

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

**OTOİMMÜN HEPATİT NEDENİYLE TAKİPLİ HASTALARIN**  
**TEDAVİYE YANIT DURUMLARI VE YANITI BELİRLEYEN**  
**FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Muhammed B. JAITEH**

**Uzmanlık Tezi**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2019**



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

**OTOİMMÜN HEPATİT NEDENİYLE TAKİPLİ HASTALARIN**  
**TEDAVİYE YANIT DURUMLARI VE YANITI BELİRLEYEN**  
**FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Muhammed B. JAITEH**

**Uzmanlık Tezi**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Taylan KAV**

**ANKARA**  
**2019**

## TEŞEKKÜR

Araştırmanın tüm aşamasında destekleri ve bilimsel danışmanlığından dolayı Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi değerli tez danışmanım **Prof. Dr. Taylan KAV**'a;

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda görev yapan **diğer öğretim üyelerine** ve araştırma görevlisi **uzman doktorlara**;

desteklerini esirgemeyen aileme ve çalışmalarım boyunca hep yanımda olan sevgili eşim **Fatou F. JAITEH**'e,

ve beraber çalıştığım **iş arkadaşlarıma**;

şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

**Jaiteh, M. B. Otoimmün hepatit nedeniyle takipli hastaların tedaviye yanıt durumları ve yanıtı belirleyen faktörlerin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019. Amaç:** Bu araştırmada otoimmün hepatit hastalarının tanı anındaki temel özellikleri, tedavi yanıtları ve yanıtı belirleyen faktörleri araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 69 hastanın özellikleri, remisyon oranları ve ilişkili faktörler değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 69 hastanın %69,6'si kadın olup tanı anındaki ortalama yaş 42 saptandı. Büyük çoğunluğu (%92,8) Tip 1 OİH olduğu anlaşıldı. Hastaların %33,3'ü en az bir ekstrahepatik otoimmün hastalığına sahip, en sık görülen ise otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Overlap sendromu ise hastaların %18,8'inde saptandı. Hastaların %20,3'ü tanı anında asemptomatikti. Erkeklerde tanı anındaki ALT, total bilirubin, INR ve hemoglobin düzeyleri daha yüksek; trombosit sayısı ise daha düşük saptandı (hepsi için  $p<0,05$ ). Ayrıca, ANA pozitifliği kadınlarda daha yüksekti ( $p=0,009$ ). Sirotik hastaların (%11,8) non-sirotik hastalara göre tanı anında istatistiksel olarak anlamlı şekilde GGT ve total bilirubin değerlerinin daha yüksek olduğu; trombosit ve albumin değerlerinin ise daha düşük olduğu ve splenomegalinin daha sık olduğu görüldü. Remisyon açısından; tedavi öncesi ALT, AST ve INR düzeylerinin yüksek olması ve ALP ve GGT'nin düşük olması daha sık remisyon ile ilişkili bulundu ( $p<0,05$ ). İlk basamak tedavi olarak en sık (%73,5) prednizolon ve azatiyopürin ile yapılan kombinasyon tercih edildi. *Survival* analizinde tüm hastalar için medyan takip süresi 56 ay olup medyan remisyon girme süresi 20 ay'dır. 2 yıllık *sustained* remisyon oranı %40 iken bu oran 5 yılın sonunda %58 olarak saptandı. İlk tedavi rejimi ile remisyon sağlanan hastaların %24,4'ünde ortalama 30 ayda relaps gelişti. Remisyonunda cinsiyet, siroz varlığı ve kullanılan tedavi rejiminin etkisi gösterilemedi. **Sonuç:** Çalışmamızda medyan remisyon süresi ve uzun takip ile yanıt oranlarının iyi derecede olduğu görüldü. OİH hastalarında tedavi öncesi karaciğer testleri remisyon ile ilişkili bulunurken cinsiyet, tedavi rejimi ve siroz varlığı remisyonu etkilemedi.

**Anahtar kelimeler:** otoimmün hepatit, hepatit, siroz, Türkiye

## ABSTRACT

**Jaiteh, M. B. Assessment of treatment outcomes and factors associated with remission in autoimmune hepatitis. Hacettepe University Medical School, Thesis for Residency Completion in Internal Medicine, Ankara, 2019.** **Aim:** We aimed to establish the baseline features and treatment outcomes as well as factors associated with remission in autoimmune hepatitis (AIH) patients. **Materials and Method:** We analyzed data for 69 autoimmune hepatitis patients being followed at a hospital in Turkey. Aside from a description of baseline characteristics, we also performed a survival analysis to determine remission rates and associated factors. **Results:** 69.6% of the 69 patients constituted females while median age at diagnosis was 42 years. The great majority (92.8%) were consistent with Type 1 AIH. One-third had at least one extrahepatic autoimmune disease mostly autoimmune thyroid diseases. Overlap syndromes were present in 18.8% and 20.3% were asymptomatic at the time of diagnosis. Male patients had higher baseline ALT, total bilirubin, INR and hemoglobin but a lower platelet count and a lower rate of ANA seropositivity ( $p < 0.05$  for each variable). Cirrhotic patients (11.8%) had a statistically significant higher GGT and total bilirubin and a lower albumin level and platelet count than non-cirrhotic patients. Splenomegaly was likewise more common among cirrhotic patients ( $p < 0.05$ ). On the other hand, patients who achieved remission had a higher pre-treatment levels of ALT, AST, INR as well as lower ALP and GGT ( $p < 0.05$  for each). The most preferred treatment regimen was corticosteroid-azathiopurine combination (74.5%). In survival analysis, median follow-up period was 56 months with a median remission time of 20 months. Two- and 5-year sustained remission rates were estimated at 40 and 58% respectively. That being said, 24.4% of patients who achieved remission had a relapse in a median of 30 months after remission. Gender, cirrhosis and treatment regimen were not found to be associated with remission. **Conclusion:** We found a fairly improved median remission time and long-term remission rates in this cohort. While pre-treatment baseline liver tests were associated with remission; gender, cirrhosis, or treatment regimen were not.

**Key words:** Autoimmune hepatitis, hepatitis, cirrhosis, Turkey

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>ÖZET</b> .....	ii
<b>ABSTRACT</b> .....	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	iv
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	viii
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	11
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	12
2.1 Otoimmün Hepatit Tanımı, Tarihçesi ve Tanı Kriterleri .....	12
2.2 OİH Sınıflaması ve Otoantikoları .....	13
2.3 Epidemiyoloji.....	15
2.4 Etiyopatogenez ve Genetik Faktörler.....	15
2.5 OİH ve D Vitamini İlişkisi.....	17
2.6 Klinik Prezantasyonu ve Seyri.....	17
2.7 Overlap Sendromları ve İlişkili Diğer Otoimmün Hastalıklar .....	18
2.8 OİH Tedavisi.....	19
2.8.1 Tedavi Endikasyonları .....	19
2.8.2 Konvansiyonel tedavi rejimleri .....	19
2.9 Tedavi Süresi ve Sonlanım Noktaları .....	21
2.9.1 Remisyon .....	21
2.9.2 Tedavi Başarısızlığı ve İnkomplet Yanıt.....	22
2.9.3 Yan Etkiler ve İlaç Toksisitesi .....	24
2.10 Relaps.....	25
2.11 Alternatif Tedavi Rejimleri .....	26
2.12 Karaciğer Nakli.....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	28

3.1	Hastalar ve Veri Toplama .....	28
<b>3.2</b>	<b>Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....</b>	<b>28</b>
3.3	Dışlama Kriterleri .....	29
3.4	Tanı Yöntemi .....	29
<b>3.5</b>	<b>Hastalık Tedavisi.....</b>	<b>29</b>
3.6	Yanıt Değerlendirme.....	30
3.7	İstatiksel Analiz.....	31
3.8	Etik konular.....	31
4.	BULGULAR.....	32
1.1	Hasta Özellikleri ve Sosyodemografik Bilgiler .....	32
1.2	Eşlik Eden Dahili Hastalıklar.....	32
1.3	İlk Başvuru Şikayetleri.....	33
1.4	İlk Başvurudaki Laboratvar Sonucu ve Radyolojik Bulgular .....	35
1.5	Karaciğer Biyopsisi.....	42
1.6	Hastalık tedavisi ve ilaç toksisitesi .....	43
1.7	Tedavi yanıtı ve survival analizi .....	45
5.	TARTIŞMA .....	52
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
	KAYNAKLAR .....	65
	EK 1: Etik Kurulu İzin Formu .....	74



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AMA	Anti-mitokondrial antikor
ANA	Anti-nükleer antikor
pANNA	periferik Anti-nükleer nötrofil antikor
AIRE1	Autoimmune regulator 1 geni
ANCA	Anti- nötrofil sitoplazmik antikor
Anti-HBs	Anti-Hepatit B yüzey antijeni antikor
Anti-HCV	Anti-Hepatit C virüs antikor
APECED	Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy
ASGPR	Anti-asialoglikoprotein reseptör antikor
ASMA	Anti-Smooth muscle antibody
AST	Aspartat aminotransferaz
AZA	Azatiyopürin
b.i.d.	bis in die (günde iki defa)
BSG	British Society of Gastroenterology
CS	Kortikosteroid
CTLA4	Cytotoxic T lymphocyte-associated Antigen
CYP	sitokrom P 450 enzimi
EASL	European Association for the Study of the Liver
EHOİH	Ekstrahepatik otoimmün hastalık
GGT	$\gamma$ -glutamil transferaz
g/dL	gram/desilitre
HAİ	Histolojik aktivite indeksi
HBV	Hepatit B virüs
HbsAg	Hepatit B yüzey antikor
HCC	Hepatoselüler karsinoma
HCV	Hepatit C virüs

HLA	Human leukocyte antigen
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
INR	International normalized ratio
İTP	İmmün trombositopeni
Kg	Kilogram
LC	Liver cytosol
LKM	Liver kidney microsomal antibody
mg/dL	milligram/desilitre
MELD	Model For End-Stage Liver Disease
Mg	Milligram
MHC	Major histocompatibility complex
MMF	Mikofenolat mofetil
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
ng/ml	Nanogram/ mililitre
NÜS	Normal üst siniri
OİH	Otoimmün hepatit
PBK	Primer biliyer kolanjit
PSK	Primer sklerozan kolanjit
SLA/LP	Soluble liver antigen / Liver pancreas antibody
SLE	Sistemik lupus eritematozis
SPSS	Statistical Packages for Social Sciences
TLR	Toll like reseptor
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktör-alfa
TPMT	Tiopürin metiltransferaz
U/L	Ünite/litre
UDCA	ursodeoksikolik asit

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 4-1:** Tüm hastalarda tedavi sonrası yanıt oranları..... 46
- Şekil 4-2:** Tüm hastaların remisyon girme süresini gösteren Kaplan-Meier eğrisi ..... 47
- Şekil 4-3:** Saf otoimmün hepatit, overlap sendromu ve tüm hastaların remisyon oranları. Devamlı çizgiler remisyondan sonra relaps gelişenler de dahil remisyon oranları göstermektedir. Siyah kesikli çizgi (susutained remisyon), relaps olmadan remisyon durumunun devam ettiği hastaları gösterir..... 48
- Şekil 4-4:** Tedavi rejimine göre Kaplan-Meier eğrisi ..... 49
- Şekil 4-5:** Cinsiyete göre Kaplan-Meier eğrisi ..... 50
- Şekil 4-6:** Overlap sendromu varlığına göre Kaplan-Meier eğrisi..... 51

## TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 2-1:</b> OİH için basitleştirilmiş skorlama sistemi (Wiegard ve ark.'dan uyarlanmıştır).....	13
<b>Tablo 2-2:</b> Basitleştirilmiş OİH skorlama sisteminde kullanılan histolojik kriterler (Czaja AJ ve ark.'dan uyarlanmıştır) .....	14
<b>Tablo 2-3:</b> OİH için yetişkinlerde birinci basamak (konvansiyonel) tedavi rejimleri (Manns M.P. ve ark.'dan uyarlanmıştır).....	21
<b>Tablo 2-4:</b> OİH'te optimal olmayan yanıt durumunda konvansiyonel ve alternatif tedaviler (Selvarajah ve ark.'dan uyarlanmıştır).....	27
<b>Tablo 4-1:</b> Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri ve hastalık risk faktörlerine göre dağılımı .....	33
<b>Tablo 4-2:</b> Hastalarda eşlik eden otoimmün (hepatik ve ekstrahepatik) ve otoimmün olmayan hastalıkların sıklığı .....	34
<b>Tablo 4-3:</b> Hastaların tanı sırasında başvurduğu şikayetleri ve sıklığı.....	35
<b>Tablo 4-4:</b> Tüm hastalarda ilk başvurudaki bazal biyokimya değerleri .....	36
<b>Tablo 4-5:</b> Cinsiyete göre tanı anındaki bazal biyokimya değerleri (ortanca ve minimum-maksimum değerleri) .....	37
<b>Tablo 4-6:</b> Takipte remisyon durumuna göre tanı anındaki bazal biyokimya değerleri .....	38
<b>Tablo 4-7:</b> İlk tanı anındaki serolojik tetkikler ve pozitiflik oranı (%).....	39
<b>Tablo 4-8:</b> Hastaların tanı sırasındaki radyolojik görüntüleme bulgularının dağılımı .....	39
<b>Tablo 4-9:</b> Tanı anında ve takipte hastalarda gelişen siroz ve komplikasyonlarının sıklığı .....	40
<b>Tablo 4-10:</b> Sirotik hastaların siroz gelişmeyen hastalara göre tanı anındaki özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri.....	41
<b>Tablo 4-11:</b> Remisyon sağlanan hastalarda uzun süreli takipte relaps durumuna göre tanı anındaki bazal biyokimya değerleri (ortanca ve minimum-maksimum değerleri) .	42
<b>Tablo 4-12:</b> İlk tanıda kullanılan tedavi yaklaşımlarının dağılımı .....	43
<b>Tablo 4-13:</b> Remisyonunda, yanıtızlık/inkomplet yanıtı, ilaç toksisitesi ve relapsta izlenen tedavi değişiklikleri/stratejileri.....	44

<b>Tablo 4-14:</b> Takipte kortikosteroid ve/ veya azatiyopürine bağlı gelişen ilaç toksitesi/yan etkileri ve sıklığı.....	45
--	----

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hepatit (OİH) ilk olarak 1950'li yıllarda tanımlanmış olsa da, halen etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir karaciğer hastalığıdır <sup>1</sup>. Tanıda International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG—Uluslararası OİH Çalışma Grubu) tarafından önerilen serolojik, histolojik ve klinik özelliklere dayalı tanı kriterleri (orijinal, revize ve basitleştirilmiş versiyonları ile) kullanılmaktadır <sup>2</sup>. Kadınlarda sık görülmekte ve altta yatan bazı genetik faktörler hastalıkla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, D vitamini gibi bazı modülatörlerin hastalığın seyrini etkilediği düşünülmektedir <sup>3</sup>.

