



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010-2017 TARİHLERİ ARASINDA OTOİMMÜN HEPATİT TANILI ERİŞKİN
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK EPİDEMİYOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aytül COŞAR ERTEM

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2010-2017 TARİHLERİ ARASINDA OTOİMMÜN HEPATİT TANILI ERİŞKİN
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK EPİDEMİYOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aytül COŞAR ERTEM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

BURSA – 2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
1. AMAÇ VE GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OTOİMMÜN HEPATİT.....	2
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.1.2. PATOGENEZ	3
2.1.3. OTOANTİKORLAR.....	4
2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	6
2.1.5. EKSTRAHEPATİK BULGULAR.....	6
2.1.6. KOMPLİKASYONLAR.....	7
2.1.7. OTOİMMÜN HEPATİTİN TİPLERİ	8
2.1.8. VARYANT SENDROMLAR.....	10
2.1.9. OTOİMMÜN HEPATİT TANISI.....	10
2.1.10. OTOİMMÜN HEPATİT AYIRICI TANISI.....	13
2.1.11. OTOİMMÜN HEPATİTTE TEDAVİ ENDİKASYONLARI....	13
2.1.12. OTOİMMÜN HEPATİT TEDAVİ REJİMLERİ.....	15
2.1.13. TEDAVİ YAN ETKİLERİ.....	16
2.1.14. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17

2.1.15. ALTERNATİF TEDAVİLER.....	18
2.1.16. TEDAVİNİN KESİLMESİ VE YÖNETİMİ.....	19
2.1.17. KARACİĞER NAKLİ.....	19
3. MATERYAL VE METOD.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
6. KAYNAKLAR.....	39
7. TEŞEKKÜR.....	48
8. ÖZGEÇMİŞ.....	49

ÖZET

Otoimmün hepatit (OİH), etiyojisi bilinmeyen immün sistem aracılı karaciğer hastalığıdır. Dolaşımda otoantikörlerin varlığı ve yüksek serum globulin konsantrasyonlarının olduğu immünolojik özelliklerle karakterizedir. Çok ırklı toplumlarda OİH epidemiyolojisi ve klinik seyri hakkında az sayıda rapor bulunmaktadır.

Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın amacı 01.01.2010-30.06.2017 tarihleri arasında merkezimizde takip ettiğimiz 202 OİH'li hastanın demografik, etyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini, histolojik bulgularını, tedavi sonrası hastalık prognozunu, hastalık komplikasyonlarını araştırmaktır. Ayrıca, tedavi kesilme süresi, tedavi kesildikten sonra nüks gelişimini ve uygulanan tedavi ile remisyon elde edilenlerin bulgularının literatür çalışmaları ile karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda hastalar; yaş, cinsiyet, serum immünglobülin G, serum protein elektroforezi, lipid profili, karaciğer ultrasonografisi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testleri, eşlik eden varyant sendrom varlığı ve karaciğer biyopsilerinin detaylı analizi (lenfosit infiltrasyonu, interface hepatit, rozet formasyonu, eşlik eden kronik hepatit, siroz ve nonalkolik steatohepatit varlığı), hastalığı provoke eden ilaç kullanım öyküsü, karaciğere spesifik otoantikörlerin mevcudiyeti ve titreleri, tedavi ajanları (prednizolon, azatiopürin, ursodeoksikolik asit), tedavi süresi ve remisyon süresi, nüks varlığı, nüks ve takip süreleri açısından değerlendirildi.

202 hastanın tümüne, Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu kriterlerine göre teşhis kondu. Median tanı yaşı 46 ve hastaların çoğunluğu kadındı (%86). Tanı anı median karaciğer enzimleri; AST 100 İÜ/L, ALT 127 İÜ/L, GGT 146 İÜ/L, ALP 178 İÜ/L olarak bulundu. Hastaların otoantikörlerinin dağılımı detaylı analiz edildi ve en yaygın otoantikör antinükleer antikor (ANA) bulundu (%86). Karaciğer biyopsi yapılma oranı (%80.1) ve biyopsi yapılanların detaylı biyopsi analizi sorgulandı; 145'inde (%71.8) lenfosit infiltrasyonu, 94'ünde (%46.5) arayüz hepatiti ve 19'unda rozet formasyonu (%9.4) bulundu. 31

hastada (%15.3) tanı öncesi hastalığı provoke ettiği düşünölen ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda 76 hastada (%37.6), OİH'e eşlik eden başka bir otoimmün hastalık vardı ve 109 hastada (%53.9) biyopsi materyalinde tanımlanmış olan varyant sendrom saptandı. 186 hastada (%92.1) tedavi ile remisyona ulaşıldı. Remisyona girme median süresi 4 ay bulundu. Tedaviye rağmen remisyona ulaşılammayan 16 hastada (%7.9) teşhis anında siroz saptandı. 64 hastada (%34.4) hastalık nüks etti. Nüks süresinin medianı hastalık başlangıcından itibaren 48 ay olarak bulundu. Median takip süresi 60 ay olarak hesaplandı.

Çalışmamızın epidemiyolojik sonuçları daha önce yayınlanan çalışmalarla karşılaştırıldı ve literatür verileri ile benzer veriler olduğu göröldü.

Anahtar kelimeler: Otoimmün hepatit, epidemiyoloji, OİH tedavisi.

ABSTRACT

Epidemiological Evaluation of Retrospective in Adults With Autoimmune Hepatitis between 2010-2017 Dates

Autoimmune hepatitis (AIH) is an immunemediated liver disease of unknown etiology. It is characterized by immunologic features, generally including the presence of circulating autoantibodies and high serum globulin concentrations. There has been a paucity of reports on the epidemiology and clinical course of AIH in multiethnic populations.

The purpose of this retrospective study is to investigate the demographic, etiological, clinical, laboratory and radiological characteristics, histological findings, prognosis after treatment, disease complications of 202 patients with AIH treated in our center between 01.01.2010-30.06.2017. In addition, it was aimed to compare the duration of treatment discontinuation, relapse development after discontinuation of treatment, and the findings obtained in the remission with the applied therapy with the literature studies.

Patients were evaluated in terms of age, sex, serum immunoglobulin G, serum protein electrophoresis, lipid profile, liver ultrasonography, liver function tests before treatment initiation and after treatment initiation, presence of accompanying variant syndrome and detailed analysis of liver biopsy (lymphocyte infiltration, interface hepatitis, rosette formation, concomitant chronic hepatitis, cirrhosis or NASH presence), presence of provoking drug use narrative at diagnosis, presence and titers of liver specific antibodies, treatment agents (prednisolone, azathiopurine, ursodeoxycholic acid), duration of therapy and remission, presence of recurrence and recurrence time, duration of recurrence and follow-up.

All 202 patients were diagnosed according to International Autoimmune Hepatitis Group criteria. The median age of diagnosis was 46

years and the majority of the patients were female (86%). Median values of liver enzymes at diagnosis; AST 100 İU/L, ALT 127 İU/L, GGT 146 İU/L, ALP 178 İU/L. The autoantibody distribution in the patients was analyzed in detail and the most common autoantibody (86%) was found to be antinuclear anticor (ANA). The rate of liver biopsy and the detailed biopsy analysis of the constructs were questioned; lymphocyte infiltration in 145 (71.8%), interface hepatitis in 94 (46.5%) and rosette formation was found in 19 (9.4%). 31 (15.3%) patients who were diagnosed with AIH had a drug use history that was thought to provoke the patient before diagnosis. In our study, we found 76 (37.6%) patients with another autoimmune disease accompanying AIH and 109 patients (53.9%) had the variant syndrome identified in the biopsy material. The remission was achieved with treatment in 186 patients (92.1%). Entering the median was 4 months. Despite treatment, liver cirrhosis was detected at the time of diagnosis in 16 patients (7.9%) who could not be remissioned. The number of relapsed patients was 64 (34.4%). The median recurrence time was found to be 48 months from the onset of the disease. The duration of median follow-up was calculated as 60 months by the patients who were diagnosed with AIH.

The epidemiologic results of our study were compared with the previously published studies and it was seen that the data were similar to the literature data.

Keywords: Autoimmune hepatitis, epidemiology, AIH treatment.

1.AMAÇ VE GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH), karaciğerin nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi hastalığı neyin tetiklediği net olarak anlaşılamamıştır. Klinik olarak çoğunlukla asemptomatik olsa da, akut hepatitle veya tanı anında sirozla da ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda en sık karaciğer enzimleri, gama globulin ve otoantikör düzeylerinde artışla kendini gösterir.

OİH tanısı, 1993 yılında kurulan ve 1999'da revize edilen Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG) tarafından belirlenen kriterlerle standardize edilmiştir. 2008 yılında bu kriterler basitleştirilmiş olup günümüzde de son revize edilmiş bu hali kullanılmaktadır. Bu kriterlerle hesaplanan puanlama sonuçlarına göre olası ya da kesin OİH tanısı alabilmektedir (1,2).

Hastalık, dolaşımdaki otoantikörlerin varlığına göre iki gruba ayrılır. Tip 1, antinükleer antikor (ANA) ve/veya anti düz kas antikoru (ASMA) varlığı ile tanımlanır. Tip 2, anti liver kidney mikrozomal 1 antikorunun (anti LKM1) ve/veya anti-karaciğer sitozol antijeni 1 (anti LC1) varlığı ile tanımlanır (2).

OİH tedavisi, 2010 Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışma Derneği (AALSD) Uygulama Kılavuzunda önerilen şekliyle; prednizon monoterapisi veya azatiyopürin ve prednizon kombinasyonu rejimine dayanmaktadır. Tedaviyle hastaların %65-80'i remisyona girebilmektedir (3,4). Fakat, hastaların %86'sının, immünsüpresif tedavi kesildikten sonra nüks etme ihtimali mevcuttur. Dolayısıyla OİH, asemptomatik hastalıktan ilerleyici karaciğer fonksiyon bozukluğuna kadar gidebilen bir yelpazede seyir gösterebilir (2,5). Bu çalışmadaki amacımız; OİH tanılı hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri ve bunların klinik seyir ve prognoz üzerine etkilerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. OTOİMMÜN HEPATİT

OİH; aminotransferaz yüksekliği, hipergamaglobülinemi, otoantikör pozitifliği, portal plazma hücre infiltrasyonu ve interface hepatit ile karakterize, uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektiren karaciğerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (6).

İlk olarak 1950'li yıllarda tanımlanmış olup başlangıçta sistemik lupus eritematosus'a (SLE) olan benzerliği nedeni ile lupoid hepatit olarak adlandırılmıştır (7). Fakat ilerleyen yıllarda, SLE'de görülen organ tutulumlarının bu hastalarda görülmediği anlaşılması üzerine bu terminoloji terk edilmiştir (8). Yapılan çalışmalar sonucunda otoimmün hepatit için yıllar içinde daha iyi bir tanım ve sınıflandırma tanımlanmıştır. 1960'larda kronik aktif hepatit, HBs antijen (-) kronik aktif hepatit gibi isimler kullanılmış olup, ilk kez 1965'te otoimmün hepatit tanımı kullanılmıştır. Ve 1990'lardan bu yana sadece bu isimle anılmaktadır (9).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

OİH, tüm etnik gruplarda ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Ülkemiz için kesin bir prevalans belirtilmemekle birlikte Türkiye'deki kronik hepatitlerin %1.5-1.9'unun otoimmün hepatit olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,11).

1984 ve 2000 yılları arasında Alaska'da toplanan verilere göre; OİH'in her 100.000'de 42.9'a kadar yüksek oranda görülebildiği saptanmıştır (12). Ancak şu unutulmamalıdır ki, bu çalışma küçük bir alanda ve çok sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır.

Güncel mevcut araştırmalarla, Batı ülkelerinde tüm kronik hepatit nedenlerinin %11-20'sinin OİH kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. Danimarka ve İsveç ülkelerinde insidans oranlarının araştırıldığı bir çalışmada; yılda 100.000 nüfusa karşılık OİH insidansı sırasıyla 1.7 ve 0.85 olarak saptanmıştır (13,14).

Asya'da ise OİH epidemiyolojisini gösteren güvenilir bir çalışma henüz bulunmasa da, bu bölgede OİH'in daha az sıklıkta görüldüğü düşünülmektedir.

Japonya'da ise OİH insidansı, 0.08-0.15 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (15).

Sonuç olarak, OİH sıklığı gün geçtikçe daha da artmaktadır. Fakat bunun gerçek bir yükselişin yansıması mı, yoksa hastalığın diyagnostik tanı kriterleri farkındalığının artmasından mı kaynaklandığı net bilinmemektedir.

OİH, her iki cinsiyette de görülebilse de; kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada kadın:erkek cinsiyet oranı yaklaşık 4:1 bulunmuştur (16). Japonya'da yapılan başka bir çalışmada ise kadın:erkek cinsiyet oranının 6:1 olduğu saptanmıştır (17).

OİH, yaş dağılımı açısından bimodal dağılım göstermektedir; birincisi çocukluk-erken gençlik dönemi, ikincisi ise 4-6.dekadalardır (özellikle bu aralıktaki postmenapozal kadınlar) (18,19).

