyabetes Mellitus	7-9
Trombositopeni	
Hemolitik Anemi	

3.8. Laboratuvar Bulguları

Rutin biyokimyasal testlerde saptanan karaciğer enzim değerlerindeki yükseklik herhangi bir karaciğer hastalığında karşılaşılabilen bir durumdur. OiH tanısını desteklemek ve ispatlamak için karaciğer enzim değerlerindeki yüksekliğin yanı sıra ANA, SMA, LKM gibi otoantikörlerin varlığını da göstermek gerekmektedir [86].

Olgularda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) başta olmak üzere bilirubin, alkalin fosfataz (ALP) ve gamaglutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği de saptanabilmektedir [86].

Özellikle IgG olmak üzere serum globülin düzeylerinin artışı OİH olguları için karakteristiktir [86,89].

3.9. Radyolojik Bulgular

OİH tanısına yardımcı olabilecek karakteristik bir radyolojik görüntüleme bulgusu bulunmamaktadır. Ancak kronik karaciğer hastalığı, siroz veya karsinoma gibi bir komplikasyon gelişmesi halinde ya da OİH ile primer sklerozan kolanjitin bir arada görüldüğü overlap sendromlarının tanısının desteklenmesinde radyolojik görüntüleme yöntemleri yardımcı olur.

3.10. Patolojik Özellikler

3.10.1. Makroskopi

OİH olgularında karaciğerin makroskobik olarak değerlendirilmesi tanıya ek bir katkı sağlamamaktadır. Hastalığın erken döneminde karaciğer gross olarak tamamen normal görünümde olabilir. Hastalık ilerledikçe karaciğer kronik viral hepatit olgularında olduğu gibi değişen boyutlarda nodüler oluşumlar ile karakterize sirotik bir hal alır. Kronik safra yolu bozuklukları gelişen olgularda karaciğerin yeşil bir renk aldığı da saptanabilmektedir [90].

3.10.2. Mikroskopi

OİH tanısı klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguların belli bir algoritma içinde bir arada değerlendirilmesi ile konulur. Tanı için tek başına klinik verilerin yeterli olmaması gibi histopatolojik bulgular da yeterli değildir [4,91].

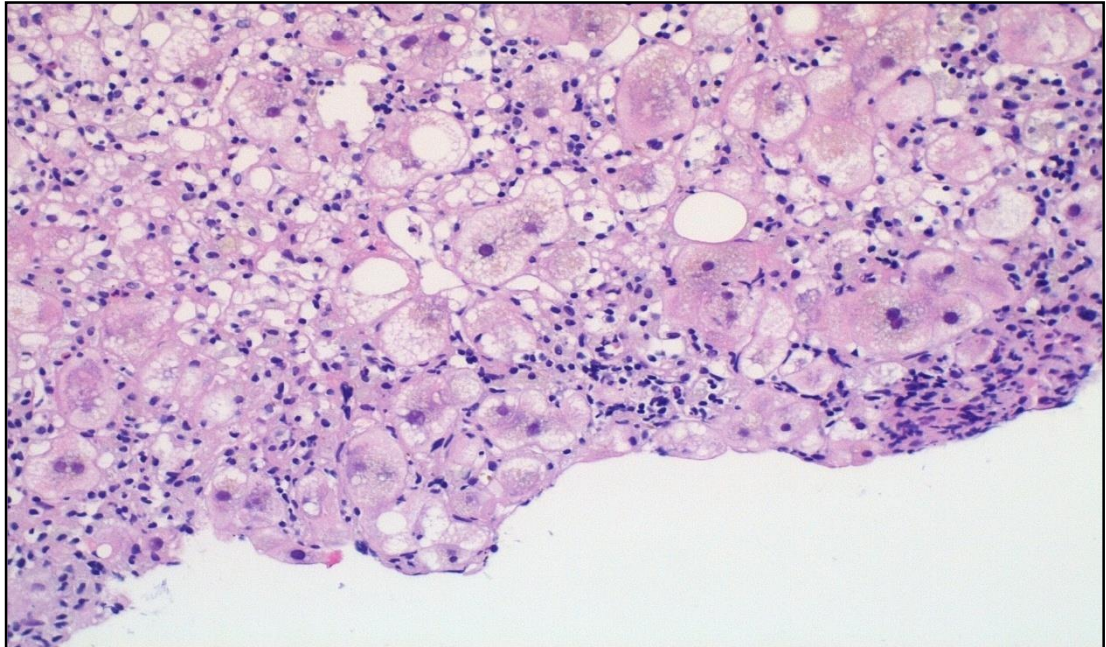
OİH'in heterojen doğası gereği gözlenen histopatolojik bulgular çeşitlilik göstermektedir. Uluslararası otoimmün hepatit grubu, interface hepatit, emperipolesis ve hepatosit rozet formasyonunu OİH için tipik histopatolojik bulgular olarak tanımlamaktadır ayrıca portal alanlarda plazma hücrelerinden zengin orta-belirgin derecede lenfoplazmositer infiltrasyon, orta-belirgin lobüler hepatit, dağınık asidofil cisimler, hepatosit balonlaşması, lobülde düzensizlik, lobüler kolestaz, zon 3 nekrozu ve panasiner nekroz da görülebilen diğer histopatolojik bulgulardır (Tablo-5) [92].

Portal alandan parankime doğru, portal alan parankim sınırını (limiting plate) infiltre ederek lobül içerisine giren lenfoplazmositer hücre

infiltrasyonu interface hepatit olarak ifade edilir. Bu bulgu OİH için tipik olmakla birlikte spesifik değildir. CD8-pozitif T hücreleri, interface hepatit alanları içinde baskın bir lenfosit alt kümesi iken, CD4-pozitif T hücreleri, portal traktta baskındır. İnterface hepatit bir çok farklı nedenle oluşan hepatit tablosunda da görülebilmektedir, varlığı inflamasyonun etyolojisinden ziyade aktivite derecesini göstermesi açısından anlamlıdır. OİH olgularında görülen bu iltihabi hücre infiltrasyonunda nötrofil varlığı beklenen bir bulgu değildir. Görüldüğü takdirde OİH'den ziyade ilaç reaksiyonları ve akut viral hepatiti akla getirmelidir [10,90].

Emperipolezis, bir hücrenin kendisinden daha büyük bir hücre içine penetrasyonunu ifade eden bir terimdir. OİH olgularında genellikle lenfositin hepatositin içine penetrasyonu için kullanılmaktadır. OİH için tipik olarak ifade edilen bir bulgu olmanın yanında değerlendiren patoloğun deneyimine paralel olarak saptanması güç olabilen bir özelliktir. Bu özelliğinden dolayı emperipolezis için "bakanın gözündedir" ifadesi kullanılmaktadır [4].

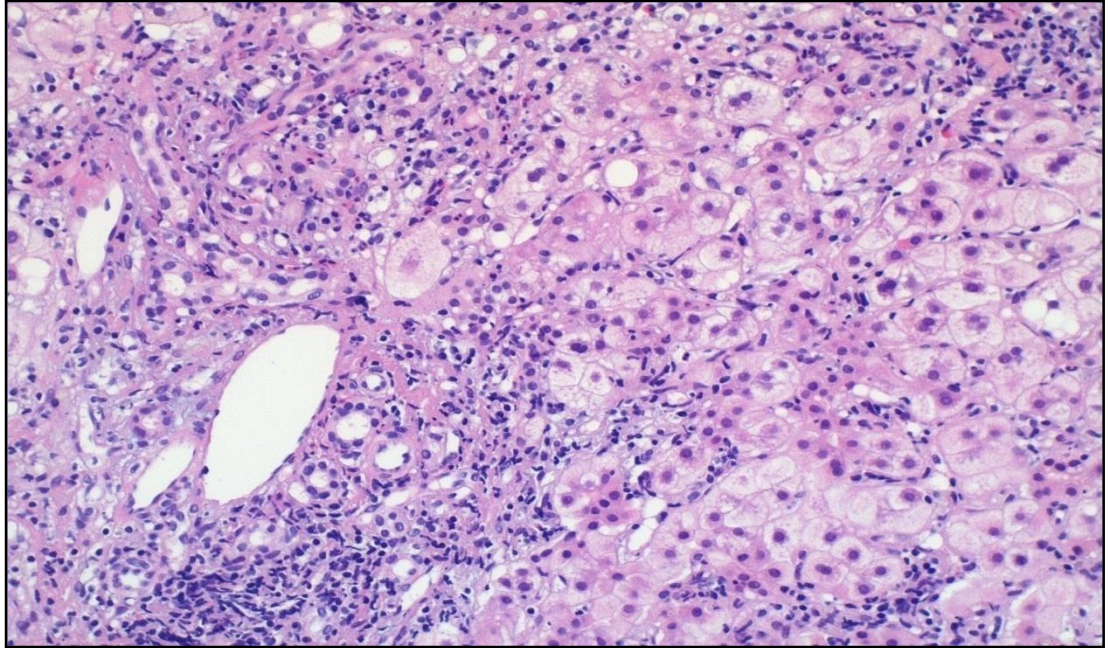
Rozet formasyonu ile sonuçlanan hepatoselüler rejenerasyon da OİH için tipik bir bulgudur (Şekil-2) [4,92].



Şekil-2: Hepatosit rozet formasyonu (HE& x40)

OİH olgularında dikkati çeken bir diğer özellik portal alanlardaki plazma hücre artışıdır (Şekil-3). Plazma hücre yoğunluğunun olgudan olguya değişiklik gösterebileceği ve olguların yaklaşık %20'sinde plazma hücrelerinin az olduğu ya da hiç olmadığı unutulmamalıdır. OİH'deki plazma hücreleri genelde IgG pozitifdir ancak arada az sayıda IgM pozitif plazma hücreleri de görülebilir. IgM pozitif plazma hücrelerinin baskın olduğu infiltrasyon primer biliyer sirozda daha sık görülen bir özelliktir. Yapılan bir çalışmada IgG4 ilişkili otoimmün pankreatit ve kolanjit olgularında görülen IgG4 ilişkili bir otoimmün hepatit subgrupundan bahsedilmektedir. Çalışmaya dahil edilen 26 OİH olgusunun 9'unda IgG4 gözlenmiş olup bu olguların prednizolon tedavisine daha iyi yanıt verebileceği öne sürülmüştür [12,93].

Unutulmamalıdır ki plazma hücrelerinden zengin infiltrasyonlar ilaç reaksiyonları, akut viral hepatit gibi farklı nedenlerle oluşan hepatit tablolarında da görülebilmektedir [93].



Şekil-3: Plazma hücre infiltrasyonu (HE& x40)

Bazı olgularda zon 3'te hepatosit kaybı ve çatı çökmesi ile karakterize "zon 3 nekrozu" saptanabilmektedir. İlerleyen olgularda hadise porto-portal ve porto-santral köprüleşme nekrozları, nodüler rejenerasyon,

periportal fibrosis ve siroz ile sonuçlanır. Gelişen bu nodüler rejenerasyon alanları radyolojik ve makroskopik olarak tümör ile karıştırılabilmektedir. Bu olgularda dikkatli inceleme yapılmalıdır [4,92].

Fibrosis değerlendirmesinin OİH tanısına bir katkısı yoktur ancak olgunun tedavisinin yönlendirilmesine katkı sağlayabileceği için önemli bir histopatolojik özelliktir. Fibrosis masson trikrom ve retikülin histokimyasal boyaması ile değerlendirilmektedir. Masson trikrom boyaması ile kollajen liflerde mavi renkli boyanma elde edilirken, retikülin boyaması ile retiküler liflerde siyah renkli boyanma elde edilir. Fibrosis evrelemesinin değerlendirilmesi belirgin inflamasyon ve nekroz varlığında güçleşebilir. Nekroz alanları masson trikrom ile daha koyu mavi boyanarak fibrozisi taklit edebilir. Bu olgularda fibrosis değerlendirilmesi için retikülin boyaması yapılmalıdır. Nekrotik alanlardaki çatinın çökmesine bağlı olarak retiküler lifler birbirine yaklaşır. Retikülin boyaması ile retiküler liflerin birbirine yaklaştığının gösterilmesi fibrosis ile nekrotik alanları ayırmada yararlı bir yöntemdir [4,92].

Tablo-5: Otoimmün hepatitlerde izlenen başlıca histopatolojik bulgular [92].