Otoimmün hepatit immüno-supresif tedaviye iyi yanıt veren bir hastalıktır. Konvansiyonel tedavi olarak iki ayrı rejim önerilmektedir. Prednizon veya prednizolon tek başına (40-60mg/gün'den başlayarak 4 haftada 20mg/gün'e düşecek şekilde) veya kombinasyon tedavisi olarak düşük doz prednizon/prednizolonla beraber (30mg/gün'den başlayarak 4 haftada 10mg/gün'e düşecek şekilde) azatiyopürin 50 mg/gün (ABD'de 50mg; Avrupa'da sıklıkla 1-2mg/kg) kullanılmaktadır <sup>4</sup>. Hastaların %90'ında serum AST, bilirubin ve gama globülin düzeylerinde iyileşme tedaviye başladıktan iki hafta içinde görülmektedir <sup>5</sup>. Ancak laboratuvar ve histolojik iyileşme 12 aydan önce beklenmediği gibi iki yıl tedavi sonrasında remisyon sağlanamayabilir <sup>6-8</sup>. Biyokimyasal ve histolojik düzelme için gereken tedavi süresi ortalama 22 aydır <sup>9</sup>.

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen OİH hastalarının özellikleri ve tedaviye yanıt ve yanıtı belirleyen faktörlerin araştırılmasıdır. Çalışmamızın sonucunda bu hasta grubunda spesifik prognostik faktörlerin belirlenmesi ve tedaviyi etkileyen etmenlerin araştırılması için bazal veriyi sağlaması beklenmektedir. Ayrıca, Türkiye'de OİH'la ilgili mevcut literatür bilgilere katkıda bulunması öngörülmektedir. .

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Otoimmün Hepatit Tanımı, Tarihçesi ve Tanı Kriterleri

Otoimmün hepatit (OİH), etiyojisi bilinmeyen; hipergamaglobulinemi, otoantikör pozitifliği ve “interface—arayüz” hepatiti ile karakterize progresif bir karaciğer inflamasyonudur. OİH, kadınlarda daha sık görülen, görece olarak nadir kronik bir karaciğer hastalığıdır<sup>10</sup>. OİH’in tanısı genelde dışlama tanısı olup bugüne kadar etiyojisi tam olarak aydınlatılmış değildir. Viral hepatitler için kullanılan yüksek spesifisiteye sahip serolojik tetkikler aksine OİH için spesifik bir tetkik mevcut değildir. Bir hipoteze göre, çevresel faktörler, immün tolerans mekanizmalarında bozulma, ve genetik yatkınlık gibi patogenetik etmenler, karaciğer antijenlerine immün aracılı harabiyeti tetikler ve bunun sonucunda karaciğerde kontrol edilemeyen progresif nekroinflamatuvar bir süreç ortaya çıkar<sup>11</sup>.

OİH, ilk olarak 1940’lı yıllarda klinisyenleri dikkatini çekse de ilk tanımlama 1950’de Waldenström tarafından yapılmıştır<sup>12 13</sup>. Plazma hücre infiltrasyonu gösteren karaciğer histolojisi ve hipergamaglobülinemi saptanan sirotik genç kadın hastalarda “kronik aktif hepatit” adıyla tanımlanmıştır<sup>13</sup>. Takip eden birkaç yıl içinde diğer araştırmacılar tarafından hastalığın diğer özellikleri ortaya çıkarılmıştır. 1955’te lupus eritematozis ile ilişkili olduğu düşünülerek “lupoid hepatit” terimi kullanılmıştır. Hastalığın otoantikörlerle ilişkisi ortaya çıkmasını takiben, 1965 yılından sonra gündümüzde de geçerli olan “Otoimmün hepatit” adıyla anılmaya başlanmıştır<sup>14</sup>.

OİH tanısı; karakteristik klinik ve laboratuvar özelliklerin varlığının gösterilmesi ve kronik hepatit veya siroza neden olabilecek diğer durumların dışlanması ile konulur. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG—Uluslararası OİH Çalışma Grubu) tarafından OİH tanısı ve sınıflaması için 1992 yılında özel kriterler belirlenmiştir. Bu kriterlere göre: OİH tanısı “kesin” (*definite*) veya “olası” (*probable*) şeklinde sınıflandırılmıştır. Tanı için bir skorlama yöntemi önerilerek, 1998 ve 2008 yıllarında güncel gelişmeler ışığında modifiye edilmiştir.

Kesin OİH tanısı için belirtilen kriterlerden alınan puan  $\geq 7$ , olası OİH için ise  $\geq 6$  olması gerekmektedir <sup>15</sup> (**Tablo 2-1**).

**Tablo 2-1:** OİH için basitleştirilmiş skora sistemi (Wiegard ve ark.'dan uyarlanmıştır)

	PUAN		
	0	1	2
ANA veya ASMA	<1/40	$\geq 1/40$	$\geq 1/80^*$
LKM	<1/40	--	$\geq 1/40^*$
SLA/LP	Negatif	--	Pozitif*
IgG	Normal	$\geq NÜS$	$\geq 1.1 \times NÜS$
Karaciğer histolojisi	Atipik	OİH ile uyumlu	OİH için tipik
Viral hepatit	Var	--	Yok
	$\geq 6$	Olası OİH	
	$\geq 7$	Kesin OİH	

\*Otoantikörlerin toplam puanı maksimum 2 puan olur. ANA: Antinuclear antibody ASMA: Anti-Smooth Muscle Actin antibody LKM: Liver Kidney Microsomal antibodies SLA/LP: Soluble Liver Antigen/Liver Pancreas antibodies NÜS: Normalin üst sınırı

Bu basitleştirilmiş skora sisteminde karaciğer histolojisi 3 kategoriye ayrılmıştır: “tipik”, “uyumlu” ve “atipik”. “Tipik” histolojik bulgular interfaz hepatit, hepatosit rozet formasyonu ve emperipolezisten (bir hücrenin bütünüyle başka bir hücre içinde bulunması) oluşan bulguların hepsinin bulunmasıdır. Bu bulguların sadece bir kısmının varlığı “uyumlu”, alternatif tanı varlığı ise “atipik” olarak kabul edilmektedir <sup>16</sup> (**Tablo 2-2**). Basitleştirilmiş OİH skora sistemi çalışmalarda valide edilmiş ve OİH tanısı veya dışlamada yeterli olduğu saptanmıştır. Ancak çocuklarda ve overlap sendromlarında veya yağlı karaciğer hastalığında performansının düşük olduğu görülmüştür <sup>2</sup>.

## 2.2 OİH Sınıflaması ve Otoantikörleri

Serolojik belirteçlere göre OİH iki grupta sınıflandırılmaktadır. İlk başta bir üçüncü grup önerilmişse de özgül belirteci olarak önerilen anti-SLA/LP'nin Tip 1 ve Tip 2'de de pozitif olabileceği gerekçesiyle sınıflandırmadan kaldırılmıştır <sup>4</sup>.



**Tablo 2-2:** Basitleştirilmiş OİH skorumda kullanılan histolojik kriterler (Czaja AJ ve ark.'dan uyarlanmıştır)

Kategori	Histolojik bulgular
Tipik OİH*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interfaz hepatit (portal alanda yer alan ve lobüllere uzanan lenfositik veya lenfoplazmasitik infiltrasyon)</li> <li>• Hepatosit rozet formasyonu</li> <li>• Emperipolesis</li> </ul>
OİH ile uyumlu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipik histolojik bulguların hepsi olmadan lenfositik infiltrasyonla beraber kronik hepatit</li> </ul>
Atipik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Başka bir tanıyı destekler bulguların varlığı</li> </ul>

\*Tipik diyebilmek için 3 histolojik bulgunun hepsinin olması gerekir.

**Tip 1 OİH Klasik OİH:** En sık görülen ve OİH vakalarının %80'ini oluşturan gruptur. ANA, ASMA veya her ikisinin pozitif olmasıyla karakterizedir. Bazı vakalarda p-ANCA pozitifliği de görülebilir. Vakaların %70'i kadın olup genellikle 16-30 yaşlar arasında tanı almaktadırlar. Otoimmün tiroid hastalığı, sinovit, çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır (%15-34). Tanı anında %25 vakada siroz varlığı bildirilmiştir<sup>4 10</sup>.

**Tip 2 OİH:** Anti-LKM-1 ve/veya anti-LC1 ve/veya anti-LKM-3 antikorlarının pozitifliği ile karakterizedir. Vakaların çoğu çocuktur ve serum immünoglobulin düzeyleri yüksek olabilir. Eşlik eden otoimmün hastalıklar görülebilir<sup>4</sup>.

Klasik otoantikorlar dışında tanıda kullanılabilecek, ancak daha az sıklıkla saptanabilen antikorlar bulunmaktadır. Bunlar arasında pANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies), anti-aktin, anti-SLA/LP (soluble Liver Antigen/Liver Pancreas antibodies) ve anti-ASGPR (asialoglycoprotein receptor) sayılabilir<sup>17</sup>. Anti-SLA/LP bazı Tip 1 ve Tip 2 OİH vakalarının %10-30'ında görülebilir ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>18 19</sup>, OİH için en spesifik olanı olarak kabul edilmektedir<sup>20</sup>. OİH tanısında otoantikorların negatif olması tanıyı ekarte ettirmez ve bazı serilerde vakaların %10 kadarında klasik antikorların negatif olduğu görülmektedir<sup>21</sup>. Bu hasta grubunda, tipik olarak, hastalık kliniği akut şekilde

başlar ve takipte klasik antikor pozitifliği görülebilir. Ayrıca, tanı anında bu hastaların bir kısmında anti-SLA/LP veya pANCA pozitif saptanabilir. OİH’te saptanan pANCA periferik nükleer membran komponentlerine karşı olduğundan pANNA (peripheral anti-nuclear neutrophil antibody) adıyla da bilinmektedir. Ayrıca, pANNA, PSK ve ülseratif kolitte saptanan atipik pANCA ile aynı antikor olduğu bilinmektedir<sup>22 23</sup>. PBK’de spesifik olduğu kabul edilen antimitokondriyel antikorlar (AMA) hastaların %10 kadarında pozitif saptanabilir<sup>24</sup>. Buna rağmen, hastaların %5’inde hiçbir otoantikor saptanmamaktadır<sup>17</sup>.

### 2.3 Epidemiyoloji

OİH epidemiyolojisi ile ilişkili bilgilerin çoğu IAIHG kurulmadan önce ve HCV virüsünün tanımlanmasından önce elde edilmiş olması nedeniyle bu konuda kısıtlılık teşkil etmektedir. Standardize edilmiş tanı kriterlerin yokluğu ve HCV enfeksiyonu sırasında sıklıkla otoantikor pozitifliği saptanması nedenlerinden dolayı HCV vakalarının bir kısmı OİH olarak kabul edilmiş olabileceğine dair argümanlar mevcuttur<sup>25</sup>.

OİH prevalansı Avrupa toplumlarında milyonda 160-170 sıklığında görülürken Asya ülkelerinde ve Japonya’da daha az görülmektedir<sup>26</sup>. Hastalığın ortalama prevalansı ise 100,000’de 1-2’dir. Tip 1 OİH vakaların %80’i ni kadınların oluşturduğu göz önüne alındığında erkeklere göre 4 kat daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir. Klasik olarak 2 pik tanımlanmış olsa da her yaşta görülebilir<sup>27</sup>. Öyle ki, vakaların %20’si 60 yaşından sonra tanı alırlar<sup>28</sup>. Tip2 OİH’de ise kadın-erkek oranı 10:1’e yaklaşmıştır ve daha çok çocuk ve genç adölesanlarda görülmektedir<sup>29</sup>.

### 2.4 Etiyopatogenez ve Genetik Faktörler

OİH için kesin bir neden bilinmemektedir. Ancak birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler ve immün toleransın bozulmasının hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığı tetikleyen çevresel faktörler arasında virüsler ve ilaçlar suçlanmaktadır; ancak çoğu vakada bir neden bulunamaz. Otoantijenler ve “moleküler benzerlik” (molecular mimicry) ortaya atılan en sık mekanistik hipotezdir<sup>17</sup>. Çeşitli sitoplazmik enzimler OİH’te otoantijen

görevi görürler ve bazı viral proteinlerle benzerlik gösterirler. Örneğin, Tip 2 OİH’te tanımlanan otoantijenler (CYP2D6) hepatiti C virüsü, sitomegalovirüs ve herpes simplex virüs tip 1 ile homoloji gösteren CYP2D6 sitokrom monooksijenaz enzimidir. Bazı hastalarda OİH’in temel mekanizması bu virüslerin neden olduğu enfeksiyonlarda gelişen moleküler benzerliktir<sup>30 31</sup>. Nitrofurantoin ve minosiklin gibi ajanlar, ilaçla ilişkili OİH’in en tipik örneklerindedir. Diğer ilişkili ilaçlardan TNF, antiretroviral ilaçlar ve anti-TNF ajnlar sayılabilir<sup>32</sup>.