2.1.2. PATOGENEZ

Otoimmün hepatitin patogenezi günümüzde bile net anlaşılabilmiş değildir. Fakat oluşmasında; genetik faktörler, immün tolerans mekanizmasındaki bozukluklar ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (20,21). Bunu açacak olursak; genetik olarak hassas bireylerde immün toleranstaki bozuklukların zemin oluşturması ve Hepatotropik viruslar (HAV, HBV, HCV, HDV, HSV 1, EBV, CMV), bakteriler, kimyasallar, ilaçlar gibi çevresel faktörlerin de tetikleyici olması ile, hepatik dokuya karşı abartılı bir immün yanıt meydana gelir. İmmün toleranstaki bozukluktan kasıt; T süpresör lenfositlerin sayısal ve işlevsel bozukluklarının neden olduğu immün regülatuar sistemin işlevindeki değişikliktir (22,23).

OİH patogenezi araştıran son çalışmalarda, sitoplazmik enzimlerden oluşan otoantijen taklitçileri olan tetikleyicilerin OİH oluşumuna katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur. Örneğin; OİH ile ilişkili olan sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) ile Hepatit C virüsünün poliproteinleri arasında birçok çalışmada benzerlik saptanmış ve bu grupta anti LKM1 otoantiklorları sıklıkla pozitif bulunmuştur (24). Aynı mekanizma sitomegalovirus ve herpes simplex virus tip 1 antijenleri ile de olmaktadır (25). İmmün sistemin bu viral proteinleri antijen olarak tanıması ve reaksiyon vermesi sonucunda hastalık ortaya çıkabilmektedir. Hepatotropik virüslerin yanı sıra, antibiyotikler (nitrofurantoin

ve minosiklin dahil), statinler ve anti tümör nekrozis faktör (anti TNF) ajanları da otoantijen gibi görev alıp OİH'i tetikleyebilir (26,27).

Ayrıca otoimmün hepatitli hastalarda hepatosit yüzey antijenlerine karşı otoantikolar saptanmıştır. Özellikle HLA DR3, HLA DR4, HLA B8 ve HLA DW3 allellerinin OİH'lilerde, normal topluma göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (28).

Son çalışmalarda sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4) geninin varlığı da artmış OİH insidansı ile ilişkili bulunmuştur (29,30).

2.1.3. OTOANTİKORLAR

OİH'in patogenezinde ve tedavi yanıtında ilişkili olmadıkları düşünülen fakat sınıflandırılmasında kullanılan otoantikolar mevcuttur.

OİH ile kliniği uyumlu olan hastalarda serumda ilk olarak, anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA) ve anti liver kidney mikrozomal 1 antikorunun (anti LKM1) varlığına bakılır. Eğer tüm bu belirteçler negatif ve yine de OİH şüphesi varsa anti SLA (soluble liver antijene karşı gelişen antikor) bakılması önerilir (31). Anti SLA, hastaların %10-30'unda saptansa da, diğer otoantikolara göre çok daha yüksek spesifiteye sahiptir (32). Ayrıca anti SLA'nın hastalığın patogenezinde de rol oynadığına inanılır (33). Hastaların yaklaşık %10'unda tanı anında bahsedilen otoantikolar olmayıp, seroloji negatif de saptanabilir (34).

OİH'te görülebilen otoantikolar aşağıda belirtilmiştir:

Antinükleer antikor (ANA): Daha sık olarak tip 1 OİH'te görülse de genel olarak en sık rastlanan otoantikordur.

Anti Smooth muscle antikor (ASMA): ANA'dan sonra ikinci sıklıkta bulunan ve tip 1 OİH için daha tanısal olan bir otoantikordur (35). ASMA titresinin 1:320 den daha büyük olması, rutin kullanımda birçok klinik laboratuvarında olmayan anti aktin antikor pozitifliğinin bir göstergesi olup, bu antikor OİH de kötü prognoz ile ilişkili olarak gösterilmektedir (36).

Anti Liver-Kidney microsomal 1 antikor (Anti LKM 1): Tip 2 OİH'e daha spesifik olan ve sıklıkla tip 2 OİH'te bulunan otoantikordur (37).

Anti Soluble liver antigen/Liver pankreas antikoru (Anti SLA/LP):

Bu antikor hastaların %10-30'unda pozitif olarak saptanmakla birlikte, OİH için daha spesifik bir antikor olarak kabul edilmektedir (32).

Yukarıda sayılan otoantikolar OİH de sıklıkla görülenlerdir. Bunlar ve daha az sıklıkla görülebilen otoantikolar Tablo 1'de gösterilmiştir (38).

Primer biliyer sirozda görülen antimitokondriyal antikolar (AMA), otoimmün hepatitte görülen ANA, anti SLA veya anti SMA'ya eşlik edebilir. Fakat AMA'nın izole varlığı, overlap sendromunun ortaya çıktığı nadir durumlarda dışında, hemen hemen her zaman birincil olarak biliyer sirozu gösterir (23,39).

Tablo-1: OİH'te görülen antikolar, moleküler hedefleri, tanı ve tedavideki önemleri.

Otoantikor	Moleküler hedef	Tanı /tedavideki önemi
Anti SLA/LP	Sep tRNA:SEC tRNA sentaz	*Hastalığa en spesifik *Karaciğer yetmezliğinden ölüm daha sık
Anti LKM1	Sitokrom 450 2D6	*Tip 2 OİH için tanısız
ASMA	Aktin ve aktin olmayan kısımlar	*Tip 1 OİH için tanısız
Anti LKM3	Üridin difosfat glukronozil transferaz	*HCV ile birlikte olan OİH vakalarının %7'sinde pozitif
Anti LC1	Formiminotransferaz siklodeaminaz	*Erken yaşta başlangıç *Diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik *İnflamasyon belirteci *Siroza hızlı gidiş
Antiactin	Polimerize F aktin	*ASMA'nın alt tipi *Erken başlangıçlı ve ağır hastalıkla ilişkili
ASGPR	Asiyaloglikoprotein reseptörü	*Histolojik aktivite ile ilişkili
Antids DNA	Histon, dsDNA	*Steroid tedavisine yanıtızlılıkla ilişkili
pANCA	Periferik nükleer membran	*Diğer testler negatif olduğunda tip 1 OİH tanısına yardımcı

Anti LC 1:Anti Liver Sitol 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.

2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Otoimmün hepatit, klinik özellik olarak heterojen ve dalgalı seyir gösteren bir yapıya sahiptir. OİH genel olarak 6 değişik formda karşımıza çıkabilir (23):

1. Asemptomatik (%15-20),
2. Akut hepatitik atak (%15-20),
3. Fulminant yetmezlik (%1),
4. Subfulminant yetmezlik (%1),
5. Kronik hepatit,
6. Karaciğer sirozu.

Asemptomatik hastalar rutin tarama muayenelerine tabi tutulduğunda ya da halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla başvurduklarında tanı alabilirler. Bu tür hastalarda aminotransferaz seviyelerinin rastlantısal olarak yüksek bulunması, karaciğer hastalığı varlığının tek ipucusu olabilir. Akut başlangıçlı hastalar akut karaciğer yetmezliğinin bulgularından olan; klinik olarak belirgin sarılık, laboratuvar olarak da protrombin zamanında uzama ve aminotransferazların belirgin artışı (>1000 Uİ/L) ile de gelebilirler. Fakat bu prezentasyon oldukça nadirdir (40). Akut başlangıçlı hastalarda tanı anında biyopsi ile kanıtlanmış siroz da karşılaşılabileceğimiz bir prezentasyon şeklidir. Hastalığın ilerlemiş olduğu bu olgularda kronik karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonun tüm bulguları tanı anında saptanabilir (41,42).

2.1.5. EKSTRAHEPATİK BULGULAR

OİH, genellikle karaciğere sınırlıdır ancak otoimmün birtakım hastalıklarla beraber görülebilmektedir. Otoimmün hepatit ile sık görülen hastalıklar arasında hemolitik anemi, immün trombositopeni (İTP), tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı ve ülseratif kolit bulunur. Buna ek olarak, tip 2 otoimmün hepatitli çocuklarda otoimmün poliglandüler sendromlar ortaya çıkabilmektedir. Son dönemde immünglobulin G 4 (IgG 4) pozitif plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize yeni bir OİH alt tipi yayınlanmış olup bu durum yüksek IgG düzeyi ve steroide iyi cevap ile ilişkili görünmektedir (43).

OİH'le birlikte görülebilen otoimmün hastalıklar ve görülme sıklıkları Tablo 2'de sunulmuştur (44,23).

Tablo-2: OİH'e eşlik eden otoimmün hastalıklar ve sıklıkları.

Ekstrahepatik Hastalıklar	OİH'lilerdeki Frekansı(%)	
Pulmoner hastalıklar	Fibroz alveolit	<1
	Pulmoner fibrozis	<1
	Sarkoidozis	<1
	Astım	1-4
	İTP	<1
Hematolojik hastalıklar	Otoimmün hem.anemi	<1
	Pernisiyöz anemi	1
	Antifosfolipit sendromu	1
Nörolojik hastalıklar	Multipl skleroz	<1
	Mononöritis multipleks	<1
Endokrinolojik hastalıklar	Otoimmün tiroidit	8-23
	Tip 1 diyabet	1-10
Gastrointestinal hastalıklar	İBH (ülseratif kolit)	2-8
	Çölyak hastalığı	1-6
Romatolojik hastalıklar	Romatoid artrit	2-4
	Sjögren hast.	1-7
	MKBDH	1-2.5
	SLE	1-2.6
	SS/CREST	<1
	PMR	<1
	Polimiyozit	<1
	Dermatomyozit	<1
Deri hastalıkları	Psöriazis	3
	Vitiligo	1-2
	Pyoderma gangrenozum	<1
	Akne	<1
	Ürtiker	<1
	Liken planus	<1
	Eritema nodozum	<1
	Dermatitis herpetiformis	<1
Diğer	Primer amenore	4
	Glomerülonefrit	1
	Kriyoglobulinemi	<1
	Üveit	<1
	OPS	<1

2.1.6. KOMPLİKASYONLAR

Otoimmün hepatitin komplikasyonları, tedavi edilmemiş veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda meydana gelen ilerleyici karaciğer hastalığına bağlı semptomlar şeklindedir. Otoimmün hepatitin, siroza ilerleyip hepatosellüler karsinom meydana getirmesi diğer kronik hepatitlerden daha az oranda

görülse de olasıdır (45,46). Bazen, otoimmün hepatit ve hepatoselüler karsinomlu hastalarda komplike bir durum olarak, Hepatit C olabilir ve bu durum mevcut hastalığın otoimmün hepatit ile ayırıcı tanısını zorlaştırabilir. Buna ek olarak, azatiyopürin veya diğer immünosupresif ajanlara sekonder bazı malignitelerin gelişmesi de komplikasyonlar arasındadır. Bu konu üzerine yapılan bir çalışma, uzun süre immünsüpresif tedavi alan otoimmün hepatitli hastalarda malign melanom dışı deri kanseri riskini yüksek saptanmıştır (47).

2.1.7. OTOİMMÜN HEPATİTİN TİPLERİ

Otoimmün hepatit, otoantikor dağılımına göre tip 1 ve 2 olarak iki alt grupta incelenmektedir (3,23). OİH'in otoantikor dağılımına göre sınıflandırılma şekli Tablo 3'te gösterilmiştir (48).

Bu otoantikor temelli sınıflandırma otörler tarafından önerilmiş olsa da, hiçbirinin hastalık seyrinde ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde geçerli ve klinik olarak yararlı bir sınıflandırma sağladığı kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, hastalığın patogenezinde bu antikorların rolünü destekleyebilecek çok az kanıt bulunmaktadır.

Tip 1 otoimmün hepatit: Tüm OİH'lerin ortalama %75-80'ini oluşturur. Tip 1 otoimmün hepatitte sıklıkla, antinükleer (ANA), anti-düz kas (SMA) ve/veya antiaktin antikorları(AAA) pozitif saptanır (3,49). Pozitif olarak kabul edilen titre, laboratuvarında kullanılan metodolojiye ve hastanın yaşına bağlı olsa da, çoğu laboratuvarında 1:80 ve daha üstünde bulunan titreler pozitif kabul edilir.

Anti SLA antikor; tip 1 ve tip 2 OİH hastaların %10-30'unda pozitif saptanabilmektedir (50). Anti SLA antikorları en spesifik otoantikor kabul edilir ve daha çok tip 2 OİH te görülür. Anti SLA antikorları ilk kez tarif edildiğinde, yanlışlıkla otoimmün hepatitin üçüncü bir formunu (tip 3 OİH) temsil edebileceği düşünülmüştü. Fakat hastalığın güncel olarak hala iki grubunun olduğu kabul edilmektedir (51).

Tip 1 otoimmün hepatit (OİH) ile sıklıkla beraber görülebilen ekstrahepatik hastalıklar; otoimmün tiroid hastalıkları, ülseratif kolit, çölyak hastalığı (52) ve romatoid artrittir (23). Ülseratif kolit, daha çok primer sklerozan kolanjit ile ilişkilidir ancak herhangi bir kolanjit özelliği olmayan OİH'e

de eşlik edebilir (53). Tip 1 OİH'le ilişkili diğer hastalıklar arasında, üveit (54), pernisiyöz anemi (55), sjögren sendromu (55,56), miks konnektif bağ dokusu hastalığı (57,58) ve CREST sendromu (59) (kalsinozis cutis, Raynaud fenomeni, özofageal dismotilite, sklerodaktili ve telenjiektazi) bulunmaktadır. Ayrıca, immünolojik mekanizması bulunmayan hastalıklardan trombotik trombositopenik purpura (55) ve orak hücre hastalığı (60,61) da beraberinde saptanabilmektedir.