OİH için "tipik" bulgular; <ul style="list-style-type: none">-İnterface Hepatit-Emperipolezis-Hepatosit rozet formasyonu
Diğer histopatolojik bulgular; <ul style="list-style-type: none">-Portal alanlarda plazma hücrelerinden zengin inflamasyon-İnterfaz aktivite-Lobüler hepatit-Asidofil cisimler-Hepatositlerde balonlaşma-Kordon düzeninde bozulma
Daha ileri olgular; <ul style="list-style-type: none">-Lobüler kolestaz-Zon 3 nekrozu-Panasiner nekroz

3.11. Otoimmün Hepatit Tanısı ve Puanlama Sistemi

OİH, heterojen doğası gereği tanısız anlamda zorluk yaratabilen bir hastalıktır. Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu bu zorluktan yola çıkarak tanı koymayı kolaylaştırmak adına tanı kriterlerini standartize edecek skorum sistemi geliştirmiştir. İlk kez 1999 yılında belirlenen düzeltilmiş kriterler, hastalık tanısı için oldukça sensitif olmakla birlikte spesifik olmamaları ve fazla sayıda parametre içermeleri nedeniyle 2008 yılında yeniden gözden geçirilerek sadeleştirilmiştir [91,94]. Tablo 6 ve Tablo 7’de bu kriterler ve içerikleri sunulmaktadır.

Tablo-6: Uluslararası Otoimmün Hepatit grubunun revize edilmiş modifiye skorum sistemi [91].

Kategori	Skor
Kadın cinsiyet	+2
ALP/AST oranı	
<1,5	+2
1.5-3.0	0
>3.0	-2
Serum globülleri veya normalin üzerinde IgG	
>2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
<1.0	0
Otoantikolarlar (ANA,SMA yada LKM-1)	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
Viral Hepatit Markerları	
Pozitif	-3
Negatif	+3
İlaç Hikayesi	
Pozitif	-4
Negatif	+1

Ortalama Alkol tüketimi	
Düşük (<25 g/gün)	+2
Yüksek (>60 g/gün)	-2
Karaciğer Histolojik bulguları	
İnterface hepatit	+3
Lenfoplazmositer infiltrasyon	+1
Hepatosit roset formasyonu	+1
Yukarıdakilerin hiçbiri	-5
Biliyer değişiklikler	-3
Diğer değişiklikler	-3
Diğer otoimmün hastalıkların varlığı	+2
ANA,SMA ve LKM-1 negatif hastalarda diğer otoimmün parametreler	
Diğer otoimmün parametreler pozitif	+2
HLA DR3 veya DR4	+1
Tedaviye cevap	
Tam	+2
Nüks	+1
Toplam Skor Değerlendirmesi	
Tedavi öncesi	
OİH ile uyumlu	>15
OİH olabilir	10-15
Tedavi Sonrası	
OİH ile uyumlu	>17
OİH olabilir	12-17

Kısaltmalar: ALP;Alkalin Fosfataz, AST; Aspartat aminotransferaz, IgG;İmmünglobülin G, ANA;Antinükleer antikor,SMA;Smooth Muscle Actin, LKM-1;Karaciğer/böbrek mikrozomal antikor 1, HLA;Human Lökosit Antijen.

Tablo-7: Basitleştirilmiş Otoimmün Hepatit Skorlama Sistemi [94].

Değişken	Cutoff	Puan
ANA, ASMA	≥1:40	1
ANA, ASMA	≥1:80	2
LKM	≥1:40	2
SLA	(+)	2
IgG	<üst limit	1
	>1.1	2
Karaciğer Histolojisi		
	OİH ile uyumlu	1
	OİH için tipik	2
Viral Hepatit	yok	2

6:Muhtemel OİH, ≥7:Kesin OİH.

Kısaltmalar: ANA; Antinükleer antikor; ASM; Anti-düz kas antikor; LKM; Karaciğer-böbrek mikrozom antikor; SLA; Anti-solubl karaciğer antijeni; IgG;İmmünglobülinG.

Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu basitleştirilmiş skorlama sisteminde; ANA, ASMA, LKM ve SLA serum düzeyi, IgG yüksekliğinin derecesi, karaciğerde OİH için tipik veya uyumlu olan histopatolojik bulgular ve viral hepatit yapan enfeksiyon etkenlerinin varlığı ve yokluğu baz alınmaktadır. Bu parametrelere göre; 6'nın altında puan alan olgular için OİH tanısından uzaklaşılırken, 6 puan alan olgularda muhtemel OİH, 7 ve üzerine puan alan olgularda ise kesin OİH düşünülmektedir [94].

3.12. Varyant Sendromlar ve Ayırıcı Tanı

Otoimmün karaciğer hastalıkları spesifik özelliklere sahip olmakla birlikte bu hastalıkların heterojen doğaları gereği olgular arasında klinik, biyokimyasal, serolojik ve radyolojik bulgular açısından çeşitlilik gözlenebilmektedir [95]. Otoimmün karaciğer hastalığı olan olguların yaklaşık %1-5'inde ikinci bir otoimmün karaciğer hastalığı görülmektedir. Overlap sendromu olarak tanımlanan bu durum, aynı olguda iki farklı otoimmün karaciğer hastalığının bir arada görülmesini ifade eder [4,96]. Overlap sendromu varlığında tedaviye kortikosteroid ile birlikte düşük dozda

ursedeoksikolik asit tedavisi eklenmesi gerektiğinden bu olgulara tanı verilmesi önem arz eder [97].

Primer Biliyer Siroz ve Otoimmün Hepatit Overlap Sendromu: OİH ve PBS en yaygın görülen otoimmün karaciğer hastalıklarıdır. Histopatolojik değerlendirmede bir OİH olgusunda hafif yama tarzında lenfositoz veya safra duktus zedelenmesi ya da bir PBS olgusunda interfaz aktivitesinin görülmesi overlap sendromu akla getirmelidir. Ayrıca OİH olgularında karaciğer fonksiyon testleri baskın olarak hepatik özellikteyken, PBS olgularında kolestatik özelliktedir. OİH olgularında görülen IgG artışı PBS olgularında beklenmezken bu olgularda IgM artışı ve serum AMA düzeylerinde yükselme tipiktir [98]. Otoimmün karaciğer hastalıklarının izole formlarında olduğu gibi overlap sendromları içinde spesifik tanı ölçütleri bulunmamaktadır ancak tanımlanan Paris kriterlerinin overlap sendromu için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (Tablo-8). Paris kriterlerine göre overlap sendrom tanısı için, her bir hastalık komponentinde ifade edilen üç özelliğten en az ikisinin görülmesi gerekmektedir [96,99].

Tablo-8: Paris kriterleri [96].

PBS kriterleri;
ALP normalin üst sınırından ≥ 2 kat yüksek veya GGT normalin üst sınırından ≥ 5 kat yüksek olmalı
AMA pozitifliği
Histolojik olarak destrüktif kolanjit bulguları olmalı
OİH kriterleri;
ALT normalin üst sınırından ≥ 5 kat yüksek olmalı
Ig G normalin üst sınırından ≥ 2 kat yüksek olmalı veya SMA pozitif olmalı
Karaciğer biyopsisinde interface hepatit olmalı

Otoimmün Hepatit ve Primer Sklerozan Kolanjit Overlap Sendromu: OİH ve PSK'in bir arada görüldüğü overlap sendromu otoimmün sklerozan kolanjit olarak adlandırılmaktadır. Otoimmün sklerozan kolanjit; OİH için tipik olan ANA ve SMA pozitifliği, yüksek serum IgG, histopatolojik değerlendirmede OİH ile uyumlu görünüm gibi özelliklerin yanı sıra PSK için tipik olan görüntüleme bulgularının varlığı, kolestatik biyokimyasal değişiklikler,

fibröz/destrüktif kolanjit, duktopeni, portal ödem, bilier staz gibi histopatolojik bulguların varlığı ile tanı almaktadır. Bu overlap sendromunu ekarte etmek için kolanjiyogram çekilerek safra yollarının değerlendirilmesi gerekmektedir [4,100].

Viral Hepatitler: OİH ayırıcı tanısında, Hepatit virüsleri başta olmak üzere CMV, EBV ve Herpes virüsler gibi viral etkenlere bağlı gelişen hepatit olgularında da OİH benzeri klinikopatolojik tablo gözlenebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Tıpkı OİH'de olduğu gibi Hepatit B ve C hepatiti başta olmak üzere viral hepatit tablolarının da histopatolojik değerlendirmesinde plazma hücre infiltrasyonu görülebilmektedir. HCV enfeksiyonlarında serumda ANA, ASMA ve LKM-1 gibi antikörlerin pozitifliğine rastlanılabilmektedir. Bu durumlarda ayırıcı tanıya en yardımcı yöntem viral yük ve yüzey antijeni bakılmasıdır [101].

İlaç İlişkili Hepatitler: Özellikle minosiklin ve nitrofurantoin başta olmak üzere bir çok ilaç OİH'i taklit eder bir tablo oluşturabileceği gibi OİH nedeni de olabilmektedir. Ayırıcı tanıda klinik bilgi önem arz etmektedir. Tablo-9'da otoimmün hepatit benzeri tablo oluşturabilen ilaçlar sunulmuştur [102].

Tablo-9: Otoimmün Hepatit ilaç ilişkisi [102].

Kesin ilaç ilişkisi	Muhtemelen ilaç ilişkisi	Olası ilaç ilişkisi	Olası takviye/ toksinler
Dihidzalizin	Atorvastatin	Adalimumab	Siyah Cohosh
Haloten	Klormetazin	Benzorane	Dai-saiko-to
Metildopa	Diklofenak	Sefaleksim	Germander
Minosiklin	İnfliximab	Fenofibrat	Hydroxycut
Nitrofurontain	İzoniazid	İndometazin	Ma Huang
Oksi-fenasetin	Propiltiourasil	İmatinib	Trikloroetilen
Tienilik asit		Meloksikam	
		Metilfenidat	
		Papaverin	
		Pemoline	
		Phenprocouman	
		Prometrium	
		Rosuvastin	
		Terbinafin	

Wilson hastalığı: OİH'den ayırt edilemeyen histopatolojik bulgular ile ortaya çıkabilen Wilson hastalığı özellikle genç bireylerde akılda bulundurularak dışlanması gereken bir tanıdır [103].

4. Sitokeratin 7

Sitokeratinler, sadece epitel hücreleri tarafından eksprese edilen ve yaklaşık 20 farklı üyeden meydana gelen geniş bir protein ailesidir. 8 nm'lik intermediate filamentler içeren bu proteinler sitoskeletal ağla bağlantılıdır [104,105].

Sitokeratin proteinleri, belirli epitel türlerini tanımlamak için işaretleyici olarak kullanılır. Bu özellikleri her bir sitokeratin molekülünün farklı epitel türlerinin spesifik morfolojik ve fizyolojik özellikleri ile ilişkili olmasından ileri gelmektedir. CK7, 54 kD ağırlığında basit nonkeratinize epitel için belirleyici bir intermediate filamenttir. Safra kanalları ve safra kesesi başta olmak üzere anal bölge, meme, serviks, endometrium, böbrek toplayıcı kanalları, akciğer, mezotel, pankreatik kanallar, tükürük bezi asinileri, tiroid epiteli, trofoblastlar ve ürotelyumda da bulunabilmektedir.

Intrahepatik biliyer sistemin çeşitli bileşenlerini tanımlamada immünohistokimya yardımcı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. CK7, interlobüler safra kanalları, intraportal ve intralobüler safra kanalları ile kısmen Hering kanallarını döşeyen safra epitel hücreleri tarafından güçlü bir şekilde eksprese edilir. Normal karaciğer hücrelerinde CK7 ekspresyonu gözlenmezken literatürde hepatik progenitör hücrelerin CK7 ile pozitif boyandığını belirten yayınlar mevcuttur [106].

Bu çalışmada otoimmün hepatit ve ayırıcı tanısına giren kronik viral hepatitler, primer bilier siroz ve primer sklerozan kolanjit olgularında immünohistokimyasal olarak CK7 ekspresyonunu değerlendirmek ve CK7 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki yerini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

5. Olguların Seçimi ve Biyopsi Raporlarının Değerlendirilmesi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda elektronik hastane veritabanındaki raporlar incelenerek 2005-2017 tarihleri arasında OİH, HepB, HepC ve PBS tanısı almış olguların tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların arşivden lamalarına ve bloklarına ulaşıldı. Dokuların yeterliliği, tespit ve takip kalitesi değerlendirilerek gözden geçirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik ve laboratuvar bilgilerine hastane veritabanından ulaşıldı. Çalışmaya dahil ve red edilme kriterleri belirlendi. Yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın OİH, HepB, HepC ve PBS tanısı almış, klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılabilen olgular çalışmaya dahil edilirken; overlap sendromlar, klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılamayan ve tespit-takip kalitesi kötü olan dokular çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait hematoksilen eozin (HE) boyalı kesitler; histopatolojik tanı, interfaz aktivitesi ve fibrozis gibi histopatolojik parametreler açısından yeniden değerlendirildi.