OİH için “yatkınlık” genleri, tek başlarına veya birlikte çalışarak, henüz tam olarak bilinmeyen çevresel faktörlerle etkileşmektedir. Kromozom 6’nın kısa kolundaki HLA bölgesinde yer alan genler, özellikle HLA sınıf II DRB1 alelleri OİH ile en çok ilişkilendirilen genlerdir. (1). Ancak popülasyona göre ilişkili HLA tipleri farklılık gösterebilir. HLA genleri, OİH prezantasyon yaşı, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt konusunda rol oynuyor olabilir<sup>17</sup>. Tip 1 OİH için yatkınlık allellerden HLA DRβ1\*0301, DRβ1\*0401, DRβ1\*0404, ve DRβ1\*0405; koruyucu allellerden ise DRβ1\*1501 tanımlanmıştır. HLA DRβ1\*0301 aleline sahip olan hastalar HLA DRβ1\*0401’e göre daha çok genç hastalar ve daha kötü prognoza sahip olup çoğunlukla karaciğer yetmezliğinden kaybedilir veya nakle giderler<sup>33 34</sup>. Japonya’da bir çalışmada DRB\*02 alleli düşük prevalans ile ilişkili iken DRB\*04 yüksek IgG düzeyi ile ilişkilendirilmiştir<sup>35</sup>. Tip 2 OİH için ise DRB1\*0701 ve DRB1\*0301 yatkınlıkla ilişkilidir ve ilki kötü prognoza sahiptir. Yatkınlıkla ilişkili bir diğer HLA varyantı ise non-klasik HLA-1b molekülü olan HLA-G’dır. Hacettepe Üniversitesi’nde yapılan bir tez çalışmasında HLA-G düzeyi OİH hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğu ve yüksek düzeye sahip olanların tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir<sup>36</sup>. Diğer yatkınlık genleri arasında Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) ile ilişkili AIRE1 (Autoimmune Regulator) geni; TNF-α ve β; CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte-associated Antigen); IL-2 (Interleukin-2), IL-4 ve IL-6 ve vitamin D reseptör genleri bulunmaktadır<sup>37</sup>.

## 2.5 OİH ve D Vitamini İlişkisi

Kalsiyum – paratiroid hormonu – D Vitamini aksındaki bozukluklar sıklıkla kronik karaciğer hastalığı ile ilişkilidir <sup>38</sup>. D Vitamini düzeyi bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmekte, bunlardan biri de otoimmün karaciğer hastalığıdır <sup>39</sup>. OİH tanısı olan hastalarda olmayanlara göre D Vitamini eksikliği daha fazla bulunmuştur. Genetik çalışmalar sonucu D Vitamini ve OİH ilişkisi; MHC sınıf II, D Vitamini reseptörü, Toll-like reseptörler (TLR)i CTLA4, Sitokrom P450 CYP2D6 ve regülatuar T hücreleri (Tregs) üzerinden olduğu düşünülmektedir. Bunlarla beraber genomik olmayan bağlantılarla da ilişkilendirilmiştir. D Vitamin reseptörleri karaciğer ve biliyer sistem hücrelerinde bulunması itibarıyla, OİH tedavisinde 1,25-OH D vitamininin rolü olduğu düşünülmüştür <sup>38</sup>. Kesitsel çalışmaların değerlendirildiği bir sistematik derleme sonucu otoimmün hastalıkların D vitamini replasmanı ile engellenebileceğine dair veri mevcut olsa da prospektif çalışmalar bu konuda eksiktir <sup>40</sup>. OİH hastalarında D vitamini düzeyleri prognozu ve tedaviye yanıt oranları ile de ilişkilendirilmiştir. Efe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük 25-OH-D Vitamin düzeyleri ileri fibrozis ve ciddi inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada D Vitamini düzeyi tedaviye yanıt ve hastalığın histolojik özelliklerini belirleyen bir biyomarkır olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür <sup>3</sup>.

## 2.6 Klinik Prezantasyonu ve Seyri

OİH'in klinik spektrumu geniş olup hastalık seyri iyileşme ve alevlenme dönemleri ile karakterizedir. Bazı hastalarda hastalığın belirti veya bulgusu olmazken bazı vakalar akut, hatta fulminan hepatit şeklinde gelebilir. Öyle ki hastaların %25'i akut viral veya toksik hepatit gibi prezente olurlar <sup>41</sup>. Yorgunluk ve artralji gibi non-spesifik semptomlar genellikle vardır. Hastalığın klinik seyri kronik ve dalgalı şekildedir ve yaklaşık %30 vakada tanı anında siroz saptanır <sup>42</sup>. Akut prezantasyon çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir <sup>43</sup>. Hastalık prezantasyonunda etnisiteye göre de farklılıklar bildirilmiştir; örneğin Alaskalılarda akut ikterik hepatit şeklinde kendini gösterirken, Somalilerde hızlı progresyon ile karakterizedir <sup>17 44 45</sup>. Ayrıca, Kuzey Amerika'da Afrikalıların %85 kadarında siroz gelişmektedir <sup>46</sup>. Ağır hastalıkla başvuran hastalarda tedavi gecikmesiyle 6 aylık mortalite %40 olup

hayatta kalanların ise %40'ından fazlasında siroz gelişmektedir <sup>47 48</sup>. Ancak yeterli tedavi ile hastalık prognozunun iyileştiği bilinmektedir.

## 2.7 Overlap Sendromları ve İlişkili Diğer Otoimmün Hastalıklar

Primer sklerozan kolanjit (PSK) ve primer biliyer kolanjit (PBK) safra kanal zedelenmesi ile karakterize olan ve ön planda kolestatik bulgularla prezante olan otoimmün karaciğer hastalıklarıdır. OİH'e benzer klinik, laboratuvar ve histolojik özellikleri sergileyebilirler <sup>49</sup>. Otoimmün karaciğer hastalıklarının birlikteliği overlap sendromu olarak bilinmekte ve en sık OİH-PBK ve OİH-PSK overlap sendromları tanımlanmıştır. Bir üçüncü overlap varyantı da OİH-kolestatik overlap olarak adlandırılan ve otoimmün kolanjit, küçük kanal PSK ve AMA-negatif PBK'nin OİH ile overlap yaptığı durumdur <sup>18</sup>. OİH'ten farklı olarak overlap sendromları için spesifik ve iyi tanımlanmış tanı kriterleri olmasa da OİH-PBK overlap sendromu için Paris kriterleri gibi kriterler belirlenmiştir. PBK tanısı için AMA (Anti-mitochondrial antibodies) spesifik bir antikor olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, saf OİH vakalarının %5'inde görülebilir <sup>4</sup>. OİH-PBK overlapı %10 vakada ve daha sık yetişkinlerde görülürken OİH-PSK birlikteliği daha çok çocuk ve adolesanlarda tanımlanmıştır <sup>50</sup>. Bir çalışmada orijinal skorlama sistemi kullanıldığında PSK hastalarında OİH prevalansı %21-54 arasında iken, revize edilmiş skorlama sistemi ile bu oran %8 dolaylarında bildirilmektedir <sup>49</sup>.

Ekstrahepatik otoimmün hastalıklar (EHOİH) sıklıkla OİH ile birliktelik gösterir. Bu birliktelik OİH vakalarının % 42'sine varan oranlarda görülmektedir <sup>51</sup>. Bunlardan en sık görüleni otoimmün tiroid hastalıklarıdır (Hashimoto ve Graves tiroiditleri) <sup>52</sup>. EHOİH, OİH tanısından önce ortaya çıkabileceği gibi, tanı anında veya sıklıkla OİH seyri sırasında gelişebilir<sup>53</sup>. Birlikte görülebilen diğer otoimmün hastalıklar ise; Tip 1 diabetes mellitus; romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi diğer bağ doku hastalıkları, Psöriyazis gibi otoimmün cilt hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı ve immün trombositopenik purpura (İTP)'dir <sup>52 54</sup>. OİH, nadir olarak da otoimmün poliglandüler multipl endokrin organ yetmezlikleri ile birlikteliği gösterebilir. Bunun en tipik örneği otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal distrofi ile karakterize ve AIRE gen

mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant kalıtım paterni gösteren APECED'dir <sup>4 55</sup>. EHOİH'in varlığı, orijinal ve revize IAIHG tanı kriterlerinde yer alsada OİH prognozunu etkilemediği bildirilmiştir <sup>51</sup>

## 2.8 OİH Tedavisi

### 2.8.1 Tedavi Endikasyonları

1970'li yılların başında yapılan üç randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir ki AST düzeyleri normalin üst sınırının (NÜS) 10 katı ve üzeri veya yüksek gama globülin (NÜS'nin 2 katı) ile beraber NÜS'nin 5 katı ve üzeri AST değerleri tedavi edilmediği takdirde yüksek oranda mortaliteyle sonuçlanır. Ayrıca, köprüleşme nekrozu veya multiasiner nekroz %82 vakada tedavi edilmediğinde siroza ilerlemektedir. <sup>47 56 57</sup>. Bu üç durum kortikosteroid tedavisi için mutlak endikasyon olarak kabul edilmektedir. Hepatik inflamasyonla beraber olan aşırı yorgunluk ve artralji gibi sınırlayıcı semptomlar da mutlak tedavi endikasyonudur <sup>4</sup>. Hafif semptomatik, laboratuvar ve histolojik bulguları olan hastaların klinik seyri ve tedavi endikasyonu net değildir. Bu hastalarda tedavinin yararını kanıtlayacak randomize kontrollü çalışmalar eksiktir. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberlerine göre bu hastalarda tedavi kararı kişiye göre verilmelidir <sup>4</sup>. Öte yandan, transaminaz ve gama globülinlerinin normal veya normale yakın olduğu asemptomatik hastalarda; inaktif siroz veya hafif inflamasyon olması; vertebral kompresyon, psikoz, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon gibi durumların varlığında tedavi verilmemesi gerektiği belirtilmektedir. Ek olarak ciddi sitopeni olması veya Tiopürin metiltransferaz (TPMT) enziminin tam eksikliği ise azatiyopürin ile tedavi kontrendikasyonudur <sup>4</sup>.

### 2.8.2 Konvansiyonel tedavi rejimleri

Şiddetli OİH tedavisinde iki farklı ilaç rejimi sık kullanılmakta ve ikisi de benzer etkinliktedir. Prednizon veya prednizolon tek başına (40-60mg/gün'den başlayarak 4 haftada 20mg/gün'e düşecek şekilde) veya kombinasyon tedavisi olarak düşük doz prednizon/prednizolonla beraber (30mg/gün'den başlayarak 4 haftada 10mg/gün'e düşecek şekilde) azatiyopürin (ABD'de 50mg; Avrupa'da sıklıkla 1-

2mg/kg) kullanılmaktadır <sup>4</sup>. Prednizon/prednizolon ve azatiyopürin kombinasyon tedavisi kortikosteroid yan etkileri açısından daha avantajlı ve tercih edilen tedavi rejimidir (%10 vs %44) <sup>58</sup>. Obezite, hipertansiyon, diyabet, osteopeni ve emosyonel instabilite gibi kortikosteroid yan etkilerinin sakıncalı olduğu durumlarda daha düşük steroid dozu kullanılacağından kombinasyon tedavisi; ciddi sitopeni, TPMT enzim eksikliği ve hamilelikte azatiyopürin kullanımı kontrendike olduğundan steroid monoterapisi tercih edilmelidir <sup>59</sup>. Ayrıca, ciddi hastalık ve fulminant prezantasyon varlığında yüksek dozdan faydalanmak için steroid monoterapisi tercih edilmelidir <sup>59</sup>. Her iki rejimde 4 haftalık indüksiyon tedavisi sonrası idame tedavisine (kombinasyon tedavisinde sabit doz azatiyopürinle beraber 10mg prednizon/prednizolon, monoterapide 20mg prednizon/prednizolon) geçilir (**Tablo 2-3**). Kombinasyon tedavisinde önerilen diğer bir yaklaşım ise azatiyopürinin sonradan eklenmesidir. Bu yaklaşımın avantajı, olası azatiyopürine bağlı hepatotoksisite ile primer cevapsızlık ayırımının yapılabilmesi ve bu sürede tanısal testlerin tamamlanması için zaman tanınmasıdır. Bu konuda EASL' a (European Society for the Study of the Liver) göre önce 1mg/kg/gün prednizolon ile tedavi başlanır, 10 haftada doz azaltılarak 10mg ile idameye geçilir ve prednizolon başlandıktan 2 hafta sonra azatiyopürin eklenir, 50mg'dan başlanarak 100mg'a kadar çıkılması ve bu dozla idameye geçilmesi önerilmektedir <sup>60</sup>.

Hafif hastalığı olanlarda ve özellikle yaşlı hastalar gibi kortikosteroid tedavisinin yan etkilerinden kaçınılması gereken hastalarda budezonid etkili bir alternatiftir. Randomize kontrollü bir çalışmada budezonid (3mg b.i.d.) ve azatiyopürin (1-2mg/kg/gün) kombinasyonu konvansiyonel rejimde kullanılan prednizo(lo)n-azatiyopürin kombinasyonundan remisyona sağladama (6 aylık tedavi sonrası) ve yan etki profili açısından daha etkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmada histolojik yanıt durumu, yanıtın devamı ve yan etki özellikleri netleştirilmemiştir <sup>61</sup>.

Çocuklarda tek başına prednizon (1-2mg/gün maksimum: 60mg/gün) veya 6-merkaptopürin (1,5mg/kg/gün) tercih edilen tedavi rejimidir <sup>62</sup>.