Tip 2 otoimmün hepatit: OİH'lerin daha az kısmını oluşturur ve anti LKM 1 antikor veya anti LC 1 sıklıkla pozitif saptanır (37,62,63). Nadiren ANA, OİH tip 2'de de pozitif olabilir. Sık olmasa da, anti LKM 3 antikorlarının kronik delta hepatitinde de görülebileceği unutulmamalıdır (51).

Tip 2 OİH ile beraber görülebilen en sık ekstrahepatik hastalıklar; tip1 diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalıkları ve vitiligidir. Tip 2 OİH'in, OPS tip 1 (hipoparatiroidizm, kronik mukokutanöz kandidiyazis, adrenal yetersizlik), vitiligo, tırnak distrofisi ve alopesi ile giden sendromik başka bir tablo ile birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (64,65).

Tablo-3: OİH sınıflandırılması.

Tip	Otoantikor
1 (Klasik)	Antinükleer antikor (ANA) Anti-smooth muscle antikor (ASMA) Anti-aktin antikor (AAA) Anti-soluble liver/liver pancreas antijeni (anti SLA/LP) Atipik perinükleer antinötrofil stoplazmik antikor (pANCA)
2	Anti-liver/kidney mikrozomal-1 antikor (anti LKM 1) Anti-liver sitozol-1 antikor (anti LC1) Anti SLA/LP

Seronegatif otoimmün hepatit : otoimmün hepatitin tüm özelliklerini taşıyan fakat dolaşımda ANA, ASMA, anti SLA, ANCA veya Anti LKM 1/LC 1 antikorlarına sahip olmayan OİH tipidir. Şuanki verilerle seronegatif OİH adını

almış olsa da, gelecekte OİH için bulunan yeni karakteristik otoantikörlerin pozitif olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde bu vakaların daha çok kriptojenik kronik hepatit veya kriptojenik siroz oldukları düşünülmektedir. Fakat antiinflamatuvar tedaviye verdikleri terapötik yanıt, altta yatan seronegatif olarak tanımlayabileceğimiz otoimmün hepatitin tek göstergesi olarak sayılabilir. Seronegatif OİH'lilerin seyri ve tedaviye yanıtları, seropozitif hastalarla benzer şekildedir (66).

2.1.8. VARYANT SENDROMLAR

OİH'li hastalarda izlemleri sırasında ya da tanı anında, otoimmün başka karaciğer hastalıkları da (primer biliyer siroz ya da primer sklerozan kolanjit) saptanabilir (67). Bu tablo varyant form ya da overlap sendrom olarak adlandırılır ve ortalama %2-20 oranında görülür (68). Bunun dışında, hepatit B, hepatit C , daha az sıklıkla hemokromatozis ve wilson hastalığı da OİH ile birlikte görülebilir.

2.1.9. OTOİMMÜN HEPATİT TANISI

OİH'in tanısı, olası başka kronik karaciğer hastalıklarının ekartasyonu ile başlar ve klinik, laboratuvar özelliklere dayanarak şüphe devam ediyorsa ileri noninvaziv testler istenir. Tipik bulguları olan hastalarda karaciğer biyopsisi her zaman gerekmez (69).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) tarafından 2010 yılında çıkarılan kılavuza göre, tanı konmadan önce aşağıda belirtilen basamaklar gözden geçirilmelidir (3):

1. Kronik hepatite neden olabilecek diğer durumlar ekarte edildikten sonra OİH ile uyumlu klinik belirti, semptom ve laboratuvar anormallikleri olan hastalarda tanıdan şüphelenilmelidir.
2. OİH ile uyumlu laboratuvar anormallikler arasında; karaciğer biyokimyasal testlerinde bozukluk, artmış total IgG seviyeleri ve OİH'e özgü konvansiyonel serolojik göstergeler (ANA, ASMA, Anti LKM 1, AntiLC1) yer alır.
3. Konvansiyonel otoantikörler açısından negatif olanlar bireylerde, ilave otoantikörler araştırılmalıdır. Bunların arasında; en azından anti SLA/LP ve perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikör (pANCA) bulunmalıdır.

4. Yukarıdaki kanıtlara rağmen tanıdan emin olunamayan durumlarda karaciğer biyopsisi yapılmalı ve standartlaştırılmış puanlama sistemi ile skorlanmalıdır.
5. Tanı konduktan sonra kortikosteroid tedavisi başlanan, fakat üç aylık kortikosteroid tedavisine rağmen yanıt vermeyen vakalarda primer sklerozan kolanjit dışlanmalıdır, bunun için kolanjiyografi yapılabilir.
6. Otoimmün hepatit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan tüm hastalarda, primer sklerozan kolanjiti ekarte etmek için kolanjiyografik incelemeler yapılmalıdır.

Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneğinin (EASLD) 2015'te aldığı yönergelerde, karaciğer biyopsisinin tanı koymak için yapılması gereken aşamaların bir parçası olması gerektiği vurgulanmıştır (51).

OİH tanısını kolaylaştırmak için Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu tarafından ilk olarak 1993 yılında bir puanlama sistemi geliştirilmiş, daha sonra 1999 yılında revize kriterler oluşturulmuştur (2,70). Hastalığın klinik, biyokimyasal ve histolojik bulguları ile kortikosteroid tedavisine verdikleri yanıt kullanılarak bu kriterler belirlenmiştir. 1999'da revize edilmiş kriterler uzun süre kullanılmıştır ve tanıda oldukça sensitif olmasına rağmen; spesifite bakımından daha yüksek ve daha az sayıda parametre içeren 2008 yılında yayınlanan basitleştirilmiş kriterlerin günümüzde kullanımını daha fazla önerilmektedir (71). 2008 yılında oluşturulan olan kriterlerse; otoantikör titreleri, Ig G düzeyleri, karaciğer histolojisinin OİH'le uyumu ve viral hepatitlerin ekarte edilmesine dayanmaktadır. 2008 yılı basitleştirilmiş kriterler, Tablo 4'te sunulmuştur (1).

Yapılan geçerlilik çalışmalarında eşik değer ≥ 7 kabul edildiğinde, bu kriterlerin sensitivitesi %81, spesifitesi %99; eşik değer ≥ 6 kabul edildiğinde ise sensitivite %88, spesifite %97 olarak bulunmuştur (72,73).

Tanı kriterlerinde belirtilen karaciğer biyopsisinde, OİH e özgü tipik özellikler; periportal alandaki hepatositlerin inflamasyonu ile karakterize olan piecemeal nekrozu (interfaz hepatit), portal alanın lenfositik/lenfoplazmatik hücre infiltrasyonu, hepatik rozet formasyonudur (74,75). OİH uyumlu özelliklerse; lenfositik infiltrasyonun olduğu fakat tipik olarak kabul edilen diğer özelliklerin

olmadığı kronik hepatit tablosudur. Karaciğer histolojisinde, özellikle interfaz hepatit OİH için tipik bir özellik olup hastaların yaklaşık %90'ında görülür (2,76).

Tanı kriterlerinde bahsedilen diğer bir antite olan viral hepatitlerin değerlendirilmesinden kasıt; esas olarak hepatit B ve C'nin varlığı için yapılan doğrulama çalışmalarıdır. Viral belirteçlerin yokluğunda puan eklenirken, herhangi birinin varlığında ise puan eklenmemektedir.

Tablo-4: OİH tanısında kullanılan 2008 yılı basitleştirilmiş kriterler.

Otoantikolar*		
ANA ya da SMA	≥1:40	+1
ANA ya da SMA	≥ 1:80	+2
Anti LKM-1	≥ 1:40	+2
Anti SLA pozitifliği (herhangi titrede)		+2
Serum IgG düzeyleri		
> Normalin üst sınırı		+1
> 1.10 x Normalin üst sınırı		+2
Karaciğer histolojisi		
OİH ile uyumlu		+1
OİH için tipik		+2
Viral hepatit		
Var		+2
Yok		0
Değerlendirme		Kesin OİH ≥7 Olası OİH ≥6

*Otoantikör pozitifliğinden en yüksek 2 puan alınabilir.

Puanlama sisteminin potansiyel bir kısıtlılığı, otoantikörlerin farklı laboratuvarlarda standardize edilmemiş olmasıdır (77). Ayrıca otoimmün hepatiti overlap sendromlarından skora ile ayırt edememek, tanı koyarken daha ileri basamaklara ihtiyaç duyulacağını gösterir (78). Öte yandan, otoimmün bileşeni olan overlap sendromlu tedavi edilebilir hastaları tanımlamaya yardımcı olabileceği gözardı edilmemelidir. Son olarak, puanlama sistemine otoantikörler dahil olsa da, otoantikörlerin yokluğu tedaviye yanıt verme olasılığının düşük olacağını göstermez. Bilâkis, seronegatif OİH'lilerin tedavi yanıtları, seropozitif hastalarla benzerdir (66).

2.1.10. OTOİMMÜN HEPATİT AYIRICI TANISI

Otoimmün hepatitin ayırıcı tanısında, sıklıkla fibrozis ve sirozun eşlik ettiği kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalıkları bulunur. OİH'in diğer otoimmün karaciğer hastalıklarından (özellikle primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve overlap sendromları) ayrılması genellikle klinik, histolojik ve immünolojik özelliklerin kombine şekilde yorumlanması esasına dayanmaktadır.

OİH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo-5: Otommün hepatit ayırıcı tanısında bulunan hastalıklar.

Diğer otoimmün karaciğer hastalıkları	Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Primer biliyer siroz/OİH overlap sendromu Primer sklerozan kolanjit/OİH overlap sendromu Otoimmün kolanjiopati
Kronik viral hepatitler	Kronik hepatit B Kronik hepatit C Kronik hepatit D Diğer virüslere bağlı kronik hepatitler
Diğer	Kronik ilaca bağlı hepatit Alfa 1 antitripsin eksikliği Wilson hastalığı AİDS ilişkili kolanjiopati Steatohepatit Granülomatöz hepatit Sistemik lupus eritematozis Graft-versus host hastalığı Hemokromatozis Kriptojenik kronik hepatit/siroz

2.1.11. OTOİMMÜN HEPATİTTE TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Tedavide öncelikli amaç, karaciğere karşı oluşan otoinflamatuvar cevabı engellemek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır. Fakat, OİH tanısı konan tüm hastaların tedavi edilmesi gerekmeyebilir (79). OİH tedavi etme kararı; semptomların ciddiyetine, serum aminotransferaz ve gama globulin seviyelerindeki artışın boyutuna, histolojik bulgulara ve yan etki potansiyeline dayanarak konur.

Tedavi önerileri, 2010 yılında Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneğinin (AASLD) (3) ve 2011 yılında İngiliz Gastroenteroloji Derneğinin (BSG) (48) kılavuzlarında alınan kararlarda ana hatlarıyla belirtilmiş olup, birkaç açıdan birbirlerinden farklılık göstermektedirler.

Genel olarak çoğu otör, aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı halinde tedavi başlamayı önerir:

1. Serum aminotransferaz seviyeleri, normalin üst sınırının 10 katından daha büyükse,
2. Serum gama globulin düzeyi, normalin üst sınırının iki katından daha büyükse,
3. Serum aminotransferaz seviyeleri normalin üst sınırının iki katından daha fazla ve beraberinde;
 - OİH'e bağlı semptomlar,
 - Serum gamma globulin düzeyinin normalin üst sınırının iki katından az da olsa yüksekliği,
 - Konjuge bilirubin seviyesi yüksekliği,
 - Biyopside arayüz hepatiti mevcutsa,
4. Histolojik olarak multiasiner nekroz veya köprüleşme nekrozu varsa,
5. Biyopside inflamasyon boyutundan bağımsız olarak siroz varsa tedavi başlanır.

Bu kriterlerden yola çıkarak; serum aminotransferaz ve gama globulin düzeyleri normal ve karaciğer biyopsisinde minimal nekroinflamatuvar etkinliğe sahip olan asemptomatik hastalarda tedavi gerekmeyeceği söylenebilir. Bu tür hastalar, hastalığın ilerlemesi açısından nispeten düşük risk altındadırlar. Bununla birlikte, tedavi başlanmayan bu tür hastalar, hastalığın ilerleme belirtileri açısından periyodik olarak izlenmeye devam edilmelidir. Tedavisiz takip edilen hastalar semptomatik hale gelir, aminotransferaz veya gama globulin seviyeleri artar veya tekrarlayan biyopsilerde aktif hastalığın histolojik bulguları oluşursa tedavi kararı yukarıdaki kriterlerle tekrar gözden geçirilmelidir. Sirozlu ve karaciğer biyopsisinde aktif enflamasyonun bulunmadığı inaktif hastalığı olan, serum

aminotransferazlarının normal seyrettiği hastalarda da tedavi önerilmemektedir (3,48). Bu tür hastalar, glukokortikoide bağlı yan etkilerin gelişimi açısından yüksek risk altındadır ve tedavinin faydası belirsizdir. Öte yandan, sirozlu ve karaciğer biyopsisinde aktif enflamasyonun bulunduğu hastalarda ise genellikle tedavi önerilmektedir (80).

2.1.12. OİHMÜN HEPATİT TEDAVİ REJİMLERİ

OİH tedavisinde, başlangıç tedavisi olarak yüksek doz prednizon monoterapisi (60 mg/gün başlangıç doz, takiben azaltım şeması ile idame doz şeklinde) veya prednizon ve azatiyopürin kombinasyonu kullanılabilir (81). Bu iki tedavi şeklinin etkinlikleri birbirine eşit olup, tek başına azatiyopürin tedavisinden üstündürler (3). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (AASLD) başlangıç tedavisinde, glukokortikoid monoterapisi ya da glukokortikoid ve azatiyopürin kombinasyonu tedavilerinin her ikisinin de kullanılabileceğini önerirken (3), Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği ise başlangıç tedavisinde, kombinasyon tedavisinin glukokortikoid monoterapisine tercih edilmesi gerektiğini önerilir (48,51).