Olguların interfaz aktivitesinin değerlendirilmesinde ISHAK'ın "Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi Derecelendirmesi" baz alındı ve interfaz aktivitesi sıfırdan dörde kadar beş kategoride puanlandırıldı. Bu derecelendirme sistemine göre interfaz aktivitesi yoksa 0, birkaç portal alanda fokal olarak gözleniyorsa 1, portal alanların çoğunda fokal olarak gözleniyorsa 2, trakt veya septaların %50'den azının çevresinde devamlılık gözleniyorsa 3, trakt veya septaların %50'den fazlasının çevresinde devamlılık gözleniyorsa 4 olarak değerlendirildi.

Olguların fibrozis derecelendirmesi için de ISHAK'ın "Fibrozis Skorum Sistemi" kullanıldı ve fibrozis derecesi sıfırdan altıya kadar yedi kategoride puanlandırıldı. Bu skorum sistemine göre fibrozis yoksa 0, birkaç portal alanda fibröz genişleme ve kısa fibröz septalar gözleniyorsa 1, portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve kısa fibröz septalar gözleniyorsa

2, portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek porto-portal köprüleşme gözleniyorsa 3, portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme (porto-portal yanı sıra porto-santral) gözleniyorsa 4, belirgin köprüleşme (porto-portal ve/veya porto-santral) ile seyrek nodül (inkomplet siroz) gözleniyorsa 5, olası veya kesin siroz mevcutsa 6 olarak değerlendirildi.

Tüm bu değerlendirmeler ışığında lamlarına ulaşılabilen, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2017 yılları arasında OİH, HepB, HepC ve PBS tanısı almış 219 olgudan oluşan çalışma grubu belirlendi.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03 Ekim 2017 tarih ve 2017-14/50 nolu kararı ile onay alındı.

6. İmmünohistokimyasal Yöntem

HE ile boyalı kesitlerin incelenmesi ile immünohistokimyasal boyamalar için her olguda lezyon morfolojisini en iyi temsil eden ve değerlendirmeye en uygun preparatlar seçildi. Bu preparatların, patoloji arşivindeki parafin bloklarına ulaşıldı. Bu bloklardan CK7 immünohistokimyasal boyama için 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. İmmünohistokimyasal yöntemde kullanılacak olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. CK7 antikoruna için kontrol bloğu olarak karaciğer dokusu kullanıldı.

6.1. İmmünohistokimyasal Boyama

CK7 ile immünohistokimyasal boyama için bir saat etüvde bekletilen lamlar Leica Bond Max Otomatik İmmünohistokimya Boyama Cihazına (Leica Microsystems, Berlin, Germany) yerleştirildi ve aşağıdaki prosedür uygulandı;

- 1) 40 dakika deparafinizasyon
- 2) Sitrata ile Ph 6'da antijen geri kazanımı yöntemi
- 3) 30 dakika boyunca 1/100 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu (Monoklonal fare sitokeratin 7 antikoruna-Abcam-Novo Castra, Clone RN7)
- 4) 6 dakika boyunca mixed 3,3' Diaminobenzidine (DAB) rafine

5) HE ile zıt boyama.

Makineden çıkarılan lamalar 3 kez 3 dakika boyunca saf alkolde, ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek Film kapama cihazında film ile kapama yapıldı.

6.2. İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

CK7 antikorunun hepatositlerdeki sitoplazmik boyanması (safra duktus epitel hücrelerine göre daha açık renkli boyanan hepatosit hücreleri) immünreaktif olarak kabul edildi. CK7 boyanması iki farklı şekilde değerlendirildi.

Birinci grup değerlendirme antikor boyanma varlığı ve yaygınlığına göre;

Boyama hiç yoksa; negatif

Bir portal alan çevresindeki hepatositlerde fokal boyanma mevcutsa; 1 pozitif

Birden fazla portal alan çevresindeki hepatositlerde fokal boyanma mevcutsa; 2 pozitif

Birden fazla portal alan çevresindeki hepatositlerde yaygın boyanma mevcutsa; 3 pozitif

Zon 2 ve zon 3 alanlarında da hepatositlerde boyanma mevcutsa; 4 pozitif

İkinci grup değerlendirme antikor boyanma varlığına göre;

Hepatositlerde boyanma hiç yoksa; negatif

Hepatositlerde herhangi bir lokalizasyonda boyanma mevcutsa; pozitif

CK7 immünreaktivitesinin derecelendirildiği iki farklı değerlendirme sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması üzerine bulgular, ikinci grup değerlendirme sistemi baz alınarak değerlendirildi.

Her olguya ait arşivden çıkarılan HE boyalı lamalar eş zamanlı olarak immünohistokimya preparatları ile birlikte incelendi.

6.3. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM

SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Normallik testi sonucuna gore iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımsız iki rneklem Mann Whitney testi, dört grup arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımsız rneklemler Kruskal Wallis testi, kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten kck olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

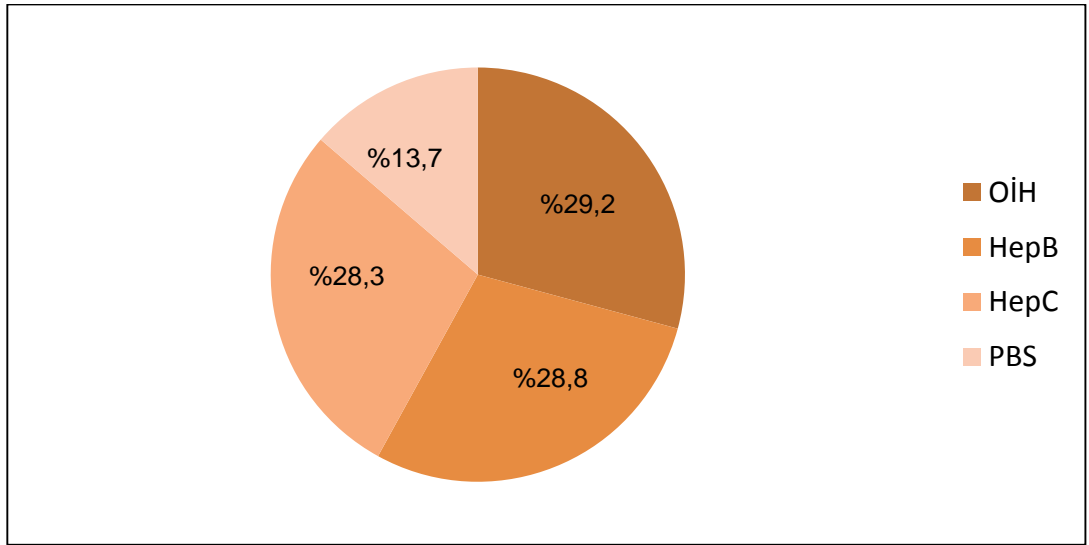
7. Olgular

Çalışmaya dahil edilen OİH, HepB, HepC ve PBS tanısı almış 219 olgunun 153'ü kadın (%69,8), 66'sı (%30,2) erkektir. K/E oranı 2,31 olarak saptanmıştır. Olgularımızın yaş ortalaması 46,6 iken (5-76), erkeklerin yaş ortalaması 43,8 (11-76) ve kadınların yaş ortalaması 47,8 (5-74) olarak saptanmıştır (Tablo-10).

Tablo-10: Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı(n)	Yaş ortalaması	Yaş dağılımı
Erkek	66	43,8	11-76
Kadın	153	47,8	5-74
Toplam	219	46,6	5-76

219 olgunun 64'ü (%29,2) OİH, 63'ü (%28,8) HepB, 62'si (%28,3) HepC ve 30'u (%13,7) PBS tanısı almıştır (Şekil-4).



Şekil 4: Olguların dağılımı

İnterfaz aktivitesi 219 olgunun 49'unda (%22,4) 0, 38'inde (%17,4) 1, 46'sında (%21) 2, 36'sında (%16,4) 3 ve 50'sinde (%22,8) 4 olarak değerlendirilmiştir. İnterfaz aktivitesi 5 olarak değerlendirilen olgu bulunmamaktadır.

Gruplar interfaz aktivitesi açısından tek tek incelendiklerinde; 64 OİH olgusunun 7'sinde (%10,9) 0, 14'ünde (%21,9) 1, 14'ünde (%21,9) 2, 12'sinde (%18,7) 3 ve 17'sinde (%26,7) 4 olarak değerlendirilmiştir.

63 HepB olgusunun 33'ünde (%52,4) 0, 9'unda (%14,3) 1, 10'unda (%15,9) 2, 5'inde (%7,9) 3 ve 6'sında (%9,5) 4 olarak değerlendirilmiştir.

62 HepC olgusunun 8'inde (%12,9) 0, 11'inde (%17,8) 1, 13'ünde (%21) 2, 12'sinde (%19,3) 3 ve 18'inde (%29) 4 olarak değerlendirilmiştir.

30 PBS olgusunun 1'inde (%3,3) 0, 4'ünde (%13,3) 1, 9'unda (%30) 2, 7'sinde (%23,4) 3 ve 9'unda (%30) 4 olarak değerlendirilmiştir.

219 olgunun fibrozis derecesi değerlendirilmesinde; 88'i (%40,2) 0, 23'ü (%10,5) 1, 39'u (%17,8) 2, 31'i (%14,1) 3, 18'i (%8,2) 4, 14'ü (%6,4) 5, 6'sı (%2,8) 6 olarak derecelendirilmiştir.

Gruplar fibrozis açısından tek tek incelendiklerinde; 64 OİH olgusunun 26'sında (%40,6) 0, 5'inde (%7,8) 1, 14'ünde (%21,9) 2, 6'sında (%9,4) 3, 5'inde (%7,8) 4, 5'inde (%7,8) 5 ve 3'ünde (%4,7) 6 olarak değerlendirilmiştir.

63 HepB olgusunun 44'ünde (%69,8) 0, 1'inde (%1,6) 1, 7'side (%11,1) 2, 4'ünde (%6,3) 3, 3'ünde (%4,8) 4, 2'sinde (%3,2) 5 ve 2'side (%3,2) 6 olarak değerlendirilmiştir.

62 HepC olgusunun 7'sinde (%11,3) 0, 15'inde (%24,2) 1, 13'ünde (%21) 2, 15'inde (%24,2) 3, 7'sinde (%11,3) 4, 5'inde (%8) 5 olarak değerlendirilmiştir. Fibrozis skoru 6 olarak derecelendirilen HepC olgumuz bulunmamaktadır.

30 PBS olgusunun 11'inde (%36,7) 0, 2'sinde (%6,6) 1, 5'inde (%16,7) 2, 6'sında (%20) 3, 3'ünde (%10) 4, 2'sinde (%6,7) 5 ve 1'inde (%3,3) 6 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların laboratuvar değerleri incelendiğinde; HbsAg değeri 219 olgunun 64'ünde pozitif saptanırken, 155'inde negatiftir. Pozitif olarak saptanan olguların 63'ü HepB, 1'i ise OİH olgusudur.

HbvDNA ise, 62 olguda yüksek, 157 olguda dūşüktür. Yüksek olarak saptanan olguların 61'i HepB, 1'i ise OİH olgusudur.

ANA, AMA, AMA M2, pANCA, SMA, LKM, SLA otoantikörleri ve IgA, IgM ve IgG değerleri incelenen diğer laboratuvar parametreleridir.

Olgulardan 48'i OİH, 22'si PBS, 1'i HepB ve 1'i HepC tanılı olmak üzere 219 olgunun 72'sinde ANA otoantikörü pozitif olarak saptanmıştır.

219 olgunun 33'ünde AMA otoantikörü pozitif olarak saptanırken; bu olguların 17'si PBS ve 16'sı OİH olgularıdır. HepB ve HepC olgularının tamamında AMA otoantikörü negatiftir.