**Tablo 2-3:** OİH için yetişkinlerde birinci basamak (konvansyonel) tedavi rejimleri (Manns M.P. ve ark.'dan uyarlanmıştır)

	Monoterapi		Kombinasyon tedavisi	
	Prednizon (mg/gün)	Prednizon (mg/gün)	Azatiyopürin	
			A.B.D. (mg/gün)	Avrupa (mg/kg/gün)
1. hafta	60	30	50	1-2
2. hafta	40	20	50	1-2
3. hafta	30	15	50	1-2
4. hafta	30	15	50	1-2
İdame dozu	≤20	10	50	1-2
TERCİH NEDENLERİ	Sitopeni TPMT eksikliği Hamilelik Malignansi	Postmenopozal kadın Osteoporoz KontROLSÜZ diyabet Obezite Akne Hipertansiyon Emosyonel dengesizlik		

## 2.9 Tedavi Süresi ve Sonlanım Noktaları

### 2.9.1 Remisyon

Tedavinin ideal sonlanım noktası ve hedefi; laboratuvar değerlerinde (serum AST, ALT, gama globülinler, ve IgG) tam düzelme ve aktif karaciğer inflamasyon bulgularının geçmesidir. Yetişkinlerde tedavinin minimum veya maksimum süresi olmayıp idame tedavisi, remisyon, tedavi başarısızlığı, inkomplet yanıt veya ilaç toksisitesi görülene kadar devam edilmektedir <sup>4</sup>. Hastaların %90'ında serum AST, bilirubin ve gama globülin düzeylerinde iyileşme tedaviye başladıktan iki hafta içinde görülebilmektedir <sup>5</sup>. Ancak laboratuvar ve histolojik tam iyileşme 12 aydan önce beklenmediği gibi remisyon girmemiş hastalarda iki yıl tedavi süresinden sonra remisyon görülme ihtimali de düşüktür <sup>6-8</sup>. Biyokimyasal ve histolojik düzelme için gereken tedavi süresi ortalama 22 aydır <sup>9</sup>. Mayo Clinic'in tedavi rejimleri üzerinde 1972'de yaptığı öncü çalışmada, prednizolon monoterapisi veya prednizolon-azatiyopürin kombinasyon tedavisi ile 6 haftada hastaların %80'inde serum ALT düzeylerinde normalin iki katının altına düşme sağlanmıştır. Aynı



çalışmada tedaviye devam eden hastaların %75'inde 18 ay sonra histolojik remisyon (interfaz hepatitin kaybolması) da saptanmıştır <sup>47</sup>. Tedaviyi sonlandırmadan önce laboratuvar değerlerinin normalleşmesi relaps riskini azlatmaktadır ki uzun süre remisyonunda izlenen hastaların %87'si tedaviyi sonlandırmadan önce normal laboratuvar değerlere sahiptirler <sup>63</sup>. Histolojik iyileşme laboratuvar iyileşmeden 3-8 ay sonra görülür ve tedavi keilmesi sadece laboratuvar sonuçların normalleşmesine göre yapılmamalıdır <sup>64</sup>. Öyle ki relaps gelişen hastaların %60'ı tedavi tamamlanmadan önce laboratuvar değerleri normalleşen hastalardır <sup>63</sup>.

Tam remisyon ve optimal tedavi sonlandırma noktasını belirlemenin tek yolu karaciğer biyopsisidir. Tedavi sonlandırılırken karaciğer biyopsisinde histolojik iyileşme göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak, karaciğer fonksiyon testleri ve immünoglobülin değerlerinin tekrarlayan ölçümlerde uzun süre normal seyretmesi rehberlerde tedavi sonlandırması için yeterli kabul edilmektedir. Britanya Gastroenteroloji Cemiyeti'ne (BSG) göre 12-18 ay yeterli bulunruken, AASLD'ye göre 2 yıl olmalıdır <sup>465</sup>. Üç yıllık takip süresi olan çalışmalarda tedavisiz izlem oranı %19 ile %40 arasında değişmekte; bu süre 5 yıla uzatıldığında başarı oranı %36 olarak bulunmuştur <sup>6667</sup>. Tedavinin kesilmesi 6 hafta süre içerisinde, doz azaltılarak yapılmalıdır. Tedavinin kesildiği dönemde ve kesildikten sonraki ilk 3 ayda KCFT takibi 3 haftada bir yapılmalıdır. Takiben 3. ayda ve izleyen bir yıl boyunca 6 ayda bir, sonrasında ise yılda bir şeklinde yapılması uygundur <sup>4</sup>.

### 2.9.2 Tedavi Başarısızlığı ve İnkomplet Yanıt

Tedavi başarısızlığı, tedaviye tam uyuma rağmen laboratuvar, histolojik ve klinik kötüleşmeyi ifade etmektedir. Tedavi başarısızlığı vakaların en az %9'unda görülebilmektedir <sup>68 69</sup>. Tedavinin başarısız olduğu hastalarda siroza ilerleme, hepatoselüler karsinom gelişimi, karaciğer nakline gidiş ve %30 hastada karaciğer yetmezliğinden ölüm gibi advers sonuçlar görülebilir <sup>70 71</sup>. Kortikosteroid tedavisine yanıtız olacak hastaların erken belirlenmesi tedavi modifikasyonu veya karaciğer transplantasyonuna erken yönlendirilmesini sağlayabilir <sup>4</sup>. Yapılan araştırmalar sonucunda yanıtızlığı öngörme açısından bazı risk faktörleri belirlenmiştir: erken yaşta tanı almış olmak ( $\leq 40$  yaş), akut fulminant tablosu ile başvuru, tanı anında

sarıklık ve yüksek bilirubin düzeyi, başvuruda MELD skorunun  $\geq 12$  olması, HLA DRB1\*0310 genotipine sahip olmak ve ilk 1-2 haftada kortikosteroid tedavisine yanıtızsızlık sayılabilir<sup>68 69 72-74</sup>. Kortikosteroid tedavisine yanıt OİH'in en önemli özelliklerinden olup tedaviye yanıtızsızlık saptanması durumunda alternatif tanıların akla gelmesi gerekmektedir<sup>75</sup>. PBK, PSK, alkolik karaciğer hastalığı ve kronik HCV enfeksiyonu OİH'e benzer bir şekilde klinik gösterebilir. Ayrıca, OİH ile birlikte PBK veya PSK'nin varlığı değerlendirilmelidir.<sup>76</sup> Üçüncü ayda konvansiyonel kortikosteroid tedavisine yanıtızsız vakalarda, çocuklarda ve inflamatuvar barsak hastalıklarıyla beraber olan OİH vakalarda kolanjiyografik tetkikler yapılması gerekmektedir<sup>4</sup>.

Tedavi başarısızlığı olduğu zaman aynı rejimlerle fakat daha yüksek dozda tedavi verilmelidir. Bu durumda yüksek doz prednizon (60mg/gün) veya azatiyopürinle (150mg/gün) beraber prednizon (30mg/gün) başlanması önerilir. Bu dozlarla en az 1 aylık sürede aminotransferazlarda düzelmeye görüldükten sonra dozlar ayda bir azaltılarak konvansiyonel dozlarda idameye geçilebilir<sup>4</sup> (**Tablo 2-4**). Bu şekilde hastaların %70'inde 2 yılda klinik bulgularında ve laboratuvar değerlerinde iyileşme gözlenir. Ancak bu tür hastaların sadece %20'sinde histolojik iyileşme gelişir ve büyük çoğunluğu süresiz tedaviye devam etmelidir<sup>68 69 77</sup>. Primer yanıtızsız hastalarda tedavi süresinde ensefalopati, variseal kanama ve asidin gelişmesi karaciğer transplantasyon endikasyonudur<sup>4</sup>.

Tam olmayan yanıt (inkomplet yanıt); laboratuvar, histolojik ve klinik olarak iyileşmeyi ancak tam remisyon olmayan durumu ifade etmektedir<sup>4</sup>. Hastaların %14'ü tedavinin 36. ayda tam olmayan yanıt gösterirler<sup>78</sup>. Bu inkomplet yanıt 6 ayda yanıt alınan hastalara göre artmış siroz riski (54% vs. 18%) ve daha yüksek transplantasyon gerekliliğini (15% vs. 2%) beraberinde getirmektedir. Aynı rejimle 36 aydan daha uzun süre tedavi edildiklerinde remisyon sağlama olasılığı %3'ün altındadır<sup>78</sup>. Ayrıca, bu hastalarda uzun vadeli tedavi ilişkili yan etki prevalansı yüksektir<sup>70</sup>. Bu hatalarda güncel kılavuzlar tam yanıt görülene kadar veya bu hastalarda laboratuvar testlerini stabilizeştiren en düşük dozla (düşük doz prednizon/prednizolon veya azatiyopürin monoterapisi) süresiz olarak tedavinin

devam edilmesi önerir. Azatiyopürin (1-2mg/kg/gün) tercih edilen idame tedavi rejimidir. İnkomplet yanıt saptandığında azatiyopürin dozu arttırılır veya kortikosteroid monoterapisine eklenir. AST düzeyleri normalin üç katı altına indirilene kadar kortikosteroid dozu yavaş azaltılarak kesilir<sup>4</sup>. Düşük doz prednizolon ( $\leq 10$ mg/gün) özellikle azatiyopürinin kullanılmadığı hastalarda alternatif olarak kullanılabilir<sup>64</sup> (**Tablo 2-4**).

### 2.9.3 Yan Etkiler ve İlaç Toksisitesi

İlaç toksisitesi, OİH tedavisi için konvansiyonel rejimlerde kullanılan kortikosteroid ve azatiyopürin yan etkilerini ifade etmektedir. İlaç toksisitesi durumunda yapılacak tedavi değişikliği **Tablo 2-4**'te özetlenmiştir.

Kortikosteroid yan etkileri tedavi bırakmanın en önde gelen nedenidir<sup>4</sup>. Bu yan etkiler genellikle hafiftir ve en sık kilo alımı, hirsutizm, alopesi ve Cushingoid görünümü gibi kozmetik değişiklikler, emosyonel labilite, glukoz intoleransı ve katarakt oluşumu görülür. Bu yan etkiler, 2 yıllık tedavi sonrası hastaların %80'inde görülmektedir<sup>79</sup>. Bununla beraber; osteoporoz, vertebral kompresyon, diyabet, hipertansiyon ve psikoz gibi tedavi sonlandırılmasını gerektirecek kadar ciddi advers etkiler sadece hastaların %13'ünde bildirilmiştir<sup>80</sup>. Kortikosteroid yan etkileri kombinasyon tedavisinde daha azdır<sup>65</sup>.

Azatiyopürin yan etkileri hastaların %10'unda gelişmekte, bunların çoğu da hematolojik yan etki şeklindedir<sup>58</sup>. Bir çalışmada hafif sitopeni %46 sıklığında görülürken, tedavi modifikasyonuna neden olan ciddi sitopeni daha az sıklıkta (<%6) bildirilmiştir. TPMT enzim eksikliği azatiyopürin kontrendikasyonu olarak kabul edilmiş olsa da yukarıda bahsedilen çalışmada enzim eksikliği olanlarda veya enzim düzeylerinin bakıldığı hasta grubunda azatiyopürine bağlı yan etki sıklığında artış görülmemiştir<sup>81</sup>. Buna rağmen, TPMT eksikliği olan bireylerde ciddi toksisitesi ihtimali olduğundan rehberlerde AZA ile tedavi öncesi enzim düzeyinin bakılması önerilmektedir<sup>60 65</sup>. Azatiyopürine bağlı daha az sıklıkla görülen diğer komplikasyonlar kolestatik hepatit, pankreatit, fırsatçı enfeksiyon ve malignansidir<sup>4</sup>.

## 2.10 Relaps

Relaps, remisyon sağlandıktan ve tedavi sonlandırıldıktan sonra hastalığın tekrar aktifleşmesi anlamına gelmektedir. Relapsın varlığı AST'ın NÜS'nın 3 katı kadar yükselmesi ve/veya serum gama globülin düzeyinin 2 katı kadar yükselmesi ile gösterilir. IgG düzyelerinde yükselme de total gama globülin düzeyinin bakılmadığı durumlarda relaps tanımında kullanılabilir<sup>64</sup>. Laboratuvar değerlerinde bu denli yükseklik genellikle "interface" hepatit ile beraber olduğundan karaciğer biyopsisi gerekli değildir<sup>82</sup>. Remisyona giren hastaların %50-86'ında relaps görülmekte ve bu oranlar tedavi sonundaki laboratuvar düzeyleri ve histolojik bulgulara göre değişmektedir<sup>63 66 83</sup>. Çoğu vakada relapsın gelişmesi öngörülemediğinden uzun süreli takip elzemdir<sup>4</sup>. Histolojik iyileşmeye göre tedavi sonlandırılması durumunda relaps oranı %20'ye kadar düşmektedir<sup>66</sup>. Optimal tedavi sonlanımı sağlandığında ilaç kesilenlerin %21'i uzun süre takipte remisyonunda kaldıklarından bu tür hastalarda ilaç kesimesinden çekinilmemelidir<sup>83</sup>. Relapsın gelişmesi %10 hastada progresif hepatic fibrozis ile ilişkili ancak çoğu hastada uygun ve zamanında tedavi ile bu risk azaltılabilmektedir<sup>84</sup>.

Rezidü hepatic inflamasyonun olması ve laboratuvar testlerinin düzelmemiş olması relaps için en önemli risk faktörleridir<sup>63 85 86</sup>. Ancak normal karaciğer histolojisinin saptanması relapsın gelişmeyeceği anlamına gelmez ki, ideal tedavi sonlanım noktasını yakalayan hastaların %20'sinde tedavi kesildikten sonra nüks görülmektedir<sup>66</sup>. Relapsı belirleyen bir diğer unsur ise serolojik markırlardır. Anti-SLA/LP, anti-ASGPR ve anti-LKM-1 relaps riskini artıran otoantikörlerdir<sup>87-89</sup>.

Relapsın tedavisi konvansiyonel tedavide kullanılan prednizon/prednizolonun tek başına veya azatiyopürinle kombinasyonu şeklinde yapılmaktadır. Klinik ve laboratuvar iyileşme sağlandıktan sonra prednizon dozu azaltılıp kesilirken azatiyopürin dozu artırılır (2mg/kg/gün). Azatiyopürinle kronik idame tedavisi olarak hayat boyu devam edilir. Bu kronik idame tedavisi altında izlenen hastaların %87'si 67. ayda remisyonunda izlendiği görülmüştür<sup>4</sup> (**Tablo 2-4**). Alternatif olarak aminotransferaz düzeyleri normal veya normale yakın tutacak şekilde düşük doz prednizon/prednizolon verilebilir<sup>90</sup>. Daha iyi yan etki profilinden ötürü prednizon

yerine, özellikle sirotik veya komplike olmayan hastalarda budezonid de tercih edilebilir <sup>61</sup>. On iki ay boyunca bu tedavilerle remisyonda izlenen hastaların tedavisi kesilebilir <sup>73</sup>.