Tablo-6: OİH Standart Tedavi Rejimleri ve Uygulama Şeması (82).

	Prednizon (mg/gün)	Kombinasyon	
		Prednizon (mg/gün)	Azatiyopürin (mg/gün)
1.hafta	60	30	50
2.hafta	40	20	50
3.hafta	30	15	50
4.hafta	30	15	50
İdame doz	20	10	50

Prednizon tedavisi; bir hafta başlangıç (indüksiyon) dozu ile başlanır ve tabloda gösterildiği gibi dört haftada kademeli azaltılarak devam edilir, dördüncü haftanın sonunda remisyon devam ediyorsa idame dozla (monoterapide 20 mg/gün, kombine tedavide 10 mg/gün) tedavi sürdürülür. İdame doz, remisyon hali korunacak şekilde daha da azaltılarak bireyselleştirilebilir. Hafif hastalık durumunda (aminotransferaz düzeyleri normal üst sınırın <10 katı olan asemptomatik hastalarda) prednizon

monoterapisinin yükleme dozu, düşük doz (20 mg/gün) kullanılabilir. Glukokortikoid yan etki riski yüksek olan hastalarda da (brittle diyabet, osteoporoz, emosyonel labilite, psikoz öyküsü ya da kontrolsüz hipertansiyon gibi) 60 mg/günlük prednizon monoterapisine, düşük doz (30 mg/gün) prednizon monoterapisi veya kombinasyon tedavisi tercih edilebilir. Azaltım aşamasında haftalık olarak klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılmalıdır. Prednizon azaltma aşamasında herhangi bir dönemde semptomlarda tekrarlama veya laboratuvarda kötüleşme oluşursa, semptomları kontrol edebilen en düşük dozda prednizona geri dönülür ve bu dozla idameyi sağlamak amaçlanır. İdame dozla prednizon tedavisi, hastalık tamamen rezolüsyona uğrayana kadar ya da ilaç intoleransı/ilaca yanıtızsızlık gelişene kadar devam eder.

Azatiyopürin tedavisinde ise dikkat edilecek husus; tedavi başlanmadan önce thiopürin metiltransferaz (TPMT) enzim aktivitesinin bakılması gerektiğidir. TPMT enzim aktivitesine sahip olmayan hastalar, 6-tioguanin nükleotidlerini yıkamaz ve yıkılamayan metabolitler sıklıkla aplastik anemiye sebep olurlar (83). Bu yüzden azatiyopürin kullanılacaksa, TPMT fenotipi tedaviye başlamadan önce mutlaka bakılmalıdır. Azatiyopürin kullanım dozu ise genellikle 1 ila 2 mg/kg/gün şeklindedir.

2.1.13. TEDAVİ YAN ETKİLERİ

Glukokortikoidlerin yan etkileri arasında; diyabet, kilo alımı, iyatrojenik cushing sendromu, hepatosteatoz, hipertansiyon, psikiyatrik problemler, katarakt, glokom, dispeptik şikayetler, akne, osteoporoz ve çökme kırıkları yer alır. Steroide bağlı yan etkiler hastaların %10-20'sinde görülmekte olup şikayetlerin şiddetine göre ilacın erken kesilmesine neden olabilmektedir. Bu gibi yan etkiler görülen ya da görülmesi açısından risk faktörü taşıyan hastalarda kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. Ayrıca uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalar latent tüberküloz ve okkült hepatit açısından takip edilmelidir.

Azatiyopürine bağlı yan etki görülme sıklığı sirozlu hastalarda daha fazla olmakla beraber (84), ortalama %25'tir. Hastaların yaklaşık olarak %5'inde bulantı, kusma, ateş, artralji, cilt döküntüsü, grip benzeri semptomlar

görülebilmektedir (85). Daha nadir olarak pankreatit, kolestatik hepatit, ilaca bağlı malignite ve erkek infertilitesi görülebilir. Azatiyopürinin en ciddi yan etkisi kemik iliği depresyonu olup özellikle TPMT enziminin eksikliğinde görülme riski artmaktadır (83).

2.1.14. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Başlangıç (indüksiyon) tedavisine yanıt çeşitli şekillerde olabilir:

- Remisyon : Ortalama %65-%80
- İnkomplet yanıt : Ortalama %13
- Tedaviye yanıtızsızlık: Ortalama %10

Buna ek olarak, bazı hastalarda (ortalama %10) tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler gelişebileceğinden, tedavi kesilebilmektedir.

Remisyon : Ortalama 18-36 aylık tedavi sonrası, semptomların düzelmesi, serum aminotransferaz, bilirubin ve gamma globulin düzeylerinin normalleşmesi ve karaciğer histolojisinin normal veya hafif derecede portal hepatit haline dönmesi şeklinde tanımlanabilir (3). 18 ve 36 aylık tedavi sonrası hastaların %65-80'inde remisyon elde edilebilmektedir (3). İki yıla rağmen remisyona giremeyen hastalarda remisyona girme ihtimali azalır. Bir kez remisyon sağlandıktan sonra, immünsupresif tedavinin kesilmesi denenebilir veya idame tedaviye geçilebilir. Aminotransferaz seviyelerinin normale döndüğü hastalarda, histolojik remisyon (interface hepatitin kaybolması) biyokimyasal remisyondan birkaç ay sonrasına gecikebilir. Bununla birlikte, hem çoğu laboratuvar da aminotransferazların normal aralıklarının değişiklik göstermesi hem de bazı çalışmalarda normal aminotransferaz seviyelerine ulaştıktan sonra tedavisi kesilen vakaların biyopsilerinde histolojik remisyonuna ulaşılamaması nedeniyle, serum aminotransferazlarının normale dönmüş olması, beraberinde mutlaka histolojik normalleşmenin eşlik edeceğini göstermez (86).

İnkomplet yanıt : Üç yıllık tedaviye rağmen klinik, laboratuvar ya da histolojik olarak hiç veya belirgin düzelme olmaması, beraberinde klinik kötüleşme olmaması olarak tanımlanır ve bu durum hastaların yaklaşık olarak %13'ünde görülmektedir (3).

Tedaviye yanıtsızlık: Tedaviye rağmen, hastaların yaklaşık %10'unda klinik, laboratuvar ve histolojik bozulmanın görülmesi durumudur. Tedaviye yanıtsızlık, siroz ile prezente olan, genç yaşta tanı alan, tedavi öncesi uzun süre semptomatik hastalığı olan ve HLA B 8 veya DR 3 pozitifliği olan hastalarda daha sık görülmektedir (87). Bu hastalarda, OİH tanısı yeniden gözden geçirilmeli; histolojik bulguları otoimmün hepatitle büyük benzerlik gösterdiğinden, wilson hastalığı ve otoimmün hepatit/primer sklerozan kolanjit overlap sendromu ekarte edilmelidir (88,89). Tanıda şüphe olmaması halinde ise tedaviye diğer immünsupresif ajanlarla devam edilmelidir.

Relaps: Tedavi kesildikten sonra hastalığın tekrar alevlenmesi; semptomların ortaya çıkması, serum aminotransferaz düzeylerinin normalden 3 kat daha fazla yükselmesi, gama globulin düzeyinin iki katından fazla yükselmesi veya histolojik incelemede en azından periportal hepatitin tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanır (3). Relaps en sık ilaç kesilmesinden sonra ilk yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (90).

2.1.15. ALTERNATİF TEDAVİLER

Bu tedaviler standart başlangıç tedavisine yanıt vermeyen veya intolerans gösteren hastalarda kullanılabilir.

Mikofenolat mofetil: Mikofenolat mofetil (MMF), denovo pürin sentezini bloke ederek etki eder. Konvansiyonel tedaviye dirençli veya azatiyopürini tolere edemeyen otoimmün hepatitli hastalarda kullanılabilir (91). Önerilen doz; günde iki kez 1 gr şeklindedir. Azatiyopürine dirençli vakalardansa, azatiyopürine intoleransı olan vakalarda daha etkili olduğu söylenebilir (92).

Budesonid: OİH tedavisinde, budesonidin rolünü gösteren vaka raporları ve birkaç randomize çalışma dışında çok kapsamlı inceleme bulunmamaktadır. İlaç ile ilgili olarak yapılmış olan bu az sayıda çalışmanın ışığında, siroz olmayan hastalarda daha etkili olduğu ve prednizondan daha az yan etkiye sahip olduğu bilinmektedir (93,94). Bunun nedeni ise, oral kullanım sonrası, karaciğerde %90'ının ilk geçiş etkisine uğramasıdır. Ancak sirotik hastalarda gelişen şantlara bağlı olarak ilacın metabolizması değişebilmektedir (95).

Siklosporin: Standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kalsinörin inhibisyonu yaparak etki gösteren siklosporinin fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (96). Siklosporin kullanılırken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ilaca bağlı gelişebilecek hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, infeksiyon ve malignite riskinde artış gibi yan etkilerinin olabileceğinin hatırlanmasıdır. Siklosporinin kullanımına karar verilmesi halinde bu yan etkiler göz önüne alınarak kâr zarar dengesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Takrolimus: Bu ilaç da siklosporin gibi kalsinörin inhibisyonu yaparak etki gösterir. Steroide dirençli olan bazı vakalarda kullanımının faydalı olduğu görülmüştür (97).

Ursodeoksikolik asit: Ursodeoksikolik asitin, otoimmün hepatitli hastalarda, primer biliyer siroz overlap sendromu olmadığı sürece etkisinin olmadığı saptanmıştır (98).

Diğer tedaviler: Bazı vaka raporlarında tedavide siklofosamid, metotreksat, infliximab ve rituximab verilebileceği bildirilmiştir (99,100).

2.1.16. TEDAVİNİN KESİLMESİ VE YÖNETİMİ

Başlangıç tedavisi, en az iki yıl boyunca devam eden ve bu süre zarfında remisyon elde edilen hastalarda, karaciğer biyopsisi yapıp histolojik iyileşme gösterilirse tedavi kesilebilir (48). Fakat unutulmamalıdır ki yaşam boyu ilaçsız takip, sadece hastaların %15-20'sinde mümkün olmaktadır (3).

Tedavi kesilmesinde ilk adım; glukokortikoidin azaltılarak kesilmesi olmalıdır. Prednizon dozu 20 mg/gün dozuna ulaşılan kadar her hafta 10 mg/gün azaltılabilir. Daha sonra da, 10 mg/gün dozuna ulaşılan kadar her hafta 5 mg/gün azaltma yapılmalıdır.

2.1.17. KARACİĞER NAKLİ

Tedavi sırasında veya tedaviden sonra dekompanze olan OİH hastaları karaciğer nakli için aday olarak değerlendirilmelidir. Nakilden sonra 5 yıllık yaşam oranı genellikle %90'ın üzerindedir. Allograftta hastalığın rekürrensi nadirdir ve genellikle de yetersiz immünosupresif tedavi alan veya HLA DR3 uyumsuz olan hastalarda görülmektedir. Rekürrens olması halinde immünosupresif tedavi gözden geçirilmeli gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır (101)

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırmaya UÜTF Etik Kurulu 22 Ağustos 2017 tarih ve 2017-12/72 kararı onayı sonrası başlandı. 01.01.2010-30.06.2017 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran ve OİH tanısı alan 202 hasta, retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu çalışmada, hastaların cinsiyeti, tanı anındaki; yaşı, serum immünglobulin G, serum protein elektroforezi, lipit profili (trigliserid, total kolesterol, LDL), karaciğer ultrasonografisi (hepatomegali, splenomegali, hepatosteatoz varlığı), tedavi başlanmadan önceki ve tedavi başladıktan sonraki karaciğer fonksiyon testleri, eşlik eden varyant sendrom varlığı ve detaylı analizi, karaciğer biyopsisi ayrıntılı değerlendirilmesi (lenfosit infiltrasyonu, interface hepatit, rozet formasyonu, eşlik eden kronik hepatit hali, siroz veya NASH varlığı), tanı anında provoke edici ilaç kullanım öyküsü varlığı, karaciğer spesifik otoantikörleri varlığı ve titreleri (ANA, ASMA, SLA, LKM1, LC1, AMA), tedavi ajanları (prednizolon, azatiyopürin, ursodeoksikolik asit), tedavi ile remisyona girme süresi, nüks varlığı ve nükse yakalanma zamanı, nüksün süresi ve takip süresi araştırıldı.

Hastaların klinik ve demografik karakteristik özellikleri tanı anında kayıt edildi. OİH tanısı, uluslararası OİH çalışma grubunun önerdiği basitleştirilmiş kriterlere göre konuldu (1) (Tablo 4) ve hastalara yine aynı çalışma grubunun önerdiği şekilde standart tedavi protokolü izlenerek yalnızca prednizon (30-60 mg/gün) veya prednizon ve azatiyopürin (50-100 mg/gün) ile kombine tedavi verildi. Remisyon ve relaps uluslararası kılavuzlara göre tanımlandı.

Hastalığın tanısı için gerekli olan viral belirteçler ve serum IgG düzeyleri hastanemizde var olan Eliza kitleriyle çalışıldı. Hastalığın tiplendirmesinde kullanılan serolojik belirteçler olan ANA, AMA, ASMA ve anti LKM, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı referanslarına göre değerlendirildi. Otoantikörlerin değerlendirilmesinde indirekt immufloresan titresi 1/40 ve üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi. Karaciğer biyopsileri hastanemiz patologları tarafından değerlendirildi.