Olgulardan 18'i PBS ve 17'si OİH olmak üzere 219 olgunun 35'inde AMA M2 otoantikörü pozitif olarak saptanmıştır. HepB ve HepC olgularının tamamında AMA M2 otoantikörü negatiftir.

219 olgunun 6'sında pANCA otoantikörü pozitif olarak saptanırken; bu olguların 4'ü OİH, 1'i HepB ve 1'i PBS olgularıdır. HepC olgularının tamamında pANCA otoantikörü negatiftir.

LKM ve SLA otoantikörü 1 OİH olgusunda pozitif olarak saptanırken; PBS, HepB ve HepC olgularının tamamında negatiftir.

SMA otoantikör pozitifliğine ise hiç bir olguda rastlanmamıştır.

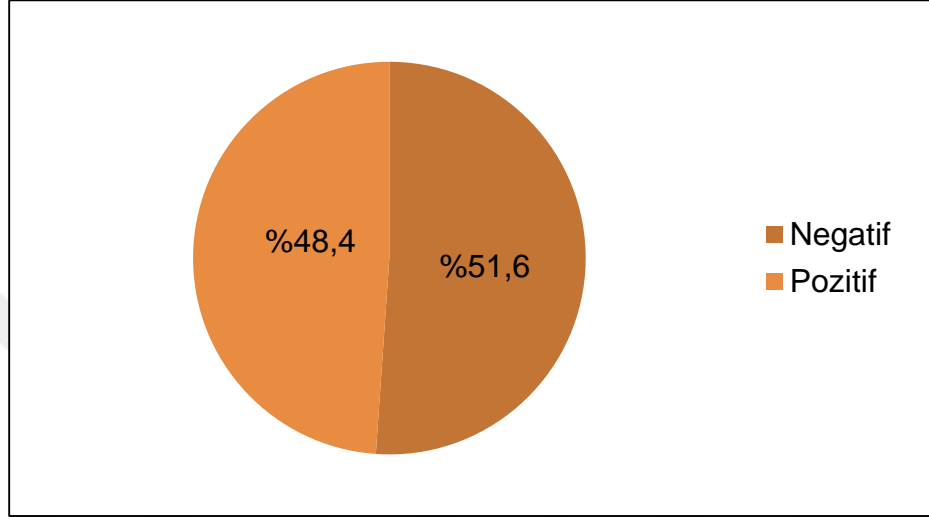
Olgulardan 38'i OİH, 5'i PBS ve 3'ü HepC olmak üzere 219 olgunun 46'sında IgG düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. HepB olgularının tamamında IgG düzeyleri dūşüktür.

Olgulardan 16'sı OİH ve 15'i PBS olmak üzere 219 olgunun 31'inde IgM düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. HepB ve HepC olgularının tamamında IgM düzeyleri dūşüktür.

Olgulardan 5'i OİH, 1'i HepC ve 2'si PBS olmak üzere 219 olgunun 8'inde IgA düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. HepB olgularının ise tamamında IgA düzeyleri dūşüktür.

8. İmmünohistokimyasal Bulgular

CK7 antikorunu kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmada 219 olgunun 113'ünde (%51,6) immünreaktivite izlenmez iken; 106'sında (%48,4) immünreaktivite mevcuttur (Şekil-5).



Şekil-5: Olguların CK7 immünreaktivitesine göre dağılımı

8.1. OİH, HepB, HepC ve PBS Olgularının CK7 İmmünreaktivitesi Açısından Karşılaştırılması

64 OİH olgusunun 18'inde (%28,1) CK7 immünreaktivitesi gözlenmezken, 46'sında (%71,9) pozitif boyanma tespit edilmiştir. CK7 immünreaktivitesi pozitif olarak saptanan OİH olguları tüm olguların %21'ini oluşturmaktadır.

63 HepB olgusunun 49'unda (%77,8) CK7 immünreaktivitesi gözlenmezken, 14'ünde (%22,2) pozitif boyanma tespit edilmiştir. CK7 immünreaktivitesi pozitif olarak saptanan HepB tanılı olgular tüm olguların %6,4'ünü oluşturmaktadır.

62 HepC olgusunun 35'inde (%56,5) CK7 immünreaktivitesi gözlenmezken, 27'sinde (%43,5) pozitif boyanma tespit edilmiştir. CK7 immünreaktivitesi pozitif olarak saptanan HepC tanılı olgular tüm olguların %12,3'ünü oluşturmaktadır.

30 PBS olgusunun 11'inde (%36,7) CK7 immünreaktivitesi gözlenmezken, 19'unda (%63,3) pozitif boyanma tespit edilmiştir. CK7 immünreaktivitesi pozitif olarak saptanan PBS olguları tüm olguların %8,7'sini oluşturmaktadır.

OİH, HepB, HepC ve PBS olgularının CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırması sonucu elde edilen veriler Tablo-11'de sunulmaktadır.

Tablo-11: OİH, HepB, HepC ve PBS olgularının CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırılması

CK7 immünohistokimya	OİH	HepB	HepC	PBS	Toplam
Pozitif	46 (%71,9)	14 (%22,2)	27 (%43,5)	19 (%63,3)	106
Negatif	18 (%28,1)	49 (%77,8)	35 (%56,5)	11 (%36,7)	113
Toplam	64	63	62	30	219

OİH ve HepB olguları CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırıldıklarında, OİH olgularında HepB olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Aynı karşılaştırma HepC olguları ile yapıldığında da benzer sonuç elde edilmiştir. OİH olgularındaki CK7 pozitif immünreaktivite HepC tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). OİH olguları CK7 immünreaktivitesi açısından PBS olguları ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

HepB ve HepC olguları CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırıldıklarında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

PBS ve HepB olguları CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırıldığında, PBS olgularındaki CK7 pozitif boyanma yüzdesi HepB olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Bu olgular HepC olguları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

8.2. Yaş ve CK7 İmmünreaktivitesinin Karşılaştırılması

CK7 negatif olan olgularda yaş dağılımı 5-72 aralığında olup ortalama yaş 42,07'dir. CK7 pozitif olan olgularda ise yaş dağılımı 12-76 aralığında olup ortalama yaş 51,5'tir. CK7 immünreaktivitesi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

8.3. Cinsiyet ve CK7 İmmünreaktivitesinin Karşılaştırılması

CK7 immünreaktivitesi göstermeyen 113 olgunun 74'ü (%65,5) kadın, 39'u (%34,5) erkektir. CK7 immünreaktivitesi gösteren 106 olgunun ise 79'u (%74,5) kadın, 27'si (%25,5) erkektir. CK7 immünreaktivitesi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Olguların CK7 immünohistokimya boyanmasına göre sosyo-demografik özellikleri Tablo-12'de sunulmaktadır.

Tablo-12: Olguların CK7 immünohistokimya boyanmasına göre sosyo-demografik özellikleri

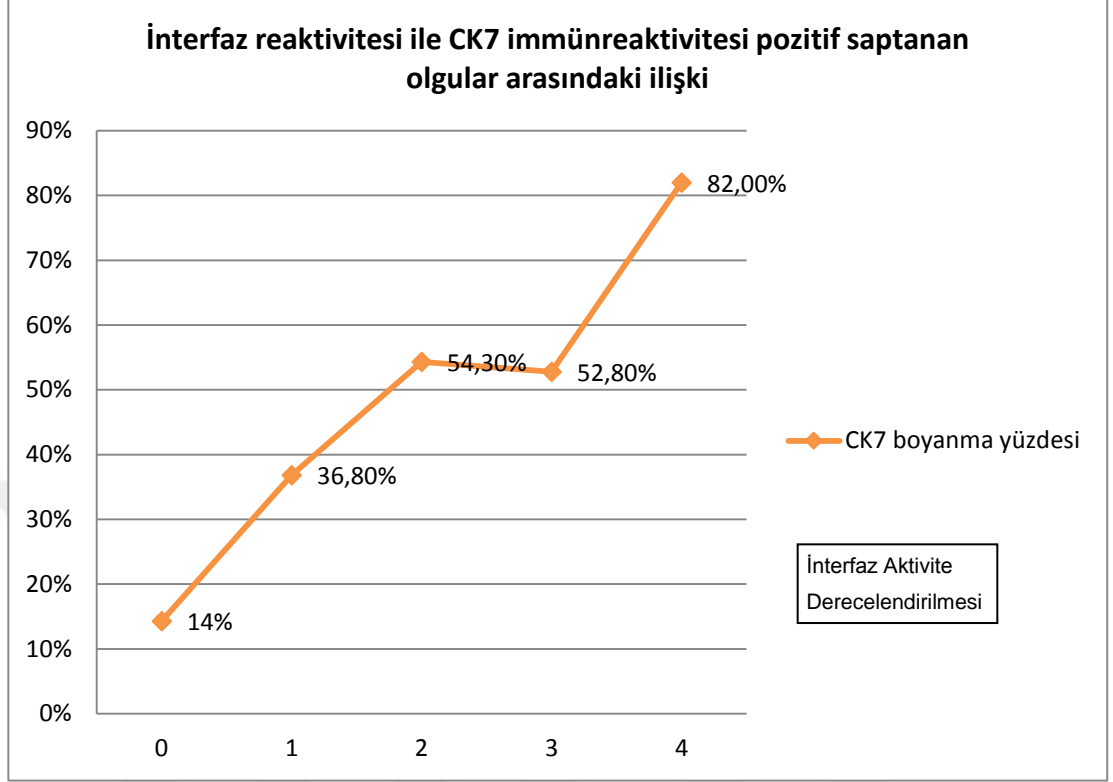
	Negatif (n=113)	Pozitif (n=106)
Yaş (Yıl)	42,07 (5-72)	51,5 (12-76)
Cinsiyet (K/E)	74 (%65,5)/39 (%34,5)	79 (%74,5)/27 (%25,5)

Veriler n(%), medyan(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

8.4. İnterfaz Aktivitesi ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

CK7 immünreaktivitesi ile interfaz aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; interfaz aktivitesi arttıkça CK7 boyanma olasılığının da arttığı tespit edilmiştir. İnterfaz aktivitesi 0 olarak derecelendirilen olguların sadece %14,3'ünde boyanma saptanırken, 1 olarak derecelendirilen olguların %36,8'inde, 2 olarak derecelendirilen olguların %54,3'ünde, 3 olarak derecelendirilen olguların %52,8'sinde ve 4 olarak derecelendirilen olguların %82'sinde CK7 ile boyanma saptanmıştır (Tablo-13). CK7 immünreaktivitesi ile interfaz aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Tablo-13: interfaz reaktivitesi ile CK7 immünreaktivitesi pozitif saptanan olgular arasındaki ilişki



Gruplar CK7 immünreaktivitesi ile interfaz aktivitesi arasındaki ilişki açısından tek tek değerlendirildiklerinde; OİH olgularında interfaz aktivitesi 0 olarak derecelendirilen 7 olgunun 4'ünde (%57,1), 1 olarak derecelendirilen 14 olgunun 11'inde (%78,6), 2 olarak derecelendirilen 13 olgunun 9'unda (%69,2), 3 olarak derecelendirilen 12 olgunun 7'sinde (%58,3) ve 4 olarak derecelendirilen 17 olgunun 14'ünde (%82,3) CK7 ile pozitif boyanma saptanmıştır.

HepB olgularında interfaz aktivitesi 0 olarak derecelendirilen 33 olgunun 1'inde (%3), 2 olarak derecelendirilen 10 olgunun 6'sında (%60), 3 olarak derecelendirilen 5 olgunun 2'sinde (%40) ve 4 olarak derecelendirilen 6 olgunun 5'inde (%83,3) CK7 ile pozitif boyanma saptanmıştır. İnterfaz aktivitesi 1 olarak derecelendirilen 5 olgunun hiçbirinde CK7 ile pozitif immünreaktivite görülmemiştir.

HepC olgularında interfaz aktivitesi 0 olarak derecelendirilen 8 olgunun 1'inde (%12,5), 1 olarak derecelendirilen 11 olgunun 1'inde (%9), 2

olarak derecelendirilen 13 olgunun 5'inde (%38,5), 3 olarak derecelendirilen 12 olgunun 6'sında (%50) ve 4 olarak derecelendirilen 18 olgunun 14'ünde (%77,8) CK7 ile pozitif boyanma saptanmıştır.