### 2.11 Alternatif Tedavi Rejimleri

Standard rejimlerle yanıtızlık, inkomplet yanıt veya ilaç yan etkilerinden dolayı tedavinin tolere edilmemesi gibi durumlarında alternatif tedavi rejimleri düşünölmelidir <sup>17</sup>. Mikofenolat mofetil (MMF), Siklosporin A (Cyc A), takrolimus, ursodeoksikolik asit (UDCA) ve budezonid kurtarıcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu ikinci sıra ilaçlardan en sık kullanılanı MMF ve siklosporindir <sup>4</sup> (**Bkz Tablo 2-4**).

Retrospektif bir analizde konvansiyonel tedavi başarısızlığı veya ilaç yan etkisi gelişiminden sonra MMF monoterapisi veya prednizon ile kombinasyon tedavisi biyokimyasal ve histolojik iyileşme sağlanmıştır. Bu çalışmada MMF'e bağılı ciddi bir hematolojik yan etki bildirilmemiştir <sup>77</sup>. Diğer bir çalışmada ise yanıtızlık veya ilaç intoleransından dolayı başlanan MMF rejimi ile 90 hastanın %48'inde remiyon sağlandığı, konvansiyonel tedavi intoleransı nedeniyle başlanan hastaların %88'i uzun süre remisyonda kaldığı, ancak yanıtızlık nedeniyle başlanan hastalarda etkisiz olduğu gösterilmiştir <sup>91</sup>. MMF'in dezavantajları pahalı olması, uzun süre tedavi gerekliliği veya hamilelikte kullanılamaması sayılabilir <sup>9</sup>. Siklosporin A'nin etkinliği az sayıda vaka içeren serilede araştırılmış; ancak nefrotoksisite, hipertansiyon ve malignansi gibi ciddi yan etkilerden dolayı kullanımı kısıtlıdır <sup>476</sup>.

Kurtarıcı olarak kullanılabilecek diğer ilaçlar arasında sirolimus (rapamycin), rituximab ve infliksimab sayılabilir. Ancak bu tedavilerle klinik tecrübe azdır <sup>9</sup>.

### 2.12 Karaciğer Nakli

OİH'de karaciğer transplantasyonu, başvuruda veya tedavi altında akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda en ideal tedavi yöntemidir <sup>92</sup>. Avrupa'da transplantasyonların %2,6'si, A.B.D.'de ise %5,9'si OİH nedeniyle gerçekleştirilmektedir <sup>93</sup>. Yetişkinlerde OİH için yapılan nakil sonrası 5 yıllık

sağkalım >%75 bulunmuştur<sup>94 95</sup>. Transplantasyon sonrası rekürren ve *de novo* OİH tanımlanmıştır<sup>95</sup>.

**Tablo 2-4:** OİH’te optimal olmayan yanıt durumunda konvansiyonel ve alternatif tedaviler (Selvarajah ve ark.’dan uyarlanmıştır)

	Konvansiyonerl tedavi	Alternatif tedaviler
<b>Tedavi başarısızlığı</b>	Prednizon (30mg/gün) + azatiyopürin (150mg/gün)	Siklosporin (5-6mg/kg/gün) Takrolimus (2x4mg/gün)
<b>İnkomplet yanıt</b>	Prednizon ( $\leq 10$ mg/gün) ile idame (serum AST $< 3 \times$ NÜS ise) Azatiyopürin (2mg/kg/gün) ile idame (serum AST $< 3 \times$ NÜS ise)	Budezonid (2x3mg/gün) ile idame MMF (2x1g/gün) ile idame
<b>İlaç toksisitesi</b>	Prednizon yan etkileri gelişmişse: azatiyopürin (2mg/kg/gün) Azatiyopürin yan etkileri gelişmişse: prednizon (20mg/gün)	Prednizon intoleransı için Budezonid (2x3mg/gün) Azatiyopürin intoleransı için MMF (2x1g/gün) ile idame
<b>Relaps</b>	<b><u>İlk relaps sonrası</u></b> İlk konvansiyonel prednizon $\pm$ azatiyopürin rejimini tekrar başla 12 aydan daha uzun sürede tam remisyon sağlanınca ancak tedavi kesilebilir <b><u>İkinci relaps sonrası</u></b> AST $< 3 \times$ NÜS ise azatiyopürin (2mg/kg/gün) ile idame tedavisi AST $< 3 \times$ NÜS ise prednizon idamesi $\leq 10$ mg/gün dozuna düşülmesi	MMF (2x1g/gün) ile idame Siklosporin A ile idame tedavisi (5-6mg/kg/gün)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastalar ve Veri Toplama

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tanımlayıcı çalışma olarak tasarlanmış olup 01.04.2019 – 31.06.2019 arasında gerçekleşti. Çalışma grubu, 18 – 70 yaş arasında, 2001 ile 2019 yılları arasında otoimmün hepatit tanısı alan ve Bölümümüzce takip edilip son bir yılda en az bir kere değerlendirilen hastalardan oluştu. Takipten çıkan ve son bir yılda başvurusu olmayan hastalar çalışmanın dışına tutuldu.

Gastroenteroloji Bilim Dalımız tarafından yaklaşık 80 civarında Otoimmün hepatit hastası takip edilmektedir. Hacettepe hasta veri tabanından hasta listesi elde edildikten sonra çalışma kriterlerine uygun 69 hasta seçildi. Hasta ve araştırmacı (Dr. Muhammed B. JAITEH); hasta mahremiyetinin sağlandığı uygun bir odada yüz yüze görüşmeler yapıldı. Görüşme, fizik muayeneler ve veri toplama formunun doldurulması Gastroenteroloji BD uzmanları veya çalışanlarına ek iş yükü getirilmeden gerçekleştirildi. Hastalardan yazılı onam alındıktan sonra tarafımızca hazırlanan bir anket formu yardımıyla Hacettepe Otomasyon Sistemi, hasta dosyalarından ve hastanın kendisinden veriler toplandı. Sosyo-demografik bilgiler yanı sıra hastaların özgeçmiş bilgileri, eşlik eden dâhili hastalıkları, başvuru şikâyetleri, tanı sırasındaki biyokimyasal değerleri, karaciğer biyopsisi sonuçları, basitleştirilmiş OİH skoru, başlanan ilaç tedavisi ve tedaviye yanıt verileri toplandı.

#### 3.2 Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Çalışma esnasında 18 – 70 yaş arasında olmak
- OİH veya overlap sendromu tanısı olmak
- Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli olmak
- Son 1 yılda en az bir kere Bölümümüze başvurmuş olması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

### 3.3 Dışlama Kriterleri

- Saf primer biliyer kolajit, saf primer sklerozan kolanjit, viral hepatitlere bağlı karaciğer hastalığı ve diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalığının varlığı
- Çalışmaya katılmak istememek
- Dâhil edilme kriterlerine uymayan hastalar

### 3.4 Tanı Yöntemi

Tüm hastalarda klinik durumu, biyokimyasal değerler ve karaciğer patolojik değerlendirme sonuçlarına göre tanı konuldu, Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu'nun (IAIHG) belirlediği basitleştirilmiş tanı kriterlerle tanı desteklendi. Bu kriterlere göre tanı anında hastalarda serolojik olarak ANA veya ASMA veya LKM-1 veya SLA pozitifliği aranırken; aynı zamanda IgG düzeyinin normal üst sınırın üzerinde olması; otoimmün hepatiti kanıtlayan veya kuvvetle tahmin ettiren histolojik bulguların varlığı arandı. Bununla birlikte seçilmiş olan vakaların hiçbirinde hepatit B yüzey antijeni ve HCV antikoru pozitif değildi. IAIHG basitleştirilmiş OİH skoru 66 hastada hesaplanmış olup %62,1'i "*definite*" OİH (skor  $\geq 7$ ), %21,2'si "*probable*" (skor = 6), %16,7'sinde ise "*possible*" (skor  $< 6$ ) OİH olarak değerlendirildi. OİH-PBK overlap sendromu Paris kriterlerine göre; OİH-PSK overlapı ise PSK'yi destekler kolanjiyografik ve histolojik bulgulara göre belirlendi.

Tüm biyokimyasal testler Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda laboratuvarın referans aralıkları dikkate alınarak yapıldı. Histopatolojik değerlendirme ise Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Klinik Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Tüm hastalardan tanı anında karaciğer biyopsi örnekleri değerlendirildi, ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla 13 hastadan (%18,8) kontrol biyopsisi alındı. Biyopsi raporlarında sadece 21 hasta (%30,4) için Histoloji Aktivite İndeksi (HAI) ve 15 hasta (%21,7) için fibrozis skorları belirtildi.

### 3.5 Hastalık Tedavisi

Tanı aldıktan sonra bir hasta hariç hastaların hepsinde (n=68/69) konvansiyonel tedavi başlandı. Hastaların çoğunda prednizon/prednizolon ile



azatiyopürin bazlı kombinasyon tedavisi (%73,5) tercih edildi. Ancak steroid yan etkilerinin kaçınılması istendiği hastalarda bu kombinasyonda prednizon/prednizolon yerine budezonid kullanıldı (%11,8). Kombinasyon tedavisi sık izlediğimiz strateji, önce 30-40 mg/gün dozundan steroid başlamak ve takibe göre azaltmak, steroid başladıktan 2 hafta sonra da azatiyopürin 50mg eklemek oldu. Yüksek doz steroid (%10,3) veya budezonid (%4,4) monoterapisi ise hastaların geri kalanında tercih edildi. Hastalarımın çoğunda sistemik steroid olarak prednizolon (bir kısmında ise metilprednizolon) kullanıldı. Overlap sendromu olan hastalarda konvansiyonel tedaviye ek olarak UDCA eklendi. Hastalar tanı aldıktan sonra ilk 1 ayda haftalık, takip eden 2 ayda aylık, daha sonra ise 3-6 aylık periyotlarla karaciğer testleri, tam kan sayımı, immünoglobulin G ile takip edildi. Siroz ve HCC takibi için belli aralıklarla karaciğer ultrason ve alfa fetoprotein (AFP) bakıldı.

### 3.6 Yanıt Değerlendirme

Tedaviye yanıt değerlendirme yayınlanmış Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği (EASL) rehberlerine göre uyarlanmıştır. Buna göre, tedavi sonrası ALT, AST, total bilirubin ve immünoglobülin G (IgG) düzeylerinin normal aralığa gelmesi **remisyon** olarak kabul edildi. Kontrol karaciğer biyopsisi hastaların sadece %18,8'inde yapıldığı için histolojik remisyon değerlendirilemedi. Dolayısıyla çalışmamızda tanımlanan tedavi yanıtları biyokimyasal remisyona dayalıdır. **Susutained (uzun süreli) remisyon** ise remisyon sağlandıktan sonra tedavi altında veya tedavisiz izlemde relaps olmadan remisyonun devam etme durumunu ifade eder. OİH-PBK overlapı komponenti olan hastalarda ALP ve GGT de düşme bu hasta grubunda remisyonun ilave kriteri olarak arandı. Tedavi başladıktan sonra, tedaviye uyuma rağmen karaciğer fonksiyon testlerinde ve IgG düzeylerinde düzelme olmaması veya kötüleşme olması **yanıtsızlık** olarak kabul edildi. Aminotransferaz, bilirubin ve IgG düzeylerinde biyokimyasal remisyon kriterlerini sağlamayan düzelme **kısmi/inkomplet yanıt** olarak kabul edildi. **Relaps** ise biyokimyasal remisyon sağlandıktan ve hastanın şikayetleri düzeldikten sonra aminotransferaz, bilirubin ve/veya IgG değerlerinin tekrar yükselmesi için kullanıldı. Relaps kriteri hem idame tedavisi altında hem de tedavi kesilip ilaçsız takipten edilen hastalar için de uygulandı. İlaç toksitesi, tedavi

sırasında kullanılan tedaviye sekonder olduğu gelişen advers olaylar olarak kabul edildi.

### 3.7 İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel analiz için, Statistical Packages for the Social Sciences v17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama, ortanca ve standard sapma gibi parametrelerle belirlendi. Devamlı değişkenlerde bağımsız gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda parametrik ve non-parametrik testler kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile, varyans eşitliği ise Levene testi ile değerlendirildi. “Normal” dağılmış ve gruplar arası varyansı farklı olmadığı varsayılan değişkenlerde “bağımsız örneklerde T-testi” veya tek yönlü ANOVA kullanılırken, bu kriterlerin sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi veya Kruskal-Wallis testi ile ortalamalar karşılaştırılarak gruplar arası farklar değerlendirildi. Kategorik değişkenler için gruplar arası karşılaştırmak "ki kare testi" yapıldı. Tanı anında bakılan laboratuvar testleri tüm hastalar için ve ayrıca cinsiyet, yanıt durumu, siroz varlığı ve remisyon sağlanan alt gruta relaps varlığına göre değerlendirildi. Bu laboratuvar testlerinden sadece kreatinin düzeyi parametrik test kriterlerini sağladı. Anlamlılık düzeyi açısından Tip II hasta (p değeri) 0,05 olarak kabul edildi. Survival analizi Kaplan-Meier eğrisi kullanılarak gruplar arası karşılaştırma Log-rank (Mantel-Cox) testi ile yapıldı.

### 3.8 Etik konular

Bu çalışma önerisi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup 28 Şubat 2019 tarihli oturumda onaylanmıştır. Ayrıca tüm hastalardan yazılı onam da alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 1.1 Hasta Özellikleri ve Sosyodemografik Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen toplam 69 hastanın %69,6'si kadındır. Hastaların araştırmanın yapıldığı dönemde ortanca yaşları 47'dir (ortalama: 44,4±16,0). Tanı anındaki ortanca yaş ise 42 (ortalama: 39,0±16,4) olup pik yaş grubu (%23,2) 45-54 yaş grubu olarak görülmüştür. Hastaların %15,9'u pediyatrik yaşta (18 yaş altı) tanı almış, ileri yaşta (>55 yaş) tanı alanların oranı %21,7 saptanmıştır. Hastaların üçte ikisi (%66,2) hiç sigara kullanmamışken, 11'er hasta (%16,2) aktif içici ve eski içici olduklarını belirtmişlerdir. Sigara içme öyküsü olanların ortanca paket-yıl sayısı 22,50'dir. Alkol kullanımını açısından hastaların büyük çoğunluğu (%86,8) hiç alkol kullanmamışken sadece %10,3'ü düzenli veya aralıklı olarak kullanmaktadır. En sık geçirilen ameliyat apendektomi (%11,6) ve kolesistektomi (%10,1) olup %42'sinin operasyon öyküsü bulunmamaktadır. Hastaların yukarıdaki özellikleri **Tablo 4-1**'de özetlenmiştir.