Fibrosis skorlaması METAVİRE göre 5 skala üzerinde yapıldı (103). Fibrosis skoru 0-II erken evre, III-IV ise ileri evre olarak kabul edildi. Lenfositik piecemeal nekroz varlığına göre inflamasyon derecesi; hafif (1-2 portal alan etrafında nekroz olması), orta (portal alanların yarısının periferinde nekroz olması) ve ileri (hemen hemen tüm portal alanların çevrelerinin yarısından fazlasını kaplayan nekroz olması) şeklinde üç grup olarak tanımlandı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY:IBM Corp.) modülü kullanılmıştır. Çalışmamızdaki verilerin tanımlayıcı (ortalama, ortanca, standart sapma) istatistikleri ve frekans dağılımları hesaplanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değer gösterilmiştir. Kategorik değişkenler için ise betimleyici istatistikler frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler, gruplar arasında Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 2010-2017 tarihleri arasında, OİH tanısı alan 202 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan OİH hastaların demografik özellikleri ve tanı anındaki laboratuvar özellikleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo-7: Çalışmaya alınan OİH hastalarının demografik özellikleri.

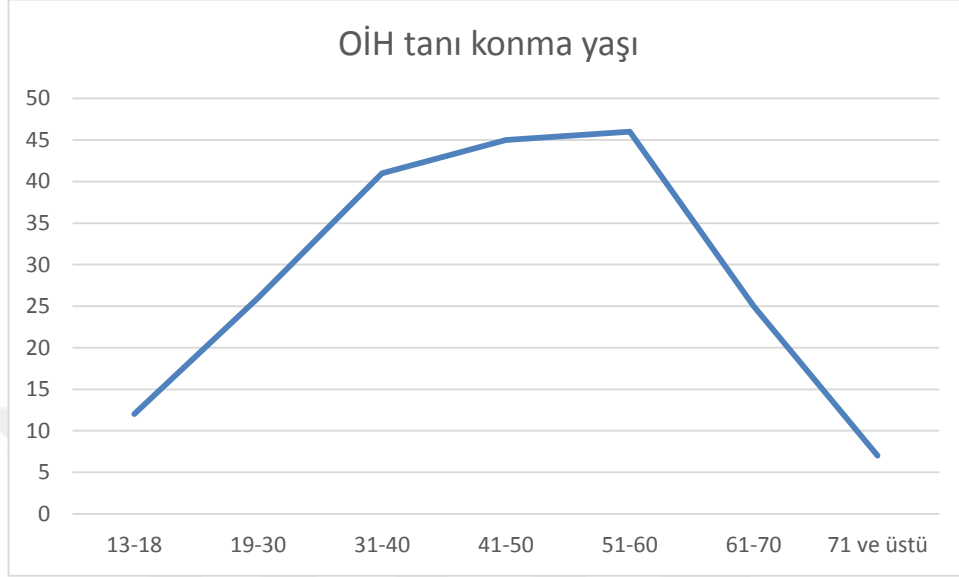
	n:202
Yaş (median)	46
Cinsiyet (K/E)	174(86)/28(13.9)
Tanı anındaki(median);	
AST (IU/L)	100
ALT (IU/L)	127
GGT (IU/L)	146
ALP (IU/L)	178
Serum protein elektroforezi	
Gamma Bandı (%)	
%18,9 ve üzeri	143 (70.8)
%18.9 altı	53 (26.2)
Serum Ig G (mg/dl)	
1600 ve üstü	141 (69.8)
1600 altı	61 (30.2)
Trigliserit düzeyi (mg/dl)	
150 ve üstü	73 (36.1)
150 altı	128 (63.4)

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, ALP: Alkalen Fosfat, IgG:İmmunglobulin G.

Hastaların 174'ü (%86) kadın, 28'i ise (%13.9) erkekti. Hastaların tanı konma median yaşı 46 bulundu. Hastaların tanı konma yaşı sıklıkla orta yaş grubunda (41-60 yaş) olsa da, genç yetişkinlerde de (18-40 yaş) oldukça yaygın olduğu saptandı. Çalışmamızda bulunan OİH yaş dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tanı anındaki karaciğer enzimleri median değerleri; AST 100 İU/L, ALT 127 İU/L, GGT 146 İU/L, ALP 178 İU/L olarak bulundu. Diğer parametrelerin ortalama değerleriyse; serum protein elektroforezi gamma bandı normalin üstünde (\geq %18.9) olduğu hasta sayısı 143, normalin altında (%18.9<) olduğu hasta sayısı 53, Serum IgG'nin normalin üstünde (\geq 1600 mg/dl) olduğu hasta

sayısı 141, normalin altında (<1600 mg/dl) olduğu hasta sayısı 61, serum trigliserit düzeyinin normalin üstünde (≥ 150 mg/dl) olduğu hasta sayısı 73, normalin altında (<150 mg/dl) olduğu hasta sayısı ise 128 olarak hesaplandı.



Şekil-1: OİH yaş dağılım çizelgesi.

Tanı anı karaciğer fonksiyon testleri daha yüksek olan hastaların tedavi sonrası da, tanı anı karaciğer fonksiyon testleri düşük olan hastalara göre daha kötü seyrettiği saptanmıştır. Bu varsayım, tedaviye rağmen tanı sonrası karaciğere daha spesifik olan ALT değerinin gerilememesi ile tanımlanmıştır (Tablo 8).

Tablo-8: Tedavi öncesi ve sonrası AST-ALT değerlerinin karşılaştırması.

		Tedavi sonrası ALT		p
		<40	≥ 40	
Tedavi öncesi ALT	≥ 200	52 (76.5)	16 (23.5)	0.033
	< 200	118 (88.1)	16 (11.9)	
		Tedavi sonrası AST		
		<40	≥ 40	
Tedavi öncesi AST	≥ 200	60 (90.9)	6 (9.1)	0.78
	< 200	122 (89.7)	14 (10.3)	

Çalışmaya katılan tüm hastalarda otoantikörlerin varlığı ve dağılımı incelendi (Tablo 9). ANA;175 hastada (%86), ASMA; 21 hastada (%10), SLA;

11 hastada (%5.4), LKM 1; 3 hastada (%1.5), LC1; 4 hastada (%2), AMA 67 hastada (%33.2) pozitif bulundu. Otoantikör temelli OİH sınıflandırmasının çalışmamızdaki dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir. Burada tiplendirilemeyen sınıf tanımı, her iki sınıfın da otoantikörlerinden en az birini içeren grubu temsilen kullanıldı. AMA bakılmasının sebebi ise eşlik eden varyant sendrom varlığını desteklemektir.

Tablo-9: Çalışmadaki OİH otoantikörlerinin dağılımı.

Otoantikörler	n	%
ANA	175	86
ASMA	21	10
SLA	11	5.4
LKM1	3	1.5
LC1	4	2
AMA	67	33.2

ANA; antinükleer antikör, ASMA; anti smooth antikör, SLA; anti soluble liver/liver pancreas, LKM1;anti liver/kidney mikrozomal1 antijeni, LC1; anti-liver sitozol-1 (anti-LC1) antikör, AMA;antimitokondriyal antikör.

Tablo-10: Otoantiköre bağlı OİH tiplendirme dağılımı.

OİH tiplerinin oranları	n	%
Tip 1	179	88.6
Tip 2	3	1.5
Seronegatif	17	8.4
Tiplendirilemeyen	3	1.5

Çalışmaya katılan hastaların 194 (%80.1) 'ünün karaciğer biyopsisi varken, 8'inin (%19.8) karaciğer biyopsisi yoktu. 194 hastanın 37'sine biyopsi yapılmış olmasına rağmen OİH'e özgü kriterler belirtilmemişti. Karaciğer biyopsisi yapılanlardan biyopsi analizi belirtilenlerin; 145'inin (%71.8) lenfosit infiltrasyonu, 94'ünün (%46.5) interface hepatiti, 19'unun (%9.4) rozet formasyonu içerdiği bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılanların 34'ünde (%21.7) tanı anında siroz saptandı. Karaciğer biyopsisinde, siroz dışında saptanan patolojilere ek olarak; 17 hastada (%10.8) nonalkolik steatohepatit (NASH), 4 hastada (%2.5) ilaç ilişkili toksik hepatit bulundu (Tablo 11).

Tablo-11: OİH karaciğer biyopsilerin analizi.

Karaciğer biyopsisi	Var: 162 (%80.1)	OİH uyumlu	157 (%77.7)
		Siroz uyumlu	34 (%21.7)
		NASH uyumlu	17 (%10.8)
		Toksik hepatit uyumlu	4 (%2.5)
	Yok: 40 (%19.8)		

OİH uyumlu olanlar	Lenfosit infiltrasyonu	145 (%71.8)
	İnterface hepatit	94 (%46.5)
	Rozat formasyonu	19 (%9.4)

Karaciğer biyopsisinde NASH saptanan hastaların biyokimyasal ve ultrasonografik NASH göstergeleri karşılaştırıldığında; laboratuvar olarak hipertrigliseridemi olan 73 hastanın 12'sinin (%16.4), ultrasonografik olarak hepatosteatozu olan 21 hastanın 15'inin (%71.4) biyopsisinde NASH bulundu.

OİH tanısı alan 31 hastada (%15.3) tanı öncesi, hastalığı provoke ettiği düşünülen ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Tablo 12'de ilaç kullanım öyküsü olan hastaların ilaçlarının detaylı analizi gösterilmiştir.

Tablo-12: İlaç kullanım öyküsü olan hastaların dağılımı.

İlaç kullanım öyküsü	n	%
Statin	3	9,7
Nsaii*	12	38,7
Ssri*	5	16,1
Kemoterapötik	2	6,5
Antiepileptik	1	3,2
Metotreksat	1	3,2
Antibiyotik	5	16,1
Oks*	1	3,2
Antihipertansif	1	3,2

*Nsaii; Nonsteroid antiinflamatuar, Ssri; Selektif serotonin gerilim inhibitörü, Oks; Oral kontraseptif ilaç.

Otoimmün hastalıklar sıklıkla birlikte görülebilmektedirler. Çalışmamızda OİH'e eşlik eden başka bir otoimmün hastalığı olan 76 hasta (%37.6) bulundu, bu hastalıkların dağılımı Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo-13: OİH'e eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı.

	total n: 76	%
Morfea	2	2.6

Romatoid artrit	8	10.5
Sjögren	17	22.4
Sistemik lupus eritematoz	8	10.5
Psöriatik artrit	5	6.6
MKBDH	3	3.9
Polimyozi	1	1.3
Ülseratif kolit	4	5.3
Hashimato tiroiditi	24	31.6
Graves hastalığı	1	1.3
Allerjik astım	1	1.3
Otoimmün hemolitik anemi	1	1.3
Vitiligo	1	1.3

OİH'e karaciğere has çeşitli varyant sendromlar eşlik edebilir. Çalışmamızda 109 hastada (%53.9) biyopsi materyalinde belirtilen varyant sendrom saptanmış olup, dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo-14: OİH'e eşlik eden karaciğerin varyant sendromları.

	n:109	%
Primer Bilier Siroz	61	56.0
Primer Sklerozan Kolanjit	5	4.6
Otoimmün Kolanjit	2	1.8
Kronik Karaciğer Hastalığı	22	20.2
Nonalkolik steatohepatit	15	13.8
Toksik Hepatit	3	2.8
İntrahepatik Kolestaz	1	0.9

OİH, tedavi ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Çalışmamızda 186 hastada (%92.1) tedavi ile remisyona ulaşıldı. Remisyona girme median süresi 4 ay olarak bulundu. Tedaviye rağmen remisyon sağlanamayan 16 hastada (%7.9) tanı anında karaciğer sirozu saptandı. Remisyona girdikten sonra nüks olan hasta sayısı 64 (%34.4) olarak bulundu. Ortalama nüks median süresi, hastalığın başlangıç süresinden itibaren 48 ay olarak bulundu. OİH tanısı alan hastaların tarafımızca median izlem süresi 60 ay olarak hesaplandı.

OİH tanılı hastaların çoğu prednizolon veya prednizolon-azatiyopürin kombinasyonu kullanmaktaydı. Çalışmamızda 175 (%86.6) hastada prednizolon tedavisi, 181 (%89.6) hastada ise azatiyopürin tedavisi

kullanılmıştı. 142 (%70.3) hastaya klasik tedavinin yanına ursodeoksikolik asit eklenmişti.



5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Otoimmün hepatit, karaciğerde nekroinflamatuvar değişiklikler ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). OİH klinik spektrumu asemptomatik hastalıktan akut şiddetli hastalığa kadar çok geniş bir aralığa sahiptir. Tedavi ile serum ALT ve Ig G düzeylerinin normale dönmesi %65 hastada 18 ay içinde, %80 hastada ise 3 yıl içinde başarılabilmektedir (5,103). OİH'te, tedavi sonrasında hekimleri bekleyen asıl sorun; uzun süre remisyonda olan hastaların immünsüpresif tedavilerinin kesilip kesilmeyeceği konusudur (103-105). Çünkü yapılan çalışmalarda, remisyona girdikten sonra tedavisi kesilen hastaların, bir yıl içinde %50-86'sında relaps geliştiği ve tekrar tedavi başlanması gerektiği bildirilmiştir. Tedavi kesildikten sonra relaps sıklıkla ilk 6 ila 12 ay içinde gözlenmektedir (106,107). Biyokimyasal parametreler ve karaciğer histolojik bulgularının düzelene kadar tedavinin devam ettirilmesinin, tedavi kesildikten sonra relaps gelişim sıklığını azalttığı bildirilmiştir (106,108). Tedavi kesildikten sonra relaps gelişim süresi, uygun takip şekli ve relaps gelişimi ile ilgili risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir (109,110). OİH'te tanı konulduktan sonraki tedavi algoritması, takipte yeniden biyopsi yapılma gerekliliği, alevlenmelerle giden hastalıklara yaklaşım gibi konularda halen tartışmalar devam etmekte ve kanıt düzeyi yüksek çalışmalar gerekmektedir.