PBS olgularında interfaz aktivitesi 0 olarak derecelendirilen 1 olguda (%100), 1 olarak derecelendirilen 4 olgunun 2'sinde (%50), 2 olarak derecelendirilen 9 olgunun 4'ünde (%44,4), 3 olarak derecelendirilen 7 olgunun 4'ünde (%57,1) ve 4 olarak derecelendirilen 9 olgunun 8'inde (%88,9) CK7 ile pozitif boyanma saptanmıştır.

8.5. Fibrozis ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

CK7 immünreaktivitesi ile fibrozis derecesinin ilişkisi değerlendirildiğinde; fibrozis ile CK7 boyanması arasında doğrusal bir ilişki tespit edilememiştir. Fibrozis derecesi 0 olarak değerlendirilen olguların %29,5'inde, 1 olarak değerlendirilen olguların %17,4'ünde, 2 olarak değerlendirilen olguların %64,1'inde, 3 olarak değerlendirilen olguların %74,2'sinde, 4 olarak değerlendirilen olguların %72,2'sinde, 5 olarak değerlendirilen olguların %57,1'inde ve 6 olarak değerlendirilen olguların tamamında CK7 ile boyanma saptanmıştır. CK7 immünreaktivitesi ile fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

Gruplar CK7 immünreaktivitesi ile fibrozis derecesinin ilişkisi açısından tek tek değerlendirildiğinde; OİH olgularında fibrozis derecesi 0 olarak derecelendirilen 26 olgunun 17'sinde (%65,4), 1 olarak derecelendirilen 5 olgunun 2'sinde (%40), 2 olarak derecelendirilen 14 olgunun 12'sinde (%85,7), 3 olarak derecelendirilen 6 olgunun tamamında (%100), 4 olarak derecelendirilen 5 olgunun 4'ünde (%80), 5 olarak derecelendirilen 5 olgunun 2'sinde (%40) ve 6 olarak derecelendirilen 3 olgunun tamamında (%100) CK7 ile pozitif boyanma saptanmıştır.

HepB olgularında fibrozis derecesi 0 olarak derecelendirilen 44 olgunun 4'ünde (%9), 2 olarak derecelendirilen 7 olgunun 4'ünde (%57,1), 3 olarak derecelendirilen 4 olgunun 1'inde (%25), 4 olarak derecelendirilen 3 olgunun 2'sinde (%66,7), 5 olarak derecelendirilen 2 olgunun 1'inde (%50) ve 6 olarak derecelendirilen 2 olgunun tamamında (%100) CK7 ile pozitif

boyanma saptanmıştır. Fibrozis derecesi 1 olarak saptanan tek olguda CK7 ile pozitif immünreaktivite saptanmamıştır.

HepC olgularında fibrozis derecesi 0 olarak derecelendirilen 7 olgunun 1'inde (%14,3), 2 olarak derecelendirilen 13 olgunun 5'inde (%38,5), 3 olarak derecelendirilen 15 olgunun 11'inde (%73,3), 4 olarak derecelendirilen 7 olgunun 5'inde (%71,4) ve 5 olarak derecelendirilen 5 olgunun tamamında (%100) CK7 ile pozitif boyanma saptanmıştır. Fibrozis derecesi 1 olarak derecelendirilen hiçbir olguda CK7 ile pozitif immünreaktivite gözlenmemiştir. Fibrozis derecesi 6 olarak derecelendirilen hiçbir olguda CK7 ile pozitif immünreaktivite gözlenmemiştir.

PBS olgularında fibrozis derecesi 0 olarak derecelendirilen 11 olgunun 4'ünde (%36,3), 1 olarak derecelendirilen 2 olgunun tamamında (%100), 2 olarak derecelendirilen 5 olgunun 4'ünde (%80), 3 olarak derecelendirilen 6 olgunun 5'inde (%83,3), 4 olarak derecelendirilen 3 olgunun tamamında (%100), 6 olarak derecelendirilen tek olguda (%100) CK7 ile pozitif boyanma saptanmıştır. Fibrozis derecesi 5 olarak derecelendirilen hiçbir olguda CK7 ile pozitif immünreaktivite gözlenmemiştir.

8.6. ANA Otoantikör Düzeyleri ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

CK7 immünreaktivitesi saptanan olguların 51'inde ANA pozitifliği izlenirken, 55'i negatiftir. CK7 immünreaktivitesi saptanmayan olguların 92'sinde ANA negatif iken, 21'inde pozitifdir (Tablo-14). CK7 immünreaktivitesi ile ANA pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$)

Tablo-14: Olgulardaki CK7 immünreaktivitesinin ANA değeri ile karşılaştırması

CK7 immünohistokimya	ANA		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	51	55	106
Negatif	21	92	113
Toplam	72	147	

Gruplar CK7 immünreaktivitesi ile ANA pozitifliği açısından tek tek incelendiklerinde; CK7 pozitif immünreaktivite gösteren 46 OİH olgusunun 35'inde (%76), 27 HepC olgusunun 1'inde (%3,7) ve 19 PBS olgusunun 15'inde (%78,9) ANA pozitifliği saptanmıştır. HepB olgularının hiçbirinde ANA pozitifliğine rastlanmamıştır.

8.7. AMA Otoantikör Düzeyleri ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

CK7 immünreaktivitesi saptanan olguların 23'ünde AMA pozitif iken, 83'ünde negatiftir. CK7 immünreaktivitesi saptanmayan olguların ise 10'unda AMA pozitif, 103'ünde negatiftir. CK7 immünreaktivitesi ile AMA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

CK7 immünreaktivitesi saptanan olguların 27'sinde AMA M2 pozitif iken, 79'unda negatiftir. CK7 immünreaktivitesi saptanmayan olguların ise 8'inde AMA M2 pozitif, 105'inde negatiftir. CK7 immünreaktivitesi ile AMA M2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Olgulardaki CK7 immünreaktivitesinin AMA ve AMA M2 değeri ile karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler Tablo-15'de sunulmaktadır.

Tablo-15: Olgulardaki CK7 immünreaktivitesinin AMA ve AMA M2 değeri ile karşılaştırılması

CK7 immünohistokimya	AMA		Toplam	AMA M2		Toplam
	Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	
Pozitif	23	83	106	27	79	106
Negatif	10	103	113	8	105	113
Toplam	33	186		35	184	

Gruplar CK7 immünreaktivitesi ile AMA pozitifliği açısından tek tek incelendiğinde; CK7 pozitif immünreaktivite gösteren 46 OİH olgusunun 12'sinde (%26) ve 19 PBS olgusunun 17'sinde (%89,5) AMA pozitifliği saptanmıştır. HepB ve HepC olgularının hiçbirinde AMA pozitifliğine rastlanmamıştır. CK7 pozitif immünreaktivite gösteren OİH tanılı 46 olgusunun 14'ünde (%30,4) ve PBS tanılı 19 olgusunun 13'ünde (%68,4) AMA M2

pozitifliği saptanmıştır. HepB ve HepC olgularının hiçbirinde AMA M2 pozitifliğine rastlanmamıştır.

8.8. Serum İmmünglobülin Düzeyleri ile CK7 İmmünreaktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

CK7 immünreaktivitesi saptanan olguların 38'inde IgG değeri yüksek iken, 68'inde normal değerler içerisindedir. CK7 immünreaktivitesi saptanmayan olguların ise 8'inde IgG yüksek, 105'inde normal değerler içerisindedir. CK7 immünreaktivitesi ile IgG yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$).

CK7 immünreaktivitesi saptanan olguların 23'ünde IgM değeri yüksek iken, 83'ünde normal değerler içerisindedir. CK7 immünreaktivitesi saptanmayan olguların ise 8'inde IgM yüksek, 105'sında normal değerler içerisindedir. CK7 immünreaktivitesi ile IgM yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,005$).

IgA yüksekliği 223 olgunun 8'inde saptanmıştır. Sayısal azlıkları nedeniyle bu olgular ile CK7 immünreaktivitesi arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

Olgulardaki CK7 immünreaktivitesinin IgG ve IgM değerleri ile karşılaştırılmasına dair veriler Tablo-16'da sunulmaktadır.

Tablo-16: Olgulardaki CK7 immünreaktivitesinin IgG ve IgM değerleri ile karşılaştırılması

CK7 immünohistokimya	IgG		Toplam	IgM		Toplam
	Yüksek	Normal		Yüksek	Normal	
Pozitif	38	68	106	23	83	106
Negatif	8	105	113	8	105	113
Toplam	46	173		31	188	

Gruplar CK7 immünreaktivitesi ile IgG yüksekliği açısından tek tek incelendiğinde; CK7 pozitif immünreaktivite gösteren 46 OİH olgusunun 31'inde (%67,4), 27 HepC olgunun 2'sinde (%7,4) ve 19 PBS olgunun 5'inde (%26,3) IgG yüksekliği saptanmıştır. HepB olgularının hiçbirinde IgG yüksekliğine rastlanmamıştır.

Gruplar CK7 immünreaktivitesi ile IgM yüksekliği açısından tek tek incelendiğinde; CK7 pozitif immünreaktivite gösteren 46 OİH olgusunun 14'ünde (%30,4), ve 19 PBS olgusunun 9'unda (%47,4) IgM yüksekliği saptanmıştır. HepB ve HepC olgularının hiçbirinde IgM yüksekliğine rastlanmamıştır.

Tablo-18: Olguların CK7 boyanma özelliklerine göre klinikopatolojik verileri

	Negatif (n=113)	Pozitif (n=106)	p- değeri
Yaş (yıl)	42,07 (5-72)	51,5 (12-76)	0,123*
Cinsiyet (K/E)	75/39	82/27	<0,001*
ANA(+)	22	52	<0,001*
AMA(+)	11	24	0,019*
AMA M2(+)	9	28	0,001*
IgG(yüksek)	8	38	<0,001*
IgM(yüksek)	8	23	0,004*

* *Pearson Chi Square testi*

Tablo-19: OİH ve HepB olgularının CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırılması

		OİH	HepB	Toplam
CK7 immünreaktivitesi	Negatif	18	49	67
	Pozitif	46	14	60
Toplam		64	63	127

**p-değeri; <0,001 (Pearson Chi Square testi)*

Tablo-20: OİH ve HepC olgularının CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırılması

		OİH	HepC	Toplam
CK7 immünreaktivitesi	Negatif	18	35	53
	Pozitif	46	27	73
Toplam		64	62	126

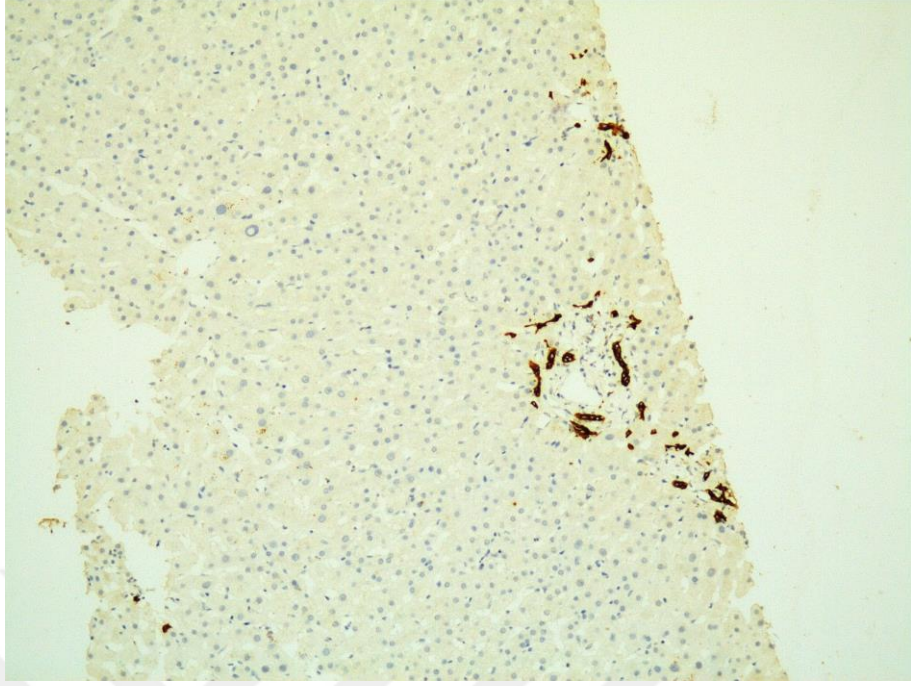
**p-değeri; <0,001 (Pearson Chi Square testi)*

Tablo-21: OİH ve PBS olgularının CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırılması

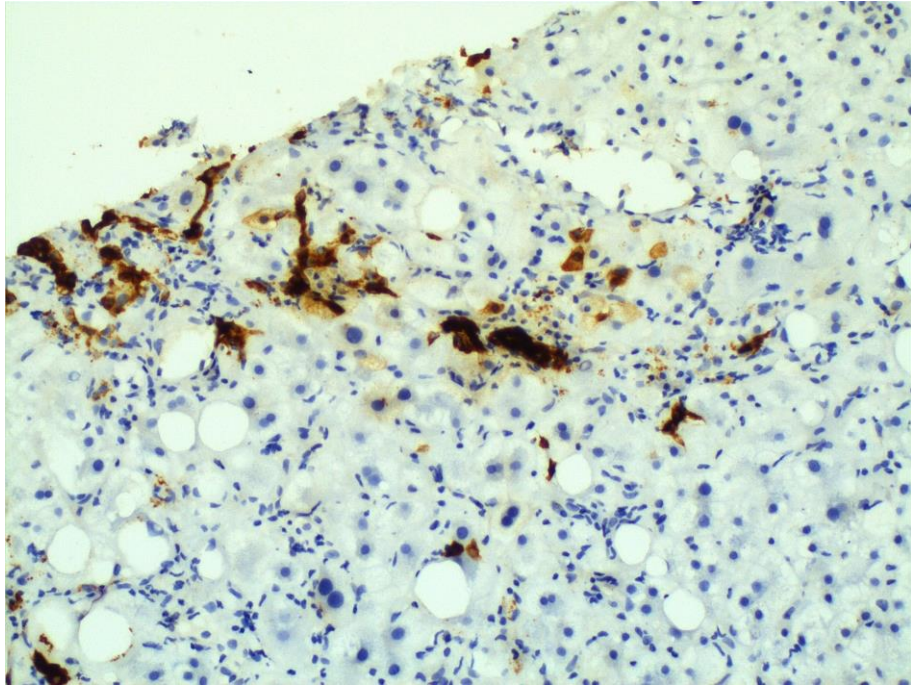
		OİH	PBS	Toplam
CK7 immünreaktivitesi	Negatif	18	11	29
	Pozitif	46	19	65
Toplam		64	30	94

p-değeri; 0,551 (Pearson Chi Square testi)

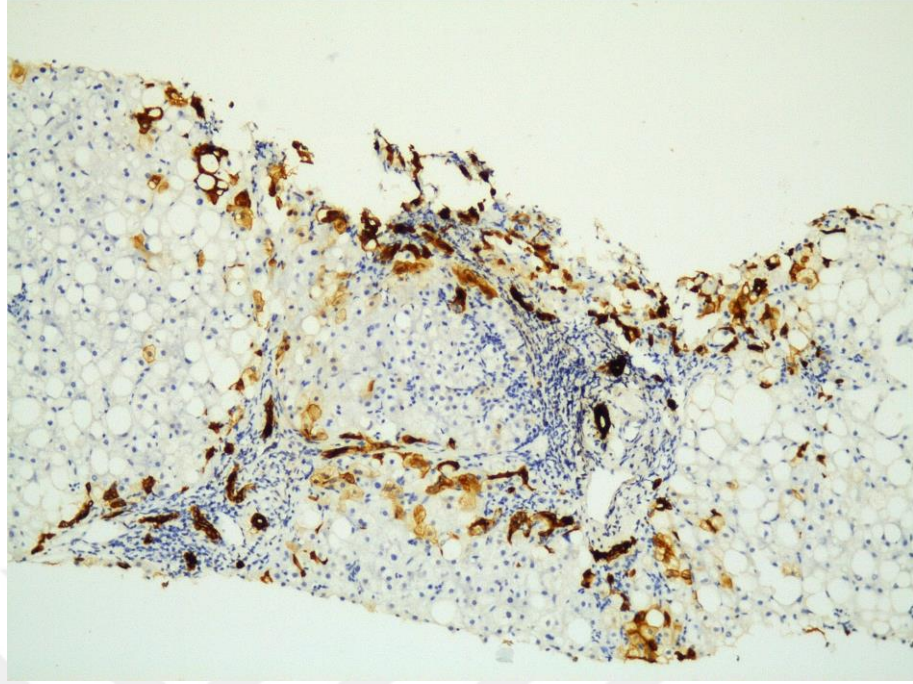




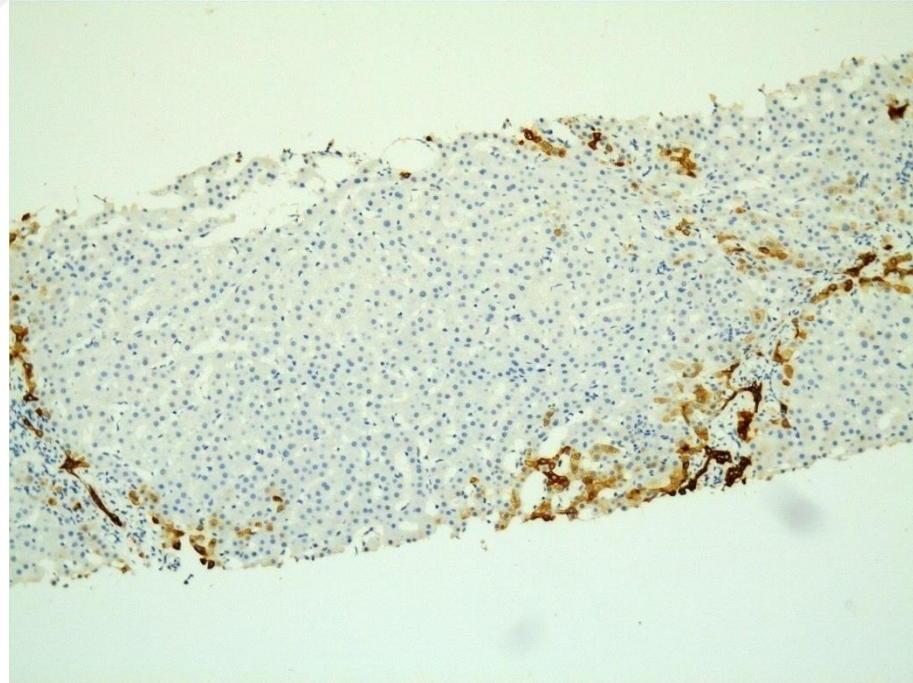
Şekil-6: CK7, negatif boyanma (Boyanma Skoru: 0) (x40) (Sadece duktus epitel hücreleri boyanmış, hepatositlerde boyanma izlenmemiştir.)



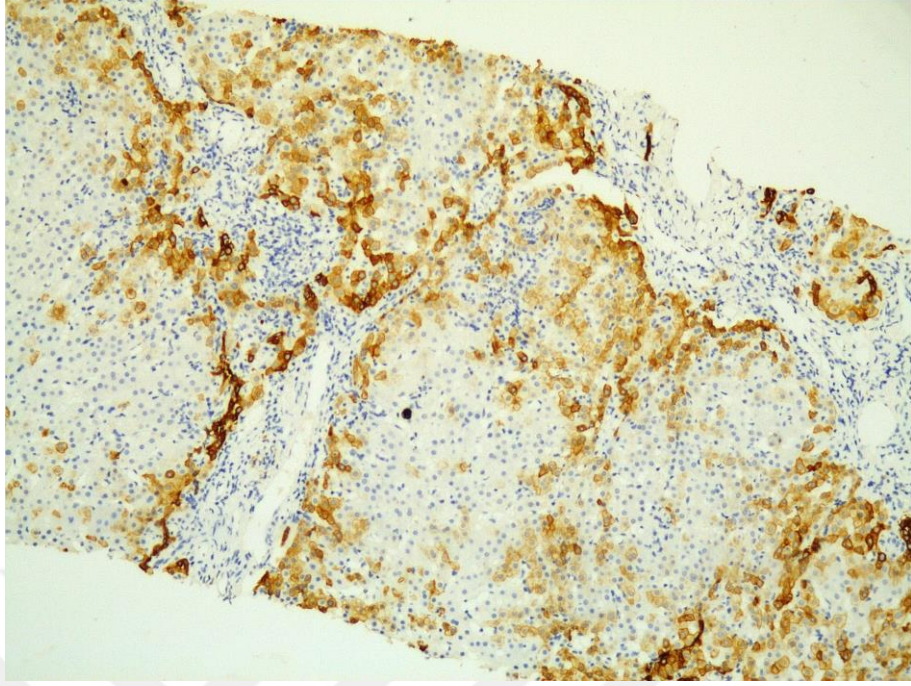
Şekil-7: CK7, pozitif boyanma (Boyanma Skoru: 1) (x100)



Şekil-8: CK7, pozitif boyanma (Boyanma Skoru: 2) (x40)



Şekil-9: CK7, pozitif boyanma (Boyanma Skoru: 3) (x40)



Şekil-10: CK7, pozitif boyanma (Boyanma Skoru:4) (x100)

TARTIŞMA VE SONUÇ

OİH ilk kez 1950 yılında Jan Waldenström tarafından genç kadınlarda saptanan kronik hepatitin bir formu olarak tanımlanmıştır. Zaman içerisinde otoimmün hastalıklarla ilişkisinin gözlenmesi, ANA ve lupus eritematosus hücrelerinin saptanması ile lupoid hepatit olarak isimlendirilse de 1965 yılında uluslararası bir toplantıda bugünkü anlamıyla otoimmün hepatit kavramı Mackay ve ark.'ı tarafından tanımlanmış ve kabul görmüştür [107].

OİH insidans ve prevalansının genetik, çevresel faktörler, ırk ve etnik köken gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesi nedeniyle global epidemiyolojisi hakkında net bir veri elde etmek mümkün değildir. Prevalansının 4/100.000 ila 42,9/100.000 arasında değiştiğini bildiren yayınlar mevcut iken, insidansı 0,67/100.000 ila 2,23/100.000 arasında değişmektedir [108].

OİH her iki cinsiyette ve herhangi bir yaş grubunda tespit edilebilmekle birlikte hastalığın kadınlarda görülme sıklığının erkeklere oranla 4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Kadınlarda erken erişkin ve menopoz dönemi olmak üzere bimodal bir yaş dağılımı gösterebilir [2,23,109].

Çalışmamızda yer alan OİH olgularının ortalama tanı yaşı 45,34 olup, yaş aralığı 5 ile 74 arasındadır. Erkek hastaların yaş aralığı 11-65 arasında (ortalama tanı yaşı 35,7), kadın hastaların yaş aralığı 5-74 arasında (ortalama tanı yaşı 46,7) değişmektedir.

OİH olgularımızı yaş gruplarına göre 18 yaş altı, 18-45 yaş arası ve 45 yaş üstü olmak üzere sınıflandırdığımızda 10'unun 18 yaş altında (%15,6), 19'unun 18-45 yaş arası (%29,7) ve 35'inin 45 yaş üstünde (%54,7) olduğu görüldü. Grønbæk ve ark.'nın [110] 1721 olgudan oluşan çalışmasında hem erkek hem de kadınlarda yaş dağılımının erken erişkin dönem ve 70 yaş civarı olmak üzere bimodal bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Van Gerven ve ark.'nın [109] 1313 olgudan oluşan çalışmasında olguların %12'sinin 18 yaş altında olduğu, kadınlarda ortalama tanı yaşınının 48 (aralık 5-87), erkeklerde ise 43 (aralık 6-87) olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada adolesanlarda ve orta

yaş kadınlarda olmak üzere iki yaş piki izlenirken; erkeklerde herhangi bir yaşta pik saptanmamıştır.

Çalışmamızda yer alan OİH olgularımızın 56'sı kadın (%87,5), 8'i erkektir (%12,5). Kadın/erkek oranı 7 olup serimizde bu oran literatüre göre daha yüksektir.

OİH tanısı, hastalığın heterojen doğası gereği özellikle tanısı akılda bulundurulmadığı takdirde zor bir tanıdır. Unutulmamalıdır ki; olguların klinik prezentasyonu iştah kaybı, bulantı, yorgunluk gibi nonspesifik semptomlarla olabileceği gibi sarılık, palmar eritem, deri altında küçük ve kırmızı örümcek damarlar (spider nevi) gibi spesifik semptomlarla da olabilir. 1993 yılında Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu, hasta popülasyonlarını standardize etmek amacıyla bir skora sistemi geliştirmiş ve sonra da 1999 ve 2008 yıllarında revizyon yaparak rutin pratikte kullanılmaya uygun hale getirilmiştir. Bu skora sisteminde serum otoantikör ve IgG düzeyleri, histopatolojik bulgular ve viral hepatit markerları baz alınmaktadır. Bu verilere göre OİH tanısı; klinik prezentasyon, biyokimyasal karaciğer testleri, serum IgG ve otoantikörler gibi serolojik bulgular, viral hepatit varlığı ve histopatolojik bulguların kombinasyonuna dayanmaktadır [111,112].