### 1.2 Eşlik Eden Dahili Hastalıklar

Otoimmün olan veya olmayan eşlik eden dahili hastalıklara bakıldığında tüm hastaların %68,1'inin bir veya daha fazla hastalığı olduğu görülmekteydi. Otoimmün olmayan dahili hastalıklar %55,1 hasta tarafından bildirilmiş, bunlardan en sık olanı hipertansiyon (%20,3), Tip 2 diabetes mellitus (%15,9) ve allerjik astımdır (%7,2). Diğer yandan hastaların %33,3'ü (n=23/69) en az bir ekstrahepatik otoimmün hastalığına (EHOİH) sahiptir ve bu hastaların %26'sında (tüm hastaların %8,7'si) iki veya daha fazla EHOİH vardır. EHOİH'lardan en sık görüleni otoimmün tiroid hastalıklarıdır (Hashimoto tiroiditi = 12 ve Graves hastalığı = 1) ve katılımcıların %18,8'inde tespit edilmiştir. Bunun dışında sistematik lupus eritromatozis (SLE) (%5,8), Sjörgen Sendromu (%4,3), psöriyazis (%2,9) ve ülseratif kolit (%2,9) eşlik eden diğer EHOİH'lardır. Daha nadir olarak çölyak hastalığı, juvenil romatoid artrit, Tip 1 Diabetes Mellitus, immun trombositopenik purpura (İTP), multipl skleroz ve dermatomiyozit da görülmüş olup birer (%1,4'er) hasta tarafından bildirilmiştir. EHOİH dağılımı cinsiyete göre fark göstermiştir. Öyle ki kadınlarda %41,7 sıklığında saptanmışken erkeklerde sadece hastaların %14,3'ünde EHOİH mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak

anlamli bulunmuştur ( $p=0,026$ ; etki büyüklüğü, Phi, %26,7). OİH ile beraber seyreden diğ er otoimmün karaciğ er hastalıkları (overlap sendromu) hastaların %18,8'inde (Primer Biliyer Koplanjit %13,0, Primer Sklerozan Kolanjit ise %5,8) saptanmıştır. (**Tablo 4-2**).

**Tablo 4-1:** Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri ve hastalık risk faktörlerine göre dağılımı

Özellikler	n	%
<b>Cinsiyeti (n=69)</b>		
Kadın	48	69,6
Erkek	21	30,4
<b>Sigara kullanımı (n=67)</b>		
Hiç kullanmamış	45	66,2
Aktif smoker	11	16,2
Ex-smoker	11	16,2
<b>Alkol kullanımı (n=68)</b>		
Hiç kullanmamış	59	86,8
Aktif kullanıcı*	7	10,3
Bırakmış	2	2,9
<b>Geçirdiğ i ameliyat (n=69)</b>		
Hiç geçirmemiş	31	44,9
Apendektomi	8	11,6
Kolesistektomi	7	10,1
Diğ er operasyon**	29	42,0

\*Düzenli olarak ve ara ara içenler

\*\*Sezaryen, total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi ve diğ erler

### 1.3 İlk Başvuru Şikayetleri

Hastaların ilk başvuru nedeni ve/veya şikâyetleri değ iş kenlik göstermektedir. Hastaların hemen yarısı (%46,6) halsizlik/yorgunluk şikâyetleri ile prezante olmuş, üçte biri (%31,9) ise karın ağ rısı ve/veya karın rahatsızlığ ı ile hastaneye başvurmuşlardır. Sarılık ve kaşıntı şikâyetleri sırasıyla hastaların dörtte biri (%24,6) ve beşte biri (%20,3) tarafından bildirilmiştir. Diğ er başvuru şikâyetleri arasında koyu idrar, bulantı, iştahsızlık, eklem ağ rısı, cilt değ iş iklikleri ve kilo kaybı sayılabilir. Buna karş ın hastaların %20,3 kadarında asemptomatik karaciğ er fonksiyon testleri (KCFT) bozukluğ u nedeniyle araştırma sonucunda OİH tanısı

almışlardır (**Tablo 4-3**). Yapılan analizlerde asemptomatik hastaların semptomatik hastalara göre ALT, AST, bilirubin, INR ve IgG'de anlamlı bir fark saptanmamış; aynı zamanda remisyon oranında fark saptanmamıştır (Log-rank p= 0,457)

**Tablo 4-2:** Hastalarda eşlik eden otoimmün (hepatik ve ekstrahepatik) ve otoimmün olmayan hastalıkların sıklığı

HASTALIK KATEGORİSİ	SIKLIK	
	n	%
<b>OTOİMMÜN HASTALIKLAR</b>		
<b>Otoimmün karaciğer hastalıkları (Overlap sendromu)</b>	<b>13</b>	<b>18,8</b>
Primer biliyer kolanjit	9	13,0
Primer sklerozan kolanjit	4	5,8
<b>Ekstrahepatik otoimmün hastalıklar (bir veya daha fazla)</b>	<b>23</b>	<b>33,3</b>
Otoimmün tiroid hastalıklar*	13	18,8
SLE	4	5,8
Sjörger Sendromu	3	4,3
Psöriyazis	2	2,9
Ülseratif kolit	2	2,9
Çölyak hastalığı	1	1,4
Juvenil romatoid artrit	1	1,4
Tip 1 Diabetes Mellitus	1	1,4
Multipl Skleroz	1	1,4
İmmun trombositopenik purpura	1	1,4
Likenoid dermatit	1	1,4
Dermatomyozit	1	1,4
<b>OTOİMMÜN OLMAYAN HASTALIKLAR</b>		
Hypertension	14	20,3
Type 2 Diabetes Mellitus	11	15,9
Allerjik astım	5	7,2
ASKAH	2	2,9
KOAH	2	2,9
Diğer dâhili hastalıklar	17	24,6
<b>Herhangi bir dâhili hastalık (tüm hastalıklar)</b>	<b>47</b>	<b>68,1</b>

\*Hashimoto tiroiditi (n=12/69) ve Graves tiroiditi (n=1/69)

SLE, Sistemik Lupus Eritromatozis; ASKAH, Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı; KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**Tablo 4-3:** Hastaların tanı sırasında başvurduğu şikayetleri ve sıklığı

Şikayetler	N	%
Halsizlik/yorgunluk	27	46,6
Karın ağrısı/rahatsızlığı	22	31,9
Sarılık	17	24,6
Kaşıntı	14	20,3
Koyu idrar	12	17,4
Bulantı	11	15,9
İştahsızlık	8	11,6
Eklem ağrısı	8	11,6
Cilt döküntüsü/morarması	7	10,1
Kilo kaybı	7	10,1
Kilo alımı	3	4,3
Ateş	3	4,3
Kas ağrısı	3	4,3
İshal	2	2,9
Kabızlık	2	2,9
Adet düzensizliği	2	2,9
Diğer*	4	5,8
Asemptomatik	14	20,3

\* başdönmesi, solukluk, adet düzensizliği, ödem, burun kanaması (her biri birer kez bildirildi)

#### 1.4 İlk Başvurudaki Laboratvar Sonucu ve Radyolojik Bulgular

İlk başvurudaki medyan ALT, AST, total bilirubin, total protein ve IgG değerleri sırasıyla 277 IU/L, 192 IU/L, 1,15 mg/dL, 7,77 g/dL ve 2,03 g/dL bulunmuştur (**Tablo 4-4**).

Hastaların bazı bazal laboratuvar değerleri cinsiyete göre farklıdır. Erkeklerde tanı anındaki ALT ( $p=0,024$ ), total bilirubin ( $p=0,023$ ), INR ( $0,001$ ) ve hemoglobin ( $p<0,001$ ) düzeyleri daha yüksek; trombosit sayısı ( $p=0,001$ ) ise daha düşük saptanmıştır ve bu farklılıklar anlamlıdır. Ayrıca, ANA pozitifliği ( $\geq 1/80$  titresinde) kadınlarda daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,009$ ). AST, total protein ve IgG düzeyleri ise iki grup arasında farklı saptanmamıştır (**Tablo 4-5**).

**Tablo 4-4:** Tüm hastalarda ilk başvurudaki bazal biyokimya değerleri

	Ortalama±S.S.	Ortanca	Min-maks
<b>ALT</b> , U/L (n=68)	436±501	277	22-2126
<b>AST</b> , U/L (n=68)	376±443	192	21-1859
<b>ALP</b> , U/L(n=67)	211±219	137	54-1323
<b>GGT</b> , U/L (n=67)	153±135	94	15-661
<b>Total bilirubin</b> , mg/dL (n=66)	2,66±3,7	1,15	0,25-20,00
<b>Total protein</b> , g/dL (n=63)	7,91±1,0	7,77	6,17-11,40
<b>Albumin</b> , mg/dL (n=65)	3,98±0,48	4,00	2,74-4,98
<b>Prothrombin/INR</b> (n=62)	1,15±0,20	1,11	0,82-2,12
<b>Kreatinin</b> , mg/dL (n=65)	0,67±0,17	0,65	0,28-1,13
<b>IgG</b> , g/dL (n=68)	2,31±1,06	2,03	0,96-6,95
<b>IgM</b> , g/dL (n=44)	0,23±0,14	0,19	0,07-0,79
<b>25-OH Vitamin D</b> , ng/mL (n=45)	16,8±8,7	14,2	5,0-43,0
<b>Hemoglobin</b> , g/dL (n=66)	12,84±1,93	12,90	6,70-17,00
<b>Lökosit</b> , x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (n=66)	6,89±2,3	6,65	2,90-18,10
<b>Trombosit</b> , x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (n=66)	237±89,5	222	69-530
<b>Ferritin</b> , ng/mL (n=48)	106,0±177	33,0	3,6-789,0

ALT, Alanine aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; ALP, Alkalin fosfataz; GGT,  $\gamma$ -glutamilttransferaz; INR, International Normalized Ratio; Ig, Immünoglobülin

Hastaların tedavi sonrası remisyon durumuna göre iki gruba ayrıldığında (“remisyon sağlanmış” ve “remisyon sağlanmamış”) ALT, AST ve INR düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüş, remisyon sağlanan grupta tanı esnasındaki değerler daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,000; 0,004; 0,015). ALP ve GGT ortalama değerleri ise remisyona giren grupta daha düşük (sırasıyla p=0,032; 0,023) saptanmıştır (**Tablo 4-6**). Ancak remisyon görülmeyen grupta overlap sendromunun varlığı daha yüksektir (p=0,007). Overlap sendromu dışlanıp sadece saf OİH tanısı olanlar üzerinde analiz yapılıncaya yalnızca ALT (p=0,003,) ve AST (p=0,020) değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yakalanmıştır. Diğer laboratuvar sonuçlarından total bilirubin ve 25-OH D vitamini remisyon sağlanan grupta daha yüksek; total protein, IgG ve IgM ise daha düşük bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir.

**Tablo 4-5:** Cinsiyete göre tanı anındaki bazal biyokimya değerleri (ortanca ve minimum-maksimum değerleri)

	Ortanca (min-maks)*		p**
	Kadın (n=48)	Erkek (n=21)	
<b>Overlap sendromu oranı (%)</b>	18,8	19,0	N.S.
<b>Tanı yaşı</b>	40 (7-65)	48 (11-65)	N.S.
<b>ALT, U/L</b>	186 (22-1837)	446 (65-2126)	<b>0,024</b>
<b>AST, U/L</b>	124 (21-1859)	273 (54-1616)	N.S.
<b>Alkalın fosfataz, U/L</b>	140 (58-1323)	117 (54-518)	N.S.
<b>γ-glutamilttransferaz, U/L</b>	89 (15-479)	138 (16-661)	N.S.
<b>Total bilirubin, mg/dL</b>	0,84 (0,25-17,79)	2,42 (0,27-20,00)	<b>0,023</b>
<b>Total protein, g/dL</b>	7,88 (6,17-11,40)	7,77 (6,70-10,70)	N.S.
<b>Prothrombin, INR</b>	1,09 (0,82-2,12)	1,25 (1,05-1,43)	<b>0,001</b>
<b>IgG, g/dL</b>	2,02 (0,96-6,33)	2,04 (1,36-6,95)	N.S.
<b>25-OH Vitamin D, ng/mL</b>	14,3 (5,0-34,0)	13,0 (7,7-43,0)	N.S.
<b>Hemoglobin, g/dL</b>	12,60 (6,70-14,80)	14,6 (11,1-17,0)	<b>0,000</b>
<b>Lökosit, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	6,70 (2,9-18,1)	6,55 (3,6-9,5)	N.S.
<b>Trombosit, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	244 (78-530)	179 (69-367)	<b>0,001</b>
<b>ANA pozitifliği oranı<sup>¶</sup> (%)</b>	97,9	76,2	<b>0,009</b>
<b>Remisyon oranı (%)</b>	64,6	71,4	N.S.

N.S., Not significant (anlamalı değil); ALT, Alanine aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; INR, International Normalized Ratio; Ig, Immünoglobülin

\*Aksi belirtmedikçe değerler ortanca (min-maks) şeklinde verilmiştir.

\*\*Gruplar arası ortalamalar karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için Chi-kare veya Fisher Kesin Testi kullanılmıştır.

<sup>¶</sup> ≥1/80 ANA titresi pozitif olarak kabul edilmiştir. Ayrıca 1/40 ve altındaki değerler laboratuvarımız tarafından bildirilmemektedir.