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinden izlenmiş veya izlenmekte olan OİH tanısı almış hastaların kapsamlı bir çalışmasıdır. Bu çalışmadaki amacımız, OİH tanısı almış hastaların klinik, epidemiyolojik özellikleri; bunların klinik seyir ve prognoz üzerine etkileri ve tedaviye verdikleri cevapları değerlendirerek hastalığın bilinmeyenlerine ışık tutmaktır.

Retrospektif olarak incelenen çalışmamıza, 2010-2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Polikliniğinde klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleriyle OİH tanısı alan veya

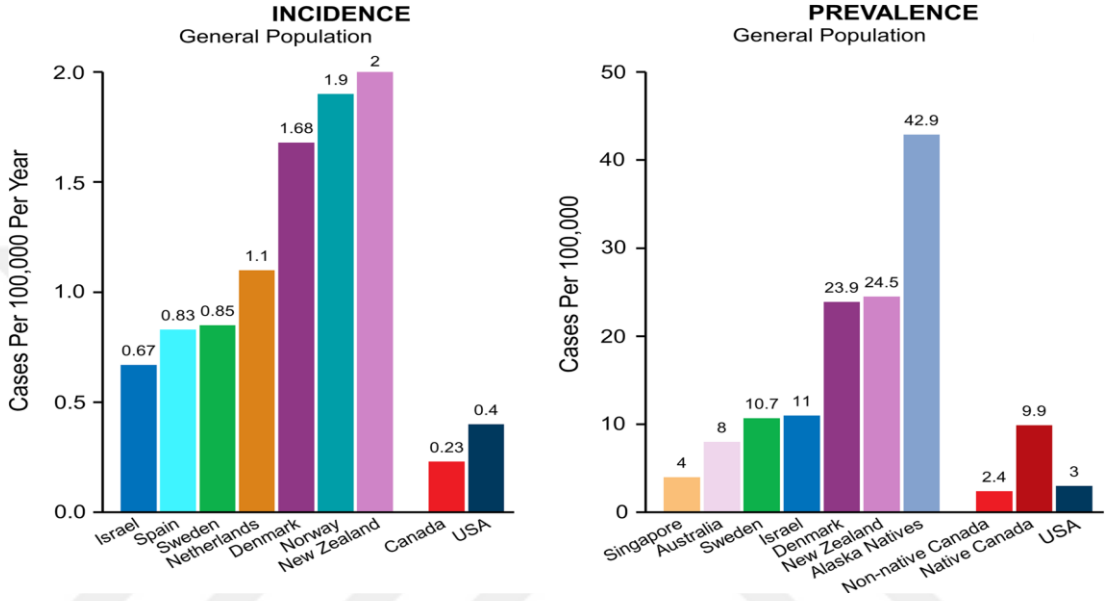
daha öncesinde tanılı olan, en az 1 yıl süre ile takipli, 13-80 yaş arasında dağılım gösteren 202 hasta dahil edilmiştir.

OİH prevalansını araştıran, Danimarka'da yapılan bir çalışmada, hastalığın insidansı 1.7/100000 ve 10 yıllık mortalitesi ise %26.4 olarak bulunmuştur (13). Tayvan ve İsrail'de yıllık insidans oranı 0.52-0.67/100000 gibi düşük bir orana sahipken; Avrupa'da 0.85-3/100000 gibi nispeten daha yüksek bir orana sahiptir (14,111,112). Yakın zamanda yapılan Japon bir çalışmada ise OİH yıllık prevalansı ve insidansı sırasıyla 23.4/100000 ve 2.23/100000 bildirilmiştir (113). Güney Kore'de yapılan başka bir çalışmada ise, hastalığın insidansı 4.82/100000 ve mortalitesi %2.18 olarak saptanmıştır (114). OİH'in en yüksek prevalansı, 1984 ve 2000 yılları arasında Alaska'da yapılan çalışmaya ait olup; 42.9/100000 olarak bulunmuştur (12). Avrupa ve Yeni Zelanda nüfuslarında ise sırasıyla OİH prevalansı, 10.7-24.5/100000 bulunmuştur (13,16). Singapur ve Brunei'de yapılan çalışmalarda ise hastalık prevalansı 4-5.6/100000 olarak hesaplanmıştır (111). OİH'in ülkeler arası prevalans ve insidans dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Ülkemiz için kesin bir prevalans belirtilmemekle birlikte Türkiye'deki kronik hepatitlerin %1.5-1.9'unun otoimmün hepatit olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Bu çalışmalardan da görüldüğü üzere, hastalık prevalansı ırk ve etnisiteye bağlı farklılıklar gösterebilmektedir.

OİH tanısı alan hastaların çoğunluğu, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadın popülasyona aittir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada kadın:erkek cinsiyet oranı yaklaşık 4:1 bulunmuştur (16). Japonya'da yapılan başka bir çalışmada ise kadın:erkek cinsiyet oranının 6:1 olduğu saptanmıştır (17). Hawai'de yapılan bir çalışmada ise kadın:erkek cinsiyet oranını 3:1 bulunmuştur. Avrupa'da yapılan son araştırmalarda ise; tip 1 OİH'te kadın:erkek oranı 3-4:1 olarak bildirilmiştir (115,116). Bizim çalışmamızda ise kadın:erkek oranı 6:1 olarak saptandı ve kadın oranının fazla olması literatürler ile benzerlik göstermekteydi.

OİH ile ilgili ilk yapılan çalışmalarda yaş dağılımı açısından bimodal dağılım gösterdiği; ilk pikini 10-30 yaşlar arasında ve ikinci pikini ise 40-50 yaşları arasında yaptığı bildirilse de son yayınlarda hastalığın çocukluk

çağından 80'li yaşlara kadar yaygın bir yaş aralığında görülebileceği bildirilmiştir (19,117). Bizim çalışmamızda OİH tanılı hastaların yaş medianı 46 (minimum 13-maksimum 82) olarak bulundu ve literatürler ile benzerlik göstermekteydi. Şekil 1'de de gösterildiği üzere 41-60 yaş arası en yüksek orana sahipken, 31-40 yaş aralığı da ikinci en yüksek dağılıma sahip aralıktır.



Şekil-2: Otoimmün insidans ve prevalansındaki küresel dağılımı(118).

OİH değişken klinik prezantasyona sahip bir hastalıktır. Asemptomatik hastalarda tesadüfen saptanan karaciğer fonksiyon testinin yüksekliği ile saptanabileceği gibi (19), fulminan karaciğer yetmezliği ve siroz ile de başvurulabilir (119). Çalışmamızda, tesadüfen saptanan veya akut hepatit ile başvuran hasta sayısı daha fazla olsa da, karaciğer biyopsisi yapılan 194 hastanın 34'ünde de (%21.7) tanı anında siroz saptanmıştır. Al Chalabi ve arkadaşlarının, 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada ise OİH'li hastaların %30'unda tanı anında siroz saptanmış bazı hastalarda hipersplenizm, özefagus varis kanaması gibi portal hipertansiyon komplikasyonları ve dekompanse karaciğer hastalığı bulguları gözlenmiştir (119).

Başvuru anında, tipik biyokimyasal profil, sıklıkla hepatik paternde olup; bilirubin ve transaminaz seviyelerinin artışı ile karakterizedir. Fakat kolestatik enzimlerin normal veya ılımlı artış gösterebileceği unutulmamalıdır. Bununla

birlikte, biyokimyasal aktivitenin karaciğer biyopsisinde saptanan OİH şiddeti ile korelasyon göstermeyeceğine dikkat edilmelidir. 28 hastanın incelendiği bir seride; en az 24 aylık tedavi ile remisyonda olan hastalar incelenmiş ve tedavileri kesilerek ortalama 28 ay sonrasındaki değerlendirmeleri kaydedilmiştir. Bu serinin sonuçlarına göre; 15 hastanın (%54) remisyonda kaldığı, 13 hastanın (%46) nüks ettiği saptanmıştır (120). Çalışmanın asıl amacı; tedavi kesilmeden önceki ALT seviyelerinin, tedavi kesildikten sonra nüksetme olasılığını göstermeye yardımcı olabileceğidir. Uzun süreli remisyonda olan hastaların çoğunda, tedavi kesildiği andaki ALT düzeyi normalin üst sınırının <2 katından az ve serum Ig G seviyesi <12 g/L olduğu görülmüştür. Nükseden hastalarinsa, sadece üçünde ALT normal üst sınırın <2 katı ve serum Ig G <12 g/L idi (120). Çok değişkenli çeşitli analizlerde bu seride olduğu gibi, yüksek ALT seviyelerinin nüks riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda kullanılan referans aralıkları; ALT 9-57 İU/L, AST 13-30 İU/L, GGT 8-61 İU/L, serum Ig G 700-1600 mg/dl, ANA ≤ 40 ve SMA <20 şeklindeydi. Diğer serilerin sonuçlarına benzer şekilde, bizim çalışmamızda da tanı anındaki ALT değeri ne kadar yüksek olursa, tedavi ile normale inmesinin (remisyona ulaşmanın) o kadar zor olacağı saptandı (p:0.033). Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalarda kolestaz enzimlerinden, GGT seviyesinin transaminaz yükselmesiyle birlikte olabileceği ve tedaviye yanıtın tahmini değerlendirmesinde bunun bağımsız bir şekilde kullanılabileceği vurgulanmıştır (121).

Çalışmamızda, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleriyle OİH'i destekleyen hastaların tanısı, Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu tarafından tanımlanan 2008 yılı basitleştirilmiş kriterlerleri ile standardize edildi. Bu kriterlerde; otoantikör titreleri, Ig G düzeyleri, karaciğer histolojisinin OİH ile uyumu ve viral hepatitin ekarte edilmesi maddeleri bulunmaktadır (1).

OİH kendine has otoantikörlere sahiptir ve bu otoantikörlere göre sınıflaması mevcuttur. Özellikle; ANA, ASMA ve anti-SLA/LP antikörları en sık bilinenlerdir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; ANA orta düzeyde sensitivite ve spesifiteye sahipken, ASMA'nın orta düzeyde sensitivite ve daha yüksek oranda spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, anti-SLA/LP

düşük bir sensitiviteye sahip olsa da, en yüksek spesifiteye sahip otoantikör olarak belirtilmiştir (122). Yapılan çalışmaların ortak sonucu; bu otoantikörlerin tanısall amaçlı kullanılmalarının prognostik amaçlı kullanılmalarından daha verimli olacağı lehinedir.

ANA birçok çalışmada da kanıtlandığı üzere, otoimmün hepatitte en sık görülen otoantikördür ve tip 1 OİH'li yetişkinlerde daha fazla görülmekle beraber, nadiren tip 2 OİH'te de görülebilmektedir. ANA'nın sık görülmesi spesifikliğini göstermemektedir; özellikle kronik HCV'li hastaların yaklaşık %5'inde, ANA 1/100 veya daha yüksek titrede pozitif bulunabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (123). ASMA, özellikle çocuklarda ANA'dan daha fazla görülebilmektedir (119). Anti-SLA/LP antikörleri, hem tip 1 hem tip 2 OİH'li çocuk popülasyonunda daha sık olmakla beraber, yetişkinlerinse tip 1 OİH grubunda yaklaşık %10-30 pozitif saptanmıştır (124). Bir raporda tip 2 OİH tanılı hastalarda da, %48 sıklığında anti LC-1 antikörleri pozitif saptanmıştır (63). AMA, primer biliyer kolanjit için daha spesifik ve daha hassas olmasına rağmen, tip 1 OİH'te de görülebilmektedir. AMA'nın otoimmün hepatitteki sıklığı, yapılan çalışmalarda önemli derecede farklılıklar içerse de genellikle %5-20 aralığında olduğu bildirilmiştir (125). Güney Kore'de, 507 hastada OİH prevalansının ve epidemiyolojik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada; ANA %93.9, ASMA %81.7, AMA %88.4, LKM 1 %67.5 pozitif saptanmıştır (114). Çalışmamızda ise 202 hastada saptanan otoantikör dağılımı; ANA %86, ASMA %10, anti SLA %5.4, anti LKM1 %1.5, anti LC1 %2, AMA %33.2 olarak bulundu. Otoantikör temelli OİH sınıflandırmaya göre çalışmamızda, tip 1 OİH %88.6 oranıyla en sık görülen tip olarak belirlendi, seronegatif OİH %8.4 olarak ikinci, tip 2 OİH ise %1.5 oranla üçüncü görülen alt grup olarak saptandı. OİH kriterlerine göre tip 1 ve tip 2 OİH'in ortak özelliklerini taşıyan grup, tiplendirilemeyen grup olarak tanımlandı ve sıklığı %1.5 olarak hesaplandı. Tip 1 OİH, çalışmalarda da %75-80 oranına sahip olup en sık görülen tip olarak tanımlanmaktadır (126). Tip 2 OİH, çok daha az sıklıkta görülmekte olup; Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda OİH vakalarının %10-15'inden azını oluşturduğu saptanmıştır (125,127). Seronegatif veya tiplendirilemeyen OİH sıklığını belirten güvenilir bir çalışma bulunamadı.