ALT ve AST değerlerinde yükseklik olan bir olgunun karaciğer hastalıkları yönünden araştırılması gerekmektedir. OİH olgularında serumda IgG düzeylerinin yükselmesi beklenen bir bulgudur ancak olguların %30'luk bir kısmında normal seviyelerde IgG düzeylerinin olabileceği de unutulmamalıdır. Abe ve ark.'nın [113] çalışmasında 1008 hastanın 392'sinde (%38,9) serum IgG düzeylerinin 2 mg/dl'nin altında olduğu saptanmış ve HBV ve HCV'ye bağlı kronik hepatit olgularının ayırımında sınır değer 1,961 mg/dl olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda OİH tanılı olguların 38'inde (%59,4) IgG düzeyleri yüksek olarak saptanırken, 26 olguda (%40,6) normaldir. IgG değerlerinin yanısıra IgM ve IgA açısından da olgular incelendiğinde; 64 olgumuzun 16'sında (%25) IgM düzeylerinin, 5'inde (%7,8) ise IgA değerlerinin yükseldiği saptanmıştır.

OİH tanısı için ayırt edici bir özellik serum otoantikör düzeyleridir ancak ANA, SMA ve LKM otoantikörleri hastalığa özgü değildir. Bu otoantikörler diğer sistemik ve organ spesifik otoimmün hastalıklarda da serolojik marker olarak

saptanabilir. Hastalığa özgüllüğü nedeniyle yüksek tanısal değere sahip otoantikor; SLA/LP otoantikorudur ancak bu otoantikor OİH hastalarının sadece %30 kadarında saptanmaktadır [113]. Çalışmamızda ANA otoantikoru 72 olguda, LKM otoantikoru ise 1 olguda pozitif olarak saptanırken, SMA otoantikor yüksekliğine herhangi bir olguda rastlanmamıştır. LKM otoantikoru pozitif saptanan olgu ile ANA otoantikoru pozitif saptanan olgulardan 48'i OİH tanısı almıştır. SLA/LP otoantikorunun pozitif olarak saptandığı tek olgumuzda OİH tanısı almış grupta yer almaktadır. Olgular OİH'de saptanabilen ancak OİH için spesifik olmayan AMA, AMA M2 ve pANCA otoantikorları açısından incelendiğinde, OİH tanılı 64 olgunun 16'sında (%25) AMA, 17'sinde (%26,6) AMA M2 ve 4'ünde (%6,2) pANCA pozitif olarak saptanmıştır.

OİH tanısı için biyopsi gerekli olmakla birlikte tek başına yeterli bir kriter değildir. OİH skorlama sisteminde histopatolojik özelliklerine göre olgular "OİH ile uyumlu" ve "OİH için tipik" şeklinde gruplandırılmaktadır. OİH için tipik olan histopatolojik bulgular; interface hepatit, hepatosit rozetleri ve emperipolezistir. Bu bulguların yanı sıra portal ve periportal inflamasyon, plazma hücrelerinden zengin lenfoplazmositer infiltrasyon da görülebilen diğer özelliklerdir.

İnterface hepatit OİH tanısını kuvvetle destekleyen histopatolojik bir bulgudur ancak farklı nedenlerle gelişen hepatitlerde de gözlenebilir. OİH olgularının %84-98'inde interface hepatit mevcuttur [112]. Çalışmamızda yer alan OİH tanılı olguların 7'sinde (%10,9) interfaz aktivitesi 0, 14'ünde (%21,9) 1, 14'ünde (%21,9) 2, 12'sinde (%18,7) 3 ve 17'sinde (%26,7) 4 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen HepB, HepC ve PBS olguları ile OİH olguları interfaz aktivitesi açısından karşılaştırıldıklarında, HepB olgularında interfaz aktivitesinin OİH olgularına oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). HepC ve PBS olguları ile OİH olgular arasında interfaz aktivitesi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

OİH olgularında gözlenebilen bir diğer histopatolojik bulgu fibrozistir. Fibrozis değerlendirmesinin OİH tanısına bir katkısı yoktur ancak olgunun tedavisinin yönlendirilmesine katkı sağlayabileceği için önemli bir histopatolojik özelliktir [113]. Çalışmamızda OİH olgularımızın 26'sında (%40,6) fibrozis derecelendirmesi 0, 5'inde (%7,8) 1, 14'ünde (%21,9) 2, 6'sında (%9,4) 3, 5'inde

(%7,8) 4, 5'inde (%7,8) 5 ve 3'ünde (%4,7) 6 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen HepB, HepC ve PBS olguları ile OİH olguları fibrozis açısından karşılaştırıldıklarında, HepB olgularında fibrozis derecesinin OİH olgularına oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). HepC ve PBS olguları ile OİH olguları arasında fibrozis derecesi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Karaciğer bilindiği üzere çeşitli etiyolojilerle meydana gelen, özellikle de hafif ve orta derecedeki hasarlanmalarda ciddi rejenerasyon kapasitesine sahip bir organdır. Bu tarz hasarlanmalarda rejenerasyonu sağlayan temel mekanizma hepatositlerin proliferasyon yeteneğidir. Ciddi ve kronik hasarlanmalarda tek başına hepatosit proliferasyonunun rejenerasyon için yeterli olmadığı düşüncesi zaman içerisinde karaciğerin gelişim ve rejenerasyonunu anlayabilmek adına çalışmalar yapılması ihtiyacını doğurmuştur. Uzun yıllardır hayvan modellerine dayalı olarak gerçekleştirilen bu çalışmalar insan çalışmaları için de bir baz oluşmuştur [115].

Hayvan modellemelerine dayalı çalışmalarda karaciğer rejenerasyonunda rol alan bir grup hücre tanımlanmıştır. Oval hücre olarak ifade edilen bu hücreler, morfolojik ve immünofenotipik olarak safra duktus epiteli ile hepatosit arasında özelliklere sahip hücrelerdir. Hayvanlarda oval hücre olarak tabir edilen bu hücrelerin insanlardaki karşılığı duktuler hepatosit (hepatik progenitör hücre)dir. Bu hücrelerin Hering kanallarından köken aldığı düşünülmektedir ve başta otoimmün karaciğer hastalıkları olmak üzere, kronik bilier hastalıklar ve kronik viral hepatitlerde de görülebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [116,117].

Normal insan karaciğerinde hepatositler, immünohistokimyasal olarak CK8 ve CK18 ile ekspresyon gösterirken, CK7 ile ekspresyon göstermezler. Duktuler hepatositlerin, viral hepatitler, PBS, PSK gibi bazı karaciğer hastalıklarında özellikle periportal bölgede anormal CK7 ekspresyonu gösteren hepatositler olarak tespit edilebileceği bilinmektedir [115,117].

OİH tanısının zor bir tanı olması ve otoimmün karaciğer hastalıklarında kronik viral hepatitlere nazaran kolestazın daha baskın bir özellik olması,

duktuler hepatosit varlığının viral hepatitler ile otoimmün karaciğer hastalıkları arasında ayırıcı tanıya katkı sağlayabileceği fikrini doğurmuştur.

Matsukuma ve ark.'nın [115] HepB, HepC, nonalkolik karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, PBS, OİH ve çeşitli etiyolojilerle meydana gelen diğer non-neoplastik karaciğer hastalıklarına sahip 113 olgudan oluşan çalışmada olguların %56'sında immünohistokimyasal olarak CK7 ile hepatosit boyanması saptanmıştır. PBS olgularının %57,1'i, HepC olgularının %50'si ve OİH olgularının %40'ında CK7 ile ekspresyon gözlenirken; HepB olgularında bu oran % 38,1'dir.

Goldstein ve ark.'nın [118] yapmış olduğu çalışmada CK7 ekspresyonunun erken evre ve hafif aktif PBS olguları ile OİH olgularını ayırmadaki rolü araştırılmıştır. Çalışmada PBS olgularına ait biyopsi örneklerinde ortalama CK7 reaktif periportal hepatosit skoru 2.13 (dağılım 0-3) iken, OİH olgularında 0.13 (aralık, 0-1) olarak saptanmıştır. CK7 ekspresyonunun 0 ile 3 arasında skorlandığı bu çalışmada, 20 PBS olgusunun 7'si (% 35) ve 18 OİH olgusunun tamamında (% 100) periportal CK7 hepatosit skoru 0 veya 1'dir. OİH olgularının hiç birinde 1'in üzerinde puan alabilecek bir CK7 ekspresyonuna rastlanmamıştır.

Çalışmamızda; OİH olgularında CK7 immünohistokimyasal boyaması ile duktuler hepatosit, progenitör kök hücre hiperplazisi ya da duktal metaplazi olarak da adlandırılan periportal hücrel değişiklikleri ortaya koymak ve sık görülen kronik hepatit olgularında duktuler hepatosit varlığının ve yaygınlığının ayırıcı tanı için anlamını, otoimmün hepatitlerde tanı için objektif bir kriter olup olamayacağını araştırmak amaçlanmıştır.

OİH yanı sıra; HepB, HepC ve PBS'den oluşan dört olgu grubu CK7 boyanması açısından iki farklı derecelendirme sistemi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada OİH olgularına ait biyopsi örneklerinde ortalama CK7 immünreaktif hepatosit skoru 1,797, HepB olgularına ait biyopsi örneklerinde ortalama CK7 immünreaktif hepatosit skoru 0,413, HepC olgularına ait biyopsi örneklerinde 1,048 ve PBS olgularına ait biyopsi örneklerinde 1,9 olarak saptanmıştır ve dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,005$). Her iki derecelendirme sistemiyle de ayrı ayrı değerlendirildiğinde; OİH olgularında

CK7 immünreaktif hepatosit skorunun, HepB ve HepC olgularına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,005$).

OİH olguları CK7 immünreaktivitesi açısından PBS olguları ile karşılaştırıldıklarında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,005$).

PBS ve HepB olguları ile CK7 immünreaktivitesi açısından karşılaştırıldıklarında, PBS olgularındaki CK7 pozitif boyanma yüzdesinin HepB olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Bu olguların HepC olguları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,005$).

SONUÇ;

Çalışmamızda OİH olguları, CK7 immünohistokimyasal boyaması ile tespit edilen duktuler hepatosit hücrelerinin varlığı ve yaygınlığı açısından diğer otoimmün karaciğer hastalıkları ve kronik hepatitler (HepB, HepC ve PBS) ile karşılaştırılmış ve aralarında bir fark saptanıp saptanamayacağı araştırılmıştır.