**Tablo 4-6:** Takipte remisyon durumuna göre tanı anındaki bazal biyokimya değerleri

	Ortanca (min-maks)*		p**
	Remisyon var (n=46)	Remisyon yok (n=23)	
<b>Kadın oranı (%)</b>	67,4	73,9	N.S.
<b>Overlap sendromu oranı (%)</b>	8,7	39,1	<b>0,007</b>
<b>Tanı yaşı (n=69)</b>	48,5 (18-69)	45,0 (18-66)	N.S.
<b>ALT, U/mL (n=68)</b>	368 (41-2126)	100 (22-500)	<b>0,000</b>
<b>AST, U/mL (n=68)</b>	314 (29-1859)	112 (21-770)	<b>0,004</b>
<b>Alkalın Fosfataz, U/L (n=67)</b>	132 (58-518)	208 (54-1323)	<b>0,032</b>
<b>γ-glutamilttransferaz, U/L (n=67)</b>	83 (15-661)	121 (48-432)	<b>0,023</b>
<b>Total bilirubin, mg/dL (n=66)</b>	1,25 (0,25-20,00)	1,03 (0,36-9,47)	N.S.
<b>Total protein, g/dL (n=63)</b>	7,73 (6,17-11,40)	8,04 (6,80-10,70)	N.S.
<b>Protrombin, INR (n=62)</b>	1,13 (0,90-2,12)	1,06 (0,82-1,35)	<b>0,015</b>
<b>IgG, g/dL (n=68)</b>	1,97 (0,96-6,33)	2,06 (1,35-6,95)	N.S.
<b>IgM, mg/dL (n=44)</b>	185 (69-402)	226 (87-787)	N.S.
<b>25-OH Vitamin D, ng/mL (n=45)</b>	14 (5-43)	12 (5-24)	N.S.
<b>Hemoglobin, g/dL (n=66)</b>	13,1 (7,00-17,00)	12,6 (6,7-14,8)	N.S.
<b>Lökosit, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (n=66)</b>	7,1 (3,6-18,1)	6,6 (2,9-10,3)	N.S.
<b>Trombosit, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (n=66)</b>	215 (69-530)	235 (131-332)	N.S.
<b>Ferritin, ng/mL (n=48)</b>	36,0 (3,60-789,0)	29,9 (4,3-242,0)	N.S.

N.S., Not significant (anlamli değil); ALT, Alanine aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; INR, International Normalized Ratio; Ig, Immünooglobülin

\*Aksi belirtmedikçe değerler ortanca (min-maks) şeklinde verilmiştir.

\*\*Gruplar arası ortalamalar karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için Chi-kare kullanılmıştır.

Tanı esnasında hastaların çoğunda (%91,3) en az 1/80 titre ile ANA pozitif saptanmış, bunların yarısında (%51,6'sı) ANA titresi  $\geq 1/320$  şeklinde bulunmuştur. Kadınların %97,9'unda ANA pozitif saptanmışken, erkeklerde bu oran %76,2 bulunmuştur (p=0,009). Diğer otoantikörlerden ASMA (%20,3), p-ANCA (%7,2), AMA (%5,8), Anti-SLA (%4,3), Anti-LKM (%2,9) daha az sıklıkla pozitif sonuçlanmıştır. Hastaların hemen hepsinde (%92,8) ANA veya ASMA pozitif bulunup bu hastalar Tip 1 OİH profili ile uyumludur (**Tablo 4-7**). Anti-SLA, pANCA ve AMA'nın pozitif saptandığı hastaların hepsinde aynı zamanda ANA da pozitif gelmiştir. Tüm hastalarda HbsAg ve anti-HCV negatif sonuçlanmış, anti-HBs pozitiflik oranı %42'dir. 2008'de IAIHG tarafından yayınlanan basitleştirilmiş OİH skoru 66 hastada hesaplanmış olup %62,1'i "definite" OİH (skor  $\geq 7$ ), %21,2'si

“probable” (skor = 6), %16,7’sinde ise “possible” (skor <6) OİH olarak değerlendirilmiştir. Medyan OİH skor 7,00, ortalama ise  $6,36 \pm 1,0$ ’dır. Üç hastada gerekli verilerin hepsi mevcut olmadığı için OİH skoru hesaplanamıştır.

**Tablo 4-7:** İlk tanı anındaki serolojik tetkikler ve pozitiflik oranı (%)

	Pozitiflik oranı (n=69)	
	N	%
ANA ( $\geq 1/80$ )	63	91,3
ASMA ( $\geq 1/80$ )	14	20,3
p-ANCA ( $\geq 1/80$ )	5	7,2
AMA ( $\geq 1/320$ )	4	5,8
Anti-SLA/LP (pozitif)	3	4,3
Anti-LKM ( $\geq 1/40$ )	2	2,9
HbsAg	0	0,0
Anti-HBs	29	42,0
Anti-HCV	0	0,0

ANA, Antinuclear antikor; ASMA, Anti-smooth muscle antibody; p-ANCA, p-antineutrophilic cytoplasmic antibody; AMA, Antimitochondrial antibody; Anti-SLA/LP, Anti-soluble liver antigen/Liver Pancreas; Anti-LKM, Anti-Liver Kidney Microsome

Tanı esnasında yapılan ilk hepatobiliyer sistem görüntülemesinde en sık bulgu hepatomegali (%29,4) ve splenomegalidir (%27,9). Bunların dışında değişen derecelerde hepatosteatoz (%20,6) ve sol lob hipertrofisi, kaba görünümü, karaciğerde küçülme gibi kronik karaciğer bulgusu (%17,6) saptanmıştır. (**Tablo 4-8**).

**Tablo 4-8:** Hastaların tanı sırasındaki radyolojik görüntüleme bulgularının dağılımı

Bulgular	N	%
Hepatomegali (n=68)	20	29,4
Splenomegali (n=68)	19	27,9
Hepatosteatoz (n=68)	14	20,6
Kronik karaciğer bulgusu (n=68)	12	17,6
Diğer* (n=69)	18	26,1

\*Diğer bulgulardan en sık hemanjiyom/hemanjiyomatozis (n=3) ve safra kesesinde çamur (n=2)

Siroz ve komplikasyonlarının tanı anında ve takipte gelişme sıklığı **Tablo 4-9**'te özetlenmiştir. Toplam 8 hastada (%11,8) histolojik ve klinik olarak siroz saptanmış, bunların 6'sı (tüm hastaların %8,8'i) tanı anında mevcuttu. Sirotik hastaların tamamında portal hipertansiyon, 7'sinde (%87,5) özofagogastrik varis, yarısında ise assit gelişmiştir. Varis kanaması ve hepatik ensefalopati ilk başvuruda saptanmamışken takip sırasında sirotik hastaların ikisinde (%25) gelişmiştir. Çalışma süresi boyunca sadece 1 hastada (tüm hastaların %1,5'i) hepatoselüler karsinom bildirilmiş ve bu hastada önceden sirotik olduğu kanıtlanmıştır. Çalışma süresi boyunca bir hasta sirozun komplikasyonlarında eksitus olmuştur.

**Tablo 4-9:** Tanı anında ve takipte hastalarda gelişen siroz ve komplikasyonlarının sıklığı

	Tanı anında	Takipte	TOPLAM	
			N	%
Siroz (n=68)	6	2	8	11,8
Portal hipertansiyon (n=68)	5	3	8	11,8
Özofagogastrik varis (n=69)	4	3	7	10,1
Assit (n=68)	2	2	4	5,9
Varis kanaması (n=69)	0	2	2	2,9
Hepatik ensefalopati (n=67)	0	2	2	3,0
HCC (n=68)	0	1	1	1,5

*HCC, hepatoselüler karsinom*

Başlangıçta ve çalışma süresi boyunca sirozu gelişen hastalar (n=8) non-sirotik hastalarla karşılaştırıldığında tanı anındaki GGT , total bilirubin ve splenomegali sıklığı daha yüksek bulunmuş (sırasıyla p=0,039; 0,047; 0,000); buna karşın tanı anındaki albumin (p=0,020) ve trombosit sayısı (p=0,000) sirotik hastalarda daha düşük saptanmıştır (**Tablo 4-10**).

Relapsız (*sustained*) remisyon ve remisyondan sonra relaps gelişen hastaların tanı anındaki bazal laboratuvar değerleri Tablo **4-11**'de gösterilmiştir. Uzun remisyon sağlanan (relaps gelişmeyen) grup daha yaşlı (p=0,043) ve daha düşük INR (p=0,002) ve 25-OH D vitamini (0,006) düzeyine sahiptir. Ancak relaps gelişen hasta sayısı (n=11) düşük olduğundan sonuçlar gerçekçi olmayabilir.

**Tablo 4-10:** Sirotik hastaların siroz gelişmeyen hastalara göre tanı anındaki özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri

	Ortanca (min-maks)*		p**
	Sirotik (n=8)	Sirotik olmayan (n=60)	
<b>Kadın oranı (%)</b>	50,0	71,7	N.S.
<b>Tanı yaşı yaşı</b>	45,5 (7-65)	41,50 (10-65)	N.S.
<b>ALT, IU/L</b>	104 (39-703)	296 (22-2126)	N.S.
<b>AST, IU/L</b>	133,5 (54-855)	236 (21-1859)	N.S.
<b>Alkalın fosfataz</b>	250,5 (58-1167)	133 (15-479)	N.S.
<b>γ-glutamilttransferaz</b>	273 (69-661)	90 (15-479)	<b>0,039</b>
<b>Total bilirubin, mg/dL</b>	1,925 (1,20-9,47)	0,96 (0,25-20,00)	<b>0,047</b>
<b>Total protein, g/dL</b>	7,63 (6,80-8,80)	7,77 (6,17-11,40)	N.S.
<b>Albumin, mg/dL</b>	3,74 (2,74-4,32)	4,06 (2,87-4,98)	<b>0,020</b>
<b>Prothrombin, INR</b>	1,16 (0,93-1,28)	1,10 (0,82-2,12)	N.S.
<b>IgG, g/dL</b>	2,01 (1,60-4,09)	2,02 (9,62-6,95)	N.S.
<b>25-OH Vitamin D</b>	11,50 (5,11-34,15)	14,27 (5,00-43,00)	N.S.
<b>Hemoglobin, g/dL</b>	13,4 (6,7-15,7)	12,9 (7,0-17,0)	N.S.
<b>Lökosit, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	6,35 (2,9-11,3)	6,90 (3,6-18,1)	N.S.
<b>Trombosit, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	137,5 (69-198)	239 (99-530)	<b>0,000</b>
<b>Fibrozis skoru</b>	5,50 (4-6)	3,00 (2-5)	<b>0,021</b>
<b>Overlap sendromu oranı (%)</b>	25,0	16,7	N.S.
<b>ANA pozitifliği oranı<sup>¶</sup> (%)</b>	87,5	91,7	N.S.
<b>Splenomegali sıklığı (%)</b>	87,5	20,0	<b>0,000</b>
<b>Steatoz sıklığı (%)</b>	25,0	20,0	N.S.
<b>Tedavi ile remisyon oranı (%)</b>	50,0	70,0	N.S.

N.S., Not significant (anlamalı değil); ALT, Alanine aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; INR, International Normalized Ratio; Ig, Immünoglobülin

\*Aksi belirtmedikçe değerler ortanca (min-maks) şeklinde verilmiştir.

\*\*Gruplar arası ortalamalar karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için Chi-kare veya Fisher Kesin Testi kullanılmıştır.

<sup>¶</sup>≥1/80 ANA titresi pozitif olarak kabul edilmiştir. Ayrıca 1/40 ve altındaki değerler laboratuvarımız tarafından bildirilmemektedir.

**Tablo 4-11:** Remisyon sağlanan hastalarda uzun süreli takipte relaps durumuna göre tanı anındaki bazal biyokimya değerleri (ortanca ve minimum-maksimum değerleri)

	Ortanca (min-maks)*		p**
	Relaps yok (n=35)	Relaps var (n=11)	
<b>Kadın oranı (%)</b>	68,6	63,6	N.S.
<b>Tanı yaşı</b>	48,0 (11-65)	17,0 (10-54)	<b>0,043</b>
<b>ALT, U/L</b>	393 (42-2126)	296 (65-1880)	N.S.
<b>AST, U/L</b>	291 (29-1859)	332 (45-1179)	N.S.
<b>Alkalın fosfataz, U/L</b>	124 (58-385)	152 (61-518)	N.S.
<b><math>\gamma</math>-glutamilttransferaz, U/L</b>	80 (15-661)	90 (16-255)	N.S.
<b>Total bilirubin, mg/dL</b>	1,44 (0,25-20,00)	1,00 (0,27-7,60)	N.S.
<b>Total protein, g/dL</b>	7,74 (6,17-8,96)	7,60 (7,19-11,40)	N.S.
<b>Albumin, g/dL</b>	3,98 (2,88-4,65)	4,25 (2,87-4,80)	N.S.
<b>Prothrombin, INR</b>	1,10 (0,90-1,43)	1,33 (1,09-2,12)	<b>0,002</b>
<b>IgG, g/dL</b>	1,88 (0,96-4,15)	2,0 (1,36-6,33)	N.S.
<b>25-OH Vitamin D, ng/mL</b>	13,3 (5,0-34,0)	24,4 (14,2-43,0)	<b>0,006</b>
<b>Hemoglobin, g/dL</b>	13,2 (7-17,0)	12,8 (9,8-17,0)	N.S.
<b>Lökosit, <math>\times 10^3/\text{mm}^3</math></b>	7,35 (3,6-18,1)	5,30 (3,8-9,2)	N.S.
<b>Trombosit, <math>\times 10^3/\text{mm}^3</math></b>	234 (69-530)	185 (126-424)	N.S.
<b>Basitleştirilmiş OİH skoru</b>	7 (4-7)	7,00 (3-7)	N.S.
<b>ANA pozitifliği oranı<sup>¶</sup>(%)</b>	91,4	81,8	N.S.

N.S., not significant (anlamli değil); ALT, Alanine aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; INR, International Normalized Ratio; Ig, Immünoglobülin

\*Aksi belirtmedikçe değerler ortanca (min-maks) şeklinde verilmiştir.

\*\*Gruplar arası ortalamalar karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için Chi-kare veya Fisher Kesin Testi kullanılmıştır.

<sup>¶</sup> $\geq 1/80$  ANA titresi pozitif olarak kabul edilmiştir. Ayrıca 1/40 ve altındaki değerler laboratuvarımız tarafından bildirilmemektedir.