Dünya genelindeki çeşitli raporlarda, OİH'li hastalarda eşzamanlı ekstrahepatik otoimmün hastalıkların görülme sıklığını %20 ila %49 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. Werner M. ve arkadaşlarının yaptığı ve İsviçre popülasyonunun tarandığı çalışmada; OİH tanılı hastaların en az %20'sine tanı anında veya takip süresince başka bir otoimmün hastalık eşlik edebileceği saptanmıştır (14). OİH'e sıklıkla eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalıklar; otoimmün tiroidit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve sistemik lupus eritamatozus olarak belirtilmiştir (2,128,129). Çalışmamızda ise OİH tanılı hastaların %37.6'sına başka bir otoimmün hastalığın eşlik ettiği bulunmuş ve literatürler ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızda belirgin farkla OİH'e eşlik eden otoimmün hastalıklar; hashimato tiroiditi (%11.9), sjögren hastalığı (%8.4) ve sistemik lupus eritamatozus (%4) olarak bulundu.

OİH'e ekstrahepatik otoimmün hastalıkların yanısıra, karaciğre has otoimmün hastalıklar da eşlik edebilmektedir, bu tablo overlap sendromu olarak bilinir (67). Bonder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PBS ve OİH overlap sendromunun %2-20 arasında değiştiği görülmüştür (68). Mayo Kliniğinin bir raporunda, standart kriterlerle tanımlanan 162 tip 1 OİH, 37 primer bilier siroz (PBS) ve 26 primer sklerozan kolanjitli (PSK) toplam 225 hasta incelenmiş ve bunların %18'inin overlap sendrom özelliklerini taşıdığı belirtilmiştir. Bu rapora göre; OİH/PBS birlikteliği %7, OİH/PSK birlikteliği %6, OİH/otoimmün kolanjit birlikteliği %11 sıklıkta analiz edilmiştir (130). Bununla birlikte, "overlap-örtüşme sendromu" tanımına ait belirlenmiş kesin kriterlerin mevcut olmaması ve çalışma popülasyonlarının standardizasyonunun bulunmaması nedeniyle bu teşhisi koymak hala sorun teşkil etmektedir. Bu güçlüklerle ve tanı koyduran altın standart özelliklerin eksikliğine rağmen, otoimmün hepatitin PBS ve PSK ile overlapinin sık olduğu bilinmektedir (131,132). OİH/PBS overlap sendromlu hastalar iki kategoride karşımıza çıkabilir; ya OİH'in histolojik özelliklerini taşıyıp, PBS'in serolojik özelliklerini (AMA pozitifliği, immunglobulin M yüksekliği gibi) barındıracak şekilde ya da PBS'in histolojik özelliklerini taşıyıp, serolojik olarak OİH özelliklerini (ANA, ASMA pozitifliği, immunglobulin G yüksekliği gibi) barındıracak şekildedir (132,133). Bir çalışmada, OİH/PBS overlapini düşünen 20 hasta serolojik ve

histolojik özellikleri, tipik PBS ve tipik OİH olan eşit sayıda hasta ile karşılaştırılmış ve overlap hastaların çoğunda PBS'e daha benzer özelliklerin olduğunu saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmanın yazarlarının hipotezine göre; OİH/PBS overlapi düşünülen hastaların, histolojik olarak daha çok altta yatan patolojileri PBS lehinedir, ancak bazıları OİH ile uyumlu hepatik bir patern geliştirebilecek genetik yatkınlığa sahiptir. Ayrıca bu hastaları tanımlamak için "PBS'in hepatik formu" terimini önermişlerdir (134). OİH/PBS overlap sendromu olduğu düşünülen hastaların serolojik profilini açığa kavuşturma girişiminde bulunan bir grup ise, 174 hastayı serolojik testlerle çeşitli otoantikolar açısından taramış ve %54.5'unda AMA pozitif saptamıştır (135). Çalışmamızda; primer bilier sirozu destekleyen göstergelerden; laboratuvar gösterge olan AMA %33.2'sinde pozitif saptanırken, biyopsi materyalinde %23,2'sinin bilier değişikliklerinin primer bilier sirozu desteklediği bulundu. Ayrıca, biyopsi materyalinde bilier değişikliğin olduğu hastaların %53.1'inde AMA pozitif bulundu. Bununla birlikte çalışmamızda, karaciğer biyopsisinde bilinen overlap sendromları dışındaki ek patolojilere örnek olarak; %10.8 NASH, %2.5 ilaç ilişkili toksik hepatit saptandı.

Son zamanlarda, ilacın indüklediği OİH'in (DIAIH) giderek arttığı ortaya konulmuştur. Czaja ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DIAIH sıklığının, tüm OİH vakaların %9'unu oluşturduğu bulunmuştur (136). Karin Takeda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; kodein-asetaminofen karışımı içeren yasadışı ilaçların OİH'i tetikleyebileceği ortaya konulmuş ve bu durumla oluşan karaciğer toksisitesine DIAIH denebileceği vurgulanmıştır. DIAIH'da da OİH ile benzer şekilde artmış transaminaz ve serum Ig G seviyeleri, karaciğer otoantikolarının pozitiflikleri (ANA, ASMA) ve hatta karaciğer biyopsisinde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonunun olabileceği belirtilmiştir (137). Bizim çalışmamızda ise %15.3 sıklıkta, OİH'i provoke ettiği düşünülen ilaç kullanım öyküsü saptandı. İlaçlardan en sık bu duruma neden olanlardan birincisi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (%38.7), ikincisi de antibiyotik sınıfından çeşitli preparatlar (%16.1) ile selektif serotonin gerilim inhibitörü sınıfından çeşitli preparatlar (%16.1) olarak saptandı.

Karaciğerin histolojik incelemesinde OİH'e özgü sayılabilecek bulgular bulunabileceğinden mümkün olduğunca biyopsi yapılması önerilse de; ileri yaş, hepatik yetmezlik veya başka nedenlerden ötürü karaciğer biyopsisi yapılamayan hastalarda biyopsi yapılmadan da OİH tanısı konabilmektedir (2). Bazı otörler ise, biyokimyasal ve serolojik belirteçleri tipik OİH'i düşündüren vakalarda biyopsinin şart olmadığını ifade eder (138). Fakat yine de, çoğu uluslararası karaciğer otoritesi tanıdan emin olunamayan, immünsupresif tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda mümkün olduğunca biyopsinin yapılmasını tercih etmeyi önerir (3,48). OİH'in tipik histolojik özellikler; hepatik parenkim ile portal kavşağın birleşim yerindeki hepatositlerin lenfoplazmositer hücrelerden zengin inflamasyonu ile tanımlanan arayüz hepatiti (piecemeal nekrozu), rozet formasyonu ve emperipolezis varlığıdır. Rozet formasyonu; hepatositlerin birleşerek glandüler bir yapıda görünmesidir. Emperipolezis; hücrenin daha büyük bir hücre içine aktif penetrasyonudur. Plazmasitozisin immünsupresyona rağmen devam etmesi, ilaç kesiminden sonra nüks gelişebileceğini göstermede prognostik bir öneme sahiptir. Bununla birlikte, yaklaşık %33 oranda portal alanda plazmasitoz görülmeyebileceğinden, yokluğunun OİH tanısını tek başına dışlayamayacağını unutmamak gerekir (139). Czaja ve arkadaşlarının yaptığı 43 OİH'li hastanın da içinde bulunduğu kronik hepatitlerin patolojilerinin incelendiği bir çalışmada, OİH'te en sık plazma hücre infiltrasyonunun olduğu interface hepatit (%66) saptanmıştır (76). Çalışmamızda, 202 hastanın %80.1'ine karaciğer biyopsisi yapılmıştı ve bunlardan %77.7'sinde OİH'e özgü bulgular mevcuttu. Bu bulgulardan; lenfosit infiltrasyonu %71.8 ,interface hepatit %46.5, rozet formasyonu %9.4 sıklıkta saptandı.

Çalışmadaki hastalara uygulanan tedavi, AASLD kılavuzunda (3) belirtilen tedavi protokolüne uygun olarak; en sık kortikosteroid ve azatiyopürin kombine tedavisi, 2.sıklıkla da kortikosteroid, azatiyopürin ve ursodeoksikolik asit (UDCA) kombine tedavisi şeklindedir. UDCA, her ne kadar kolestatik karaciğer hastalıklarında immünmodülatör etkileri nedeniyle önerilse de OİH hastalarında kullanıldığında da biyokimyasal parametreleri düzeltbildiğine yönelik çalışmalar mevcuttur(98,140). Çalışmamızda toplam 175 hasta

(%86.6) prednizolon tedavisi, 181 hasta (%89.6) ise azatiyopürin tedavisi almıştı. 142 hastaya (%70.3) klasik tedavinin yanına ursodeoksikolik asit eklenmişti. Singapur ve Amerika verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Amerika'da başlangıç tedavide kortikosteroid kullanım sıklığı %93, azatiyopürin kullanım sıklığı %50; Singapur'da ise kortikosteroid kullanım sıklığı %98, azatiyopürin %33 olarak bulunmuştur (141).

Çalışmamıza alınan OİH tanılı 202 hastanın %92,1'inde biyokimyasal ve klinik olarak remisyon elde edildi. Literatürde remisyon değerlendirmesinde kontrol karaciğer biyopsisinin yapılmasını öneren yayınlar olsa da (3) çalışmamızda klinik ve biyokimyasal remisyon baz alındı. Hawai'de yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında, enaz 18 aylık tedavi sonrası, Kafkas kökenli hastalarda %66, Asya kökenli hastalarda %82 oranında remisyon elde edilmiştir (142). Remisyona girme median süresi çalışmamızda 4 ay olarak bulundu. Literatürde remisyon girme zamanının ortalama 12 ay olduğu ifade edilmektedir (3). Hatta 2 yıllık tedaviye rağmen remisyon sağlanamayan hastalarda da remisyon olasılığının gittikçe azaldığı ifade edilmiştir (3). Çalışmamızla literatür arasındaki remisyon süresi farklılığının sebebi, literatürde remisyon değerlendirmesinde kontrol karaciğer biyopsisinin beklenmesinden kaynaklanabilir. Çünkü histolojik iyileşme klinik ve laboratuvar iyileşmenin 3-8 ay gerisinde kalmaktadır (103). Çalışmamızda tedaviye rağmen remisyon sağlanamayan 16 hastada (%7.9) tanı anında karaciğer sirozu saptandı. Avrupa'da OİH'li hastaların %4-6'sının tanı anında sirozunun mevcut olduğunu gösteren yayınlar mevcut olup çalışmamızda da benzer oran bulunmuştur (143).

Çalışmamızda remisyon sağlanan hastaların tedavileri kesildikten sonra %34.4'ünde hastalık nüksü gelişti ve ortalama nüks median süresi, hastalığın başlangıç süresinden itibaren 48 ay olarak bulundu. Literatürde ise tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde %50-86 oranında relaps geliştiği (104) ve relapsın sıklıkla ilk 6 ila 12 ay içinde gözlemlendiği bildirilmiştir (107,108,144).

Relaps gelişimi ile ilgili risk faktörleri değerlendirildi ve literatürde benzer çalışmalar ile karşılaştırıldı. Literatürde tanı konan yaşlı hastaların daha yüksek oranda remisyonla sahip olduğunu ifade eden yayınlar mevcut

(142) olsa da çalışmamızda, yaş ve cinsiyet relaps gelişimi ile ilgili bulunmadı. 2002 yılında Czaja ve arkadaşlarının konvansiyonel tedavi ile remisyona girip tedavisi kesilen hastalarda remisyon idamesi, relaps gelişimi ve relaps sonrası tekrar tedavi başlanmasıyla ilgili parametreleri değerlendirdikleri 107 hastalık çalışmada başlangıç tedavisi sonrası uzun süre remisyonda kalan hastalarda relaps gelişen hastalara oranla bazal gamma (γ) globülin değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde relaps gelişmeyen hastalarda relaps gelişen hastalara göre bazal globülin değerinin daha düşük bulunmuştur (γ globülin ≥ 1600 olanlarda nüks oranı %70.3 iken, γ globülin < 1600 olanlarda nüks oranı %29.7). Ayrıca nüks riski, tedaviden çekilmeden önce histolojik bulgulara dayanarak da öngörülebilir. Histolojik remisyona ulaşan hastalar, tedaviyi bıraktıktan sonra %20-30 oranında nüks olasılığı gösterirken, histolojik remisyona uğramamış (arayüz hepatitine hala sahip olan) hastalarda %75-90 oranında nüks olasılığı vardır (145,146). Çalışmamızda remisyonda olan hastalarla relaps gelişen hastaların tanı anındaki karaciğer dokusu kıyaslandığında, histolojik incelemede %60.9'unun interface hepatite sahip olduğu, %17.2'sinin ise rozet formasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında OİH'li hastalarda tedavi kesilmesi öncesinde bazal biyopsi bulgularının ve başlangıç γ globulin seviyelerinin değerlendirilmesi ve bunlara göre nüks riskinin öncesinden tahmin edilebileceğinin mümkün olabileceği sonucu çıkmaktadır. Bunlara ek olarak, ALT normalleşme süresinin ne kadar uzunsa remisyona ulaşma olasılığının da o kadar azalabileceği söylenebilir (3). Ayrıca, histolojik yanıt değerlendirilmesi amaçlı kontrol karaciğer biyopsisi yapılmasının şart olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, ülkemizde kronik hepatit etiyolojisinde viral hepatitlere göre daha az sıklıkla görülse de OİH'in de giderek arttığı ve kronik karaciğer hastalıkları içerisinde önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir. OİH tanısının, klinisyenin şüphesi ile başlayıp; hastalık kliniği, kendine has serolojik belirteçleri ve uluslararası platformların belirlediği kriterlere dayandırılarak tanı konması gerektiği söylenebilir. Son çalışmalarda da belirtildiği üzere tanı konmasında, biyokimyasal ve serolojik belirteçleri tipik OİH'i düşündüren

vakalarda biyopsinin şart olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda, tanısız olarak problemlili vakalarda daha sık biyopsinin tercih edildiği gözlenmiştir. OİH tanısı konan tüm hastalarda tedavinin gerekmebileceği ve tedavi etme kararının çeşitli özelliklere dayanarak konacağını unutmamak gerekir. OİH, hem tanı hem tedavi algoritmasında multidisipliner çalışmayı gerektiren ve daha fazla güncel çalışmalara ihtiyacın olduğu bir hastalıktır.