Elde edilen veriler ortaya koymaktadır ki; CK7 immünreaktivitesi OİH olgularını kronik viral hepatitlerden ayırmada klinikopatolojik değerlendirmeye yardımcı ek bir yöntem olarak kullanılabilir ancak çalışmamızdaki kronik viral hepatit olgularında da CK7 immünreaktif hepatositlerin yaygın olarak saptanması ve PBS olguları ile OİH tanılı olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememesi nedeniyle, CK7 immünreaktif hepatosit skorunun OİH tanısı için geçerli histopatolojik kriterler içerisine alınmasının uygun olmayacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Waldenstrom J. Liver, blood proteins and food proteins. *Dtsch Z Verdau Stoffwecheselkr.* 1952;30(2):803-7.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
3. Schaefer EA, Pratt DS. Autoimmune hepatitis: current challenges in diagnosis and management in a chronic progressive liver disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:84-9.
4. Torbensen M. Autoimmune Hepatitis. *Biopsy Interpretation of the liver.* 1st ed. Philadelphia: WoltersKluwer Health; 2015. p171-87.
5. Diniz G, Akata T, Aköz G, et al. 30 Günde Karaciğer ve Safra Yolları Patolojisi 1. Baskı İzmir: O'TıpKitaveYayıncılık; 2017. 35.
6. Demetris AJ, Seaberg EC, Wennerberg A, et al. Ductular reaction after submassive necrosis in humans. Special emphasis on analysis of ductular hepatocytes. *Am J Pathol.* 1996 Aug;149(2):439-48.
7. Tan J, Hytioglou P, Wieczorek R, et al. Immunohistochemical evidence for hepatic progenitor cells in liver diseases. *Liver.* 2002 Oct;22(5):365-73.
8. Mills SE. *Histology for Pathologists.* 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2012.633-43.
9. Ross M.H. Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas* 6. Baskı Ankara: Palme Yayıncılık;2014. 628.
10. Kuntz E. Kuntz H.D. *Hepatology Textbook and Atlas.* 3th edition. Germany: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008. p20-2.
11. Ohtani O, Ohtani Y. Lymph circulation in the liver. *Anat Rec (Hoboken).* 2008 Jun;291(6):643-52.
12. Rosai J. *Rosai and Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi.* 1.Cilt. 10. Baskı. İstanbul; 2015. 858-9.
13. Suriawinata A.A, Thung N.S. *Liver Pathology.*1th edition. New York: Demos Medical Publishing;2011. 16.
14. Kanel C.Gary, Korula J. *Atlas of Liver Pathology.* 3th edition. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2011.p5-9.
15. Burt D.A, Portmann C.B, Ferrell D.L. *MacSween's Pathology of the Liver.* 6th edition. China:Churcill Livingstone Elsevier;2012 p7-26.
16. Arias M.I, Alter J.H, Boyer L.J, et al. *The Liver: Biology and Pathobiology.* 5th edition. UK:John Wiley&Sons;2009. p3-15.
17. Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, et al. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002;50(5):713–7.
18. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46(6):1828–35.
19. Okten A, D.K., Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, et al. Kronik Hepatitlerin Etyolojik Dağılımı. *Turk J Gastroenterol* 1998;(2):113-5.

20. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48(1):140–7.
21. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2051–7.
22. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications and clinical features. *Clinics in liver disease*. 2002;6(3):605-21.
23. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, et al. 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.
24. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 635-47.
25. Muratori L, Longhi MS. The interplay between regulatory and effector T cells in autoimmune hepatitis: Implications for innovative treatment strategies. *J Autoimmun*. 2013;46:74–80.
26. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
27. Malik T.A, Saeed S. Autoimmune hepatitis: a review. *J Pak Med Assoc*. 2010 May;60(5):381-7.
28. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51: 2040–8.
29. Donaldson PT. Genetics of autoimmune and viral liver diseases; understanding the issues. *Journal of hepatology*. 2004;41(2):327-32.
30. Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut*. 2004;53(4):599-608.
31. Gatselis N.K, Zachou K, Koukoulis G.K, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):60-83.
32. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *Journal of hepatology*. 2002;37(3):302-8.
33. Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y et al. Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2005;42(4):578-84.
34. Liu PMF, Miranda DM, Fagundes EDT, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: The role of genetic and immune factors. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 28; 19(28): 4455-63.
35. Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1994;19(3):609-15.
36. Mehendiratta V, Mitroo P, Bombonati A, et al. Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1):98–103.

37. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al. Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(8):1688-96.
38. Cancado EL, Abrantes-Lemos CP, Terrabuio DR. The importance of autoantibody detection in autoimmune hepatitis. *Front Immunol*. 2015 May 13;6:222.
39. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A, et al. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *Journal of clinical pathology*. 1976;29(5):403-10.
40. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;24(5):1068–73.
41. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of “autoimmune” hepatitis. *Hepatology* 1987;7(6):1333–9.
42. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, et al. Review article: autoimmune hepatitis current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(8):887-913.
43. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, et al. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(21):3374-87.
44. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, et al. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology*. 1988;8(6):1662-6.
45. Palioura S, Herkel J, Simonović M, et al. Human SepSecS or SLA/LP: selenocysteine formation and autoimmune hepatitis. *Biol Chem (2010)* 391:771–6.10.1515/BC.2010.078.
46. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, et al. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1(8528):292–4.
47. Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355(9214):1510–5.
48. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat* 2011;2011:390916.
49. Norris S, Collins C, Doherty DG, et al. Resident human hepatic lymphocytes are phenotypically different from circulating lymphocytes. *J Hepatol*. 1998; 28: 84–90.
50. Heydtmann M, Hardie D, Shields PL, et al. Detailed analysis of intrahepatic CD8 T cells in the normal and hepatitis C-infected liver reveals differences in specific populations of memory cells with distinct homing phenotypes. *J Immunol*. 2006; 177: 729–38.
51. Lapierre P, Lamarre A. Regulatory T Cells in Autoimmune and Viral Chronic Hepatitis. *J Immunol Res*. 2015;2015:479703.
52. An Haack, Derkow K, Riehn M, et al. The Role of Regulatory CD4 T Cells in Maintaining Tolerance in a Mouse Model of Autoimmune Hepatitis. *PLoS One*. 2015 Nov 24;10(11):e0143715.

53. Oo, Y.H., Hubscher, S.G., and Adams, D.H. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatology*. 2010; 4: 475–93.
54. Venigalla RK, Tretter T, Krienke S, et al. Reduced CD4+, CD25- T cell sensitivity to the suppressive function of CD4+, CD25high, CD127 -/low regulatory T cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2120–30.
55. Liberal R, Grant CR, Holder BS, et al. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology*. 2012; 56: 677–86.
56. Oo YH, Sakaguchi S. Regulatory T-cell directed therapies in liver diseases. *J Hepatol*. 2013 Nov;59(5):1127-34.
57. Hodgson HJ, Wands JR, Isselbacher KJ. Alteration in suppressor cell activity in chronic active hepatitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1978;75(3):1549-53.
58. Nouri-Aria KT, Hegarty JE, Alexander GJ, et al. Effect of corticosteroids on suppressor-cell activity in "autoimmune" and viral chronic active hepatitis. *The New England journal of medicine*. 1982;307(21):1301-4.
59. Vento S, Hegarty JE, Bottazzo G, et al. Antigen specific suppressor cell function in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1984;1(8388):1200-4.
60. Ichiki Y, Aoki CA, Bowlus CL, et al. T cell immunity in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(5):315-21.
61. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, et al. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *Journal of autoimmunity*. 2010;34(1):7-14.
62. Zhao L, Tang Y, You Z, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PloS one*. 2011;6(4):e18909.
63. Harada K, Shimoda S, Sato Y, et al. Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. *Clinical and experimental immunology*. 2009;157(2):261-70.
64. Obermayer-Straub P, Stassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatology*. 2000;32(Suppl 1):181-97.
65. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;5;354:54-66.
66. Edward L. Krawitt MD. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:54-66.
67. Cerit ET, Yurdaydın C. Otoimmün hepatit ve varyantları. *Güncel Gastroenteroloji*. 2006;10/3:246-56.
68. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH et al. Classification of chronic hepatitis; Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
69. Cassani F, Muratori L, Manotti P et al. Serum autoantibodies and the diagnosis of type-1 autoimmune hepatitis in Italy: A reappraisal at the light of hepatitis C virus infection. *Gut* 1992;33:1260-3.

70. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1206-11.
71. Bianchi FB, Cassani F, Lenzi M, et al. Impact of international autoimmune hepatitis group scoring system in definition of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41(1):166-71.
72. Czaja AJ, Carpenter Ha. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1996; 41/2:305-14.
73. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Mar;57(3):610-24.
74. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016 Mar;10(2):177-203.
75. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* 2015 Jun;9(2):187-219.
76. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:625–31.
77. Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, et al. Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:255–58.
78. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(10):1232–40.
79. Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009;50(6):1210–8.
80. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
81. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
82. Perdigo 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.
83. Sema K, Takei M, Uenogawa K, et al. Felty's syndrome with chronic hepatitis and compatible autoimmune hepatitis: a case presentation. *Intern Med.* 2005;44(4):335-41.
84. Yamaike N, Saigo K, Imoto S, et al. Autoimmune hepatitis accompanied by idiopathic thrombocytopenic purpura and Sjogren's syndrome. *Intern Med.* 2002;41(1):72.
85. Ko KF, Ho T, Chan KW. Autoimmune chronic active hepatitis and polymyositis in a patient with myasthenia gravis and thymoma. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1995;59(5):558-9.
86. Gleeson D, Heneghan M a. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60:1611–29.

87. Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G, et al. (European Association for the Study of the Liver) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015 Oct;63(4):971-1004.
88. Leung J, Dowling L, Obadan I, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:3218.
89. Yada N, Kudo M, Chung H, et al. Autoimmune hepatitis and immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2013;31(5-6):415-20.
90. Odze RD, Goldblum JR. *Surgical pathology of the gi tract, liver, biliary tract and pancreas.* 2th edition. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2009. 633-43. 1035-49.
91. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report:review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
92. Çetin S.E. Otoimmün hepatitlere yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics* 2017;2(1):19-24.
93. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, et al. Autoimmune hepatitis. *Seminars in immunopathology.* 2009;31(3):421-35.
94. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
95. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 7;14(21):3368-73.
96. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015 Apr-Jun;80(2):150-9.
97. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology.* 2009;51(2):237-67.
98. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences.* 2013;58(2):326-43.
99. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;8(6):530-4.
100. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001 Mar;33(3):544-53.
101. Bianchi FB. Autoimmune hepatitis: the lesson of the discovery of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1993;18(3):273–5.
102. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2011 Apr;56(4):958-76.
103. Ferrell LD, Kakar S. *Liver Pathology Consultant pathology series;4.* 1th edition. New York:Demos Medical Publishing;2011. 299-300.
104. Glass, C., Kim, K. H., Fuchs, E. Sequence and expression of a human type II mesothelial keratin. *J. Cell Biol.* 101: 2366-2373, 1985.
105. Glass, C., Fuchs, E. Isolation, sequence, and differential expression of a human K7 gene in simple epithelial cells. *J. Cell. Biol.* 107: 1337-1350, 1988.

106. Bateman AC, Hübscher SG. Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies. *Histopathology*. 2010 Mar;56(4):415-25.
107. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;124:767–80.
108. Kim BH, Choi HY, Ki M, et al. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. *PLoS One*. 2017 Aug 3;12(8):e0182391.
109. Van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al; Dutch Autoimmune hepatitis STUDY group. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Oct;49(10):1245-54.
110. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):612-7.
111. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011 Jul;55(1):171-82.
112. Van Gerven NM, De Boer YS, Mulder CJ, et al. Auto immune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 May 21;22(19):4651-61.
113. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al; Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2011 Sep;46(9):1136-41.
114. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2004 Oct;41(4):677-83.
115. Matsukuma S, Takeo H, Kona T, et al. Aberrant cytokeratin 7 expression of centrilobular hepatocytes: a clinicopathological study. *Histopathology*. 2012 Nov;61(5):857-62.
116. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology*. 2004 Jun;39(6):1477-87.
117. Tan J, Hytioglou P, Wiczorek R. Immunohistochemical evidence for hepatic progenitor cells in liver diseases. *Liver*. 2002 Oct;22(5):365-73.
118. Goldstein NS, Soman A, Gordon SC. Portal tract eosinophils and hepatocyte cytokeratin 7 immunoreactivity helps distinguish early-stage, mildly active primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Am J Clin Pathol*. 2001 Dec;116(6):846-53.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında büyük katkıları olan, patoloji ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini hiç esirgemeyerek eğitimimde önemli paya sahip Doç. Dr. Şaduman BALABAN ADİM'a, her konuda desteği, öğrettikleri ve emeği için anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Ülviye YALÇINKAYA'ya, eğitimim süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum patoloji anabilim dalının saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY, Prof. Dr. Ömer YERCİ, Prof. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ, Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU, Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU, Doç. Dr. Berna AYTAÇ VURUŞKAN, Doç. Dr. Nesrin UĞRAŞ ve Doç. Dr. Fatma ÖZ ATALAY'a, tezime olan katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Deniz SIĞIRLI'ya, birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda görevli tüm teknisyen ve personel arkadaşlara yardımları ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bugüne gelmemde en çok emeği geçen, her koşulda yanımda olan canım annem Serpil IŞIKOĞLU ve babam Fahrettin IŞIKOĞLU'na, sevgisini ve desteğini her daim hissettiren sevgili eşim Bahadır ÖZŞEN'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

29.06.1988 yılında Bursa'da doğdum. İlköğretimimi Hatice İsmail Hakkı Kayan İlkokulu; lise eğitimimi Mudanya Sami Evkuran Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2006 yılında başladığım Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldum. 2014 yılının Ağustos ayından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