6.KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139(1): 58-72.
4. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213.
5. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs*. 1999;57(1):49-68.
6. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(8):934-39.
7. Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: new guidelines, new therapies. *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 1:11-9.
8. Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;271(6):1323-6.
9. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959 10;17063:65-9.
10. Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. Autoimmune liver disease. *Mol Aspects Med* 2008;29(1-2), 96-102.
11. Okten A, Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, et al. Kronik Hepatitlerin Etiyolojik Dağılımı. *Turk J Gastroenterol* 1998;16(2), 113-15.
12. Alpaslan O. Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji Eylül 2003*;187-91.
13. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, et al. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol*.2002;97:2402-7.
14. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*.2014;60:612-7.
15. 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;43:1232-40.
16. Toda G, Zeniya M, Watanabe F, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26:1207-12.
17. Van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Oct;49(10):1245-54.
18. Onji M, Nonaka T, Horiike N, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol J* 2011 Sep;46(9):1136-41.

19. Schramm C, Kanzler S, Zum Büschenfelde KH, et al. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001 May;96(5):1587-91.
20. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, et al. Autoimmune hepatitis in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006 Oct;45(4):575-83.
21. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos Y, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008 Jun;14(21):727-37.
22. Czaja AJ, Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007 May;1(1):113-28.
23. Krawitt EL, Can you recognize autoimmune hepatitis? *Postgrad Med*, 1998;104(2):145-49.
24. Krawitt EL, Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006 Oct;354(1):54-66.
25. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991;88:1370-8.
26. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A et al. Cytochrome P4502D6 (193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type-1 positive liver disease. *J Immunol* 2003;170:1481-9.
27. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Wahlin S. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor α agents. *Hepatology* 2010 Dec;52(6):2246-7.
28. İakimchuk KS, Malinnikova Elu, Poleshchuk VF, Mikhaïlov MI. Role of hepatitis A and E viruses in the development of autoimmune diseases. *Vopr Virusol* 2011 Jul-Aug;56(4):27-9.
29. Czaja AJ, Feldman F, Brandt (eds), Sleizenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease* 2010 (9th bs, s.1461-76). USA Saunders Elsevier;2010.
30. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;31:49-53.
31. Fan LY, Tu XQ, Cheng QB et al. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene polymorphisms confer susceptibility to primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2004 Oct;10(20): 3056-59.
32. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29:241-53.
33. Wies I, Brunner S, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355(5):1510-14.
34. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, Purnak T, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver Int.* 2013;33(7):190-6.
35. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* 2005;40:127-64.
36. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology* 1997;25(3):541-7.

37. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;24(5):1068-73.
38. 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.
39. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat* 2011 May;2011:390916.
40. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, et al. Long term follow up of antimitochondrial antibody positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008 Aug;48(2):550-6.
41. Bower WA, Johns M, Margolis HS, et al. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007 Nov;102(11):2459-63.
42. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005 Dec;42(2):53-62.
43. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002 Jul;35(1):75-81.
44. Chung H, Watanabe T, Kudo M, et al. Identification and characterization of Ig G4 associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30(2):222-31.
45. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010 May;44(2):208-11.
46. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008 Aug;48(7):863-9.
47. Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012 Dec;55(8):522-8.
48. Leung J, Dowling L, Obadan I, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010 Oct;55(3):3218-24.
49. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Jan;60(1):1611-29.
50. Amreen M. Dinani, Sandra E. Fischer, Jeff Mosko, et al. Patients With Autoimmune Hepatitis Who Have Antimitochondrial Antibodies Need Long-term Follow-up to Detect Late Development of Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2012 Jun;10:682-84
51. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993 Aug;105(7):1522-30.
52. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015 Jun; 63(1):971–1004.
53. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Feb;2(2):107-12.

54. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992 Mar;14(3):325-31.
55. Bloom JD, Rabinowicz IM, Thorne JE, et al. Uveitis complicating autoimmune chronic active hepatitis. *Am J Dis Child* 1983 Jun;137(5):1175-79.
56. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, et al. Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid-treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. *Gastroenterology* 1983 Sep;85(1):713-7.
57. Ecoiffier EB, Tubery M, Adoue D, et al. Systemic manifestations of primary Gougerot-Sjögren syndrome. Nature and incidence apropos of 34 cases. *Presse Med* 2015 Mar;1(1):995-9.
58. Tomsic M, Ferlan-Marolt V, Kveder T, et al. Mixed connective tissue disease associated with autoimmune hepatitis and thyroiditis. *Ann Rheum Dis* 1992 Jun;51(7):544-51.
59. Maeda M, Kanayama M, Hasumura Y, et al. Case of mixed connective tissue disease associated with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1988 Sep;33(2):1487-91.
60. Ishikawa M, Okada J, Shibuya A, et al. CREST syndrome (calcinosis cutis, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and telangiectasia) associated with autoimmune hepatitis. *Intern Med* 1995 Mar;34(3):6-9.
61. Chuang E, Ruchelli E, Mulberg AE. Autoimmune liver disease and sickle cell anemia in children: a report of three cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 Oct;19(7):159-63.
62. El Younis CM, Min AD, Fiel MI, et al. Autoimmune hepatitis in a patient with sickle cell disease. *Am J Gastroenterol* 1996 May;91(8):1016-21.
63. Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999 Feb;116:643-6.
64. Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Oct;2(5):825-30.
65. Sacher M, Blümel P, Thaler H, Manns M. Chronic active hepatitis associated with vitiligo, nail dystrophy, alopecia and a new variant of LKM antibodies. *J Hepatol* 1990 Feb;10(4):364-9.
66. Clemente MG, Meloni A, Obermayer Straub P, et al. Two cytochromes P450 are major hepatocellular autoantigens in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Gastroenterology* 1998 Oct;114(3):324-28.
67. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012 Feb;57(2):610-3.
68. Czaja AJ. The Overlap Syndromes of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*.2013 May;58(7):326-43.
69. Bonder A, Retana A, Winston DM, et al. Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis–Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Febr;9(4):609-12.
70. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011Oct;9(8):57-9.

71. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993 Jun;18(4):998-1005.
72. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Sep;48:1540-8.
73. Yeoman AD, Westbrook RH, Al Chalabi T, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009;50(2):538-45.
74. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score. *Dig Liver Dis* 2010;42(11):807-12.
75. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59(3):246-9.
76. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2003;25(3):263
77. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105(6):1824-32.
78. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology* 2011;140(3):1472.
79. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008 Dec;14(7):3368-71.
80. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009;29(3):315-30.
81. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2010 Febr;16(4):461-6.
82. Lamers MMH, van Oijen MGH, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53(1):191-8.
83. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012;47(5):498-503.
84. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45(4):584-91.
85. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333(15):958-63.
86. Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, et al. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* 2005;100(5):1121-5.
87. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80(3):687-92.

88. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013 May;57(6):2399–406.
89. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997 Febr;113(8):212-9.
90. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000 Jun;33(2):537-41.
91. Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013 Febr;58(1):141–7.
92. Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2008 Apr;22(4):388–92.
93. Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24(10):588–92.
94. Csepregi A, Röcken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1362-70.
95. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163(7):1347-53.
96. Czaja AJ. Challenges in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013 May;27(5):531-6.
97. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(5):635-9.
98. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(23):3232-6.
99. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(7):490-4.
100. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis--report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35(7):571-8.
101. Barth E, Clawson J. A Case of Autoimmune Hepatitis Treated with Rituximab. *Case Rep Gastroenterol* 2010;4(3):502-9.
102. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12(12):1813-24.
103. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The metavir Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
104. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease:

a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*. 1972 Feb;63(5):820-33.

105. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, et al. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1983;3(5):685-9.

106. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WH. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterology*. 1980;78(3):518-23.

107. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, et al. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(8):1510-6.

108. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *The New England journal of medicine*. 1981;304(1):5-9.

109. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2005;43(6):951-7.

110. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology*. 2002;35(4):890-7.

111. Czaja AJ. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2009;3(3):269-91.

112. 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(1):99-103.

113. Delgado JS, Vodonos A, Malnick S, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis*. 2013;14(11):611-8.

114. Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A, et al. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan. *Hepatol Dec*. 2016;46(9):878-83.

115. Kim BH, Choi HY, Ki M, et al. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea 2017. *Agü*;12(8):122-28.

116. Parker DR, Kingham JG. Type I autoimmune hepatitis is primarily a disease of later life. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1997;90(4):289-96.

117. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(8):2051-7.

118. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clinics in liver disease*. 2002;6(3):605-21.

119. Czaja AJ. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2017 Sep;62(9):2277-92.

120. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. 1997;25(3):541-7.

121. Hartl J, Ehlken H, Weiler Normann C, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;62(9):642-8.
122. Nikolaos K Gatselis, Kalliopi Zachou, George K Koukoulis, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics *World J Gastroenterol*. 2015 Jan;21(1):60-83.
123. Peng M, Li Y, Zhang M, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* 2014;7(4):145-51.
124. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997;26(4):561.
125. 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(1):292-4.
126. Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009 Jun;50(6):1210-8.
127. Granito A, Muratori L, Pappas G, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Sep;21:1273-7.
128. Duchini A, McHutchison JG, Pockros PJ. LKM-positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3238-41.
129. 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.
130. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, et al. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2013;41:126–39
131. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28(2):360-5.
132. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23(3):1369-73.
133. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
134. Davis PA, Leung P, Manns M, et al. M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena? *Hepatology* 1992;16:1128-32.
135. Lohse AW, Zum Büschenfelde KH, Franz B, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29(7):1078-82.
136. Romero Gómez M, Wichmann I, Crespo J, et al. Serum immunological profile in patients with chronic autoimmune cholestasis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2150-5.

137. Czaja AJ. Drug induced autoimmune like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56(3):958-76.
138. Sugimoto K, Ito T, Yamamoto N, Shiraki K. Seven cases autoimmune hepatitis that developed after drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54: 1892-3.
139. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 57-63.
140. Dienes HP, Erberich H, Dries V, et al. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002;6: 349-62.
141. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(10):1944-8.
142. Nwe Ni Than, Doreen Koay Ching, James Hodson, et al. Difference in clinical presentation, immunology profile and treatment response of type 1 autoimmune hepatitis between United Kingdom and Singapore patients. *Hepatol Int* 2016 ;10(7):673–9.
143. Tanner I, Kim BS, Jaclyn E, et al. Autoimmune Hepatitis in Hawaii. *Hawaii journal of medicine & public health* 2015 Aug; 74(8):270–4.
144. Adam R, McMaster P, O Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liv Transpl* 2003 Febr;9(12):1231-43.
145. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1984;4(4):622-7.
146. Czaja AJ, Freese DK. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36(3):479-83.

7.TEŞEKKÜR

Başta, tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim süresince desteğini esirgemeyen, kişiliği ve mesleki yaklaşımı ile örnek aldığım tez danışmanım, Prof. Dr. Macit GÜLTEN'e ve hekimlik sanatını bana öğreten, tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimime destek olan tüm diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı değerli hocalarına,

Uzmanlık eğitimim süresince fikir alışverişinde bulunduğum, sıkıntı ve sevinçleri paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiki analizlerinin yapım ve değerlendirilmesinde tavsiyelerini aldığım, bilgi ve deneyimlerinden çok büyük fayda gördüğüm Ceren Macunluoğlu'na,

Son olarak ilköğretimden tıp fakültesine kadar, her adımda arkamda duran, tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, gece uyumadığım anlarda bile uykusundan feragat eden Canım babam Şerif COŞAR'a, tek gayesi çocuklarının iyi yerlere geldiğini görmek olan ve bunun için bizlere her türlü fedakarlığı yapan evimizin gerçek kahramanı Bitanecik annem Hanife COŞAR'a, desteklerini ve yaşça küçük olsalar da öğütlerini benden esirgemeyen canım kardeşlerim Ertan ve Furkan COŞAR'a,

Tıp öğretimim sırasında başıma gelen en güzel şey olan hayat arkadaşım Uğur ERTEM'e

sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Aytül COŞAR ERTEM

8.ÖZGEÇMİŞ

4 Ekim 1989, Gümüşhane/Kelkit doğumluyum. İlköğretimimi Erzincan Atatürk İlköğretim Okulu'nda okudum. Ortaöğretimimi Erzurum Yunus Emre Okulu'nda tamamladım. Liseyi Erzincan Nevzat Ayaz Fen Lisesinde okudum. 2007-2013 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 30 Ocak 2014'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.