### 1.5 Karaciğer Biyopsisi

Hastaların %98,6'sında tanı anında karaciğer biyopsisi yapılmış olup tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla 13 hastadan (%18,8) kontrol biyopsisi alınmıştır. Bir hastanın tanı anında karaciğer biyopsisi yapılmamıştır. OİH'te sık görülen *piecemeal* (güveyeniği) nekroz %85,3; plazma hücre infiltrasyonu ve

lenfomononükleer infiltrasyon sırasıyla hastaların %35 ve %75'inde saptanmıştır. Ayrıca değişik derecelerde safra yolu zedelenmesi %39,7 sıklığında görülmüştür. OİH'in tipik histolojik bulgularından rozet formasyonu ve emperiopolezis hastaların sadece %4,4 ve %2,9'unda bildirilmiştir. Karaciğer fibrozis skoru belirtilen 15 hastanın ortanca skoru 4/6 (ortalama: 3,87±1,30); histolojik aktivite indeksi (HAI) bilgisi kaydedilen 21 hastanın ortanca HAI skoru ise 9/18 olarak saptanmıştır.

### 1.6 Hastalık tedavisi ve ilaç toksisitesi

Tanı almış hastaların 68'inde (%98,6) tanı aldıktan hemen sonra tedavi başlanmıştır. Sadece bir hastada ilaçsız izlem kararı alınmıştır. Tedavi rejimleri değerlendirildiğinde steroid ve azatiyopürinle yapılan kombinasyon tedavileri veya monoterapi seçenekleri kullanılmıştır. Hastaların büyük bölümünde (%84,1) kombinasyon tedavisi tercih edilmiştir. Bunlardan en sık olanı %72,5 oranı ile prednizon/prenizolon ve azatiyopürin (CS+AZA) ile yapılan kombinasyondur. Tercih edilmiş bir diğer kombinasyon ise prednizon/prednizolon yerine budezonid ile yapılan kombinasyon tedavisidir (%11,6). Prednizon/prednizolon monoterapisi (%10,1) ve budezonid monoterapisi (%4,3) daha az sıklıkla kullanılmıştır (**Tablo 4-12**). Overlap sendromu olan 13 hastanın hepsinde ek olarak UDCA verilmiş, overlapı olmayan OİH hastaların bir kısmında (%35,7) hiperbilirubinemi gibi nedenlerle başlangıçta UDCA da eklenmiştir.

**Tablo 4-12:** İlk tanıda kullanılan tedavi yaklaşımlarının dağılımı

Tedavi durumu	Tedavi rejimi	Tedavi almış		Tüm hastalar	
		N	%	n	%
Tedavi almış	CS+AZA	50	73,5	50	72,5
	Budezonid+AZA	8	11,8	8	11,6
	CS monoterapisi	7	10,3	7	10,1
	Budezonid monoterapisi	3	4,4	3	4,3
	<b>TOPLAM</b>	68	100,0	68	98,6
Tedavi almamış				1	1,4
<b>GENEL</b>				<b>69</b>	<b>100,0</b>

CS, kortikosteroid (prednizolon veya metilprednizolon kastedilmektedir); AZA, Azatiyopürin

Tedavi başlanan hastaların bir bölümünde (%30,9; n=21) remisyon, suboptimal yanıt ve relapstan dolayı tedavide değişikliğe gidilmiştir. Tedavi modifikasyonunun en sık nedeni (%30) remisyon olup remisyona giren 6 hasta tedavisiz izlem stratejisi ile takip edilmiştir. Bu oran remisyona giren hastaların %13,04'a tekabül etmektedir. Tedaviye yanıtızsızlık/inkomplet yanıt (%25), ilaç toksisitesi (%25) ve relaps (%15,0) diğer ilaç değişikliği nedenleridir. Değişiklikte tedavi devamı endikasyonu olanlarda en sık tercih edilen rejimler azatiyopürin ± prednizon/prednizolon (%25,0) ve mikofenolat mofetil ± prednizon/prednizolon'dur (%20,0). (**Tablo 4-13**).

**Tablo 4-13:** Remisyonda, yanıtızsızlık/inkomplet yanıtı, ilaç toksisitesi ve relapsta izlenen tedavi değişiklikleri/stratejileri

<b>Tedavi stratejisi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
AZA ± CS	5	25,0
MMF ± CS	4	20,0
Siklosporin	1	5,0
Diğer*	3	15,0
Aynı rejimle devam edildi	1	5,0
Tedavisiz izleme	6	30,0
<b>TOPLAM</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>

CS, kortikosteroid (specifically denotes prednizon/prednizolon); AZA, Azatiyopürin; MMF, mikofenolat mofetil

\*Eşlik eden otoimmün hastalık nedeniyle immünosüpresif tedavi kullanma (n=2), Overlap sendromu nedeniyle ursodeoksikolik asitmonoterapi ile devam (n=1)

Steroid ve azatiyopürin yan etkileri hastaların bir bölümünde görülmüştür. Metabolik yan etkileri hastaların %47,1'inde takip sırasında gelişmiştir. Bunlardan en sık görülenleri kilo artışı (%22,1), osteoporoz/osteopeni (%17,6) ve yeni tanı diabetes mellitus'tur (%7,4). Tedaviye bağlı miyelosüpresyon 8 hastada (%11,8) görülmüş olup 7'si azatiyopürin, 1'i MMF altında olmuştur. Diğer ilaç yan etkilerinden hirsutizm (n=4), enfeksiyon (n=3), cilt değişiklikleri ve malignite (n=1) sayılabilir. 5 hastada (%7,4) ciddi ilaç toksisitesi nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır. (**Tablo 4-14**).

**Tablo 4-14:** Takipte kortikosteroid ve/ veya azatiyopürine bağlı gelişen ilaç toksitesi/yan etkileri ve sıklığı

<b>İLAÇ TOKSİTESİ KATEGORİSİ (n=68)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Metabolik yan etkiler</b>	<b>32</b>	<b>47,1</b>
Kilo artışı	15	22,1
Osteopeni	8	11,8
Yeni tanı DM	5	7,4
Osteoporoz	4	5,9
Kan şekeri regülasyonu bozukluğu	3	4,4
Kan basıncı regülasyonu bozukluğu	2	2,9
<b>Miyelosüpresyon</b>		
Sitopeni	8	11,8
<b>Diğer yan etkiler</b>		
Hirsutizm	4	5,9
Enfeksiyon	3	4,4
Cilt değişiklikler	3	4,4
Malignite*	1	1,5
Diğer**	8	11,8

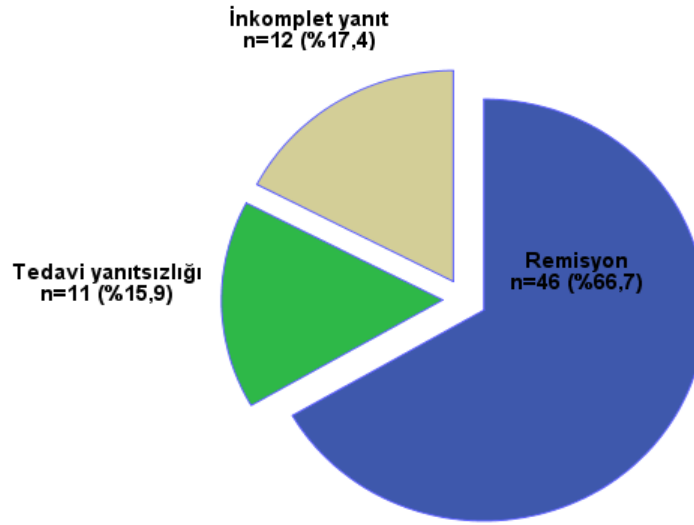
\*lenfoproliferatif hastalık (n=1)

\*\*dislipidemi (n=1), steroid miyopatisi (n=1), optik nörit (n=1), depresyon (n=1), psikoz (n=1), gözde skleral kanama (n=1), gastrit (n=1), non-spesifik allerjik reaksiyon (n=1),

### 1.7 Tedavi yanıtı ve survival analizi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortanca takip süresi 56 aydır (min-maks: 1-240 ay). Tedavi sonucunda takip süresi boyunca hastaların %66,7'si remisyona girmiş ve bu remisyon ortanca 9 ayda sağlanmıştır. Overlap sendromu olanlar hariç tutulursa, aynı sürede (9 ay) %75 hastada remisyon sağlandığı görülmüştür. Hastaların takip süresi sonunda %17,4'ünde inkomplet yanıt, %15,9'unda ise yanıtızsızlık saptanmıştır. (Şekil 4-1). Bu oranlar saf OİH olanlarda sırasıyla %16,1 ve %8,9'dur



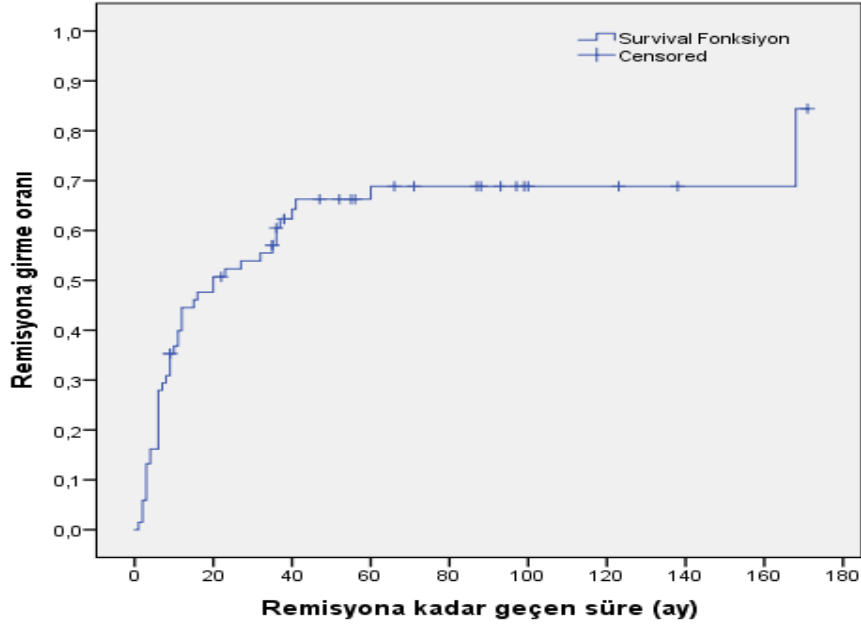


**Şekil 4-1:**Tüm hastalarda tedavi sonrası yanıt oranları

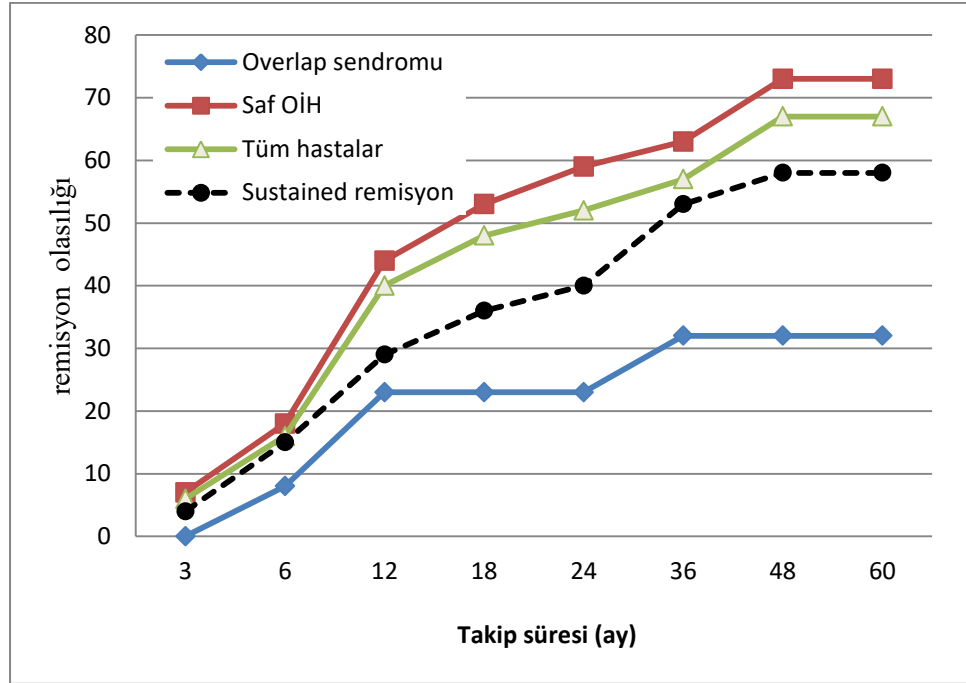
Şekil 4-2’de tüm hastaların tedavi başlangıcından sonra remisyona girme olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier Survival eğrisi yer almaktadır. Tüm hastalar için medyan takip süresi 56 ay olup medyan remisyona girme süresi 20 ay’dır (güven aralığı: 0,00 – 41,98 ay). Altı, 12, 18 ve 24 aylık remisyon oranları sırasıyla %16, %40, %48 ve %52 olarak bulunmuştur.

Daha uzun takiplerde remisyona girme hızı giderek azaldığı; 3 yıllık, 4-yıllık ve 5-yıllık remisyon oranlarının %57, %67 ve %67 olduğu saptanmıştır. Bu remisyon oranları overlap sendromu olanlarda saf OİH olanlarla kıyasla daha yüksek saptanmıştır. İlk tedavi rejimi ile remisyon sağlanan hastaların %24,4’ünde takip eden aylarda relaps gelişmiş olup bu relapsların meydana geliş ortanca süresi 30 aydır (güven aralığı: 3,8 – 56,2 ay). Çalışma sonunda tüm hastalarda *sustained* remisyon oranı (relaps olmadan devam eden remisyon durumu) %50 olarak saptanmıştır. Survival analizlerde 2 yıllık *sustained* remisyon oranı %40 iken bu oran 5 yılın sonunda %58 olarak saptandı (Şekil 4-3). Sirotik hastalarda ise %50’inde remisyon sağlandı ve bu hastaların hepsinde devam eden tedavi ile *sustained*

remisyon gözlendi. Bir hastada ilk tedaviden sonra suboptimal yanıt nedeniyle takrolimusa geçildi ve remisyon bu tedavi ile sağlandı.

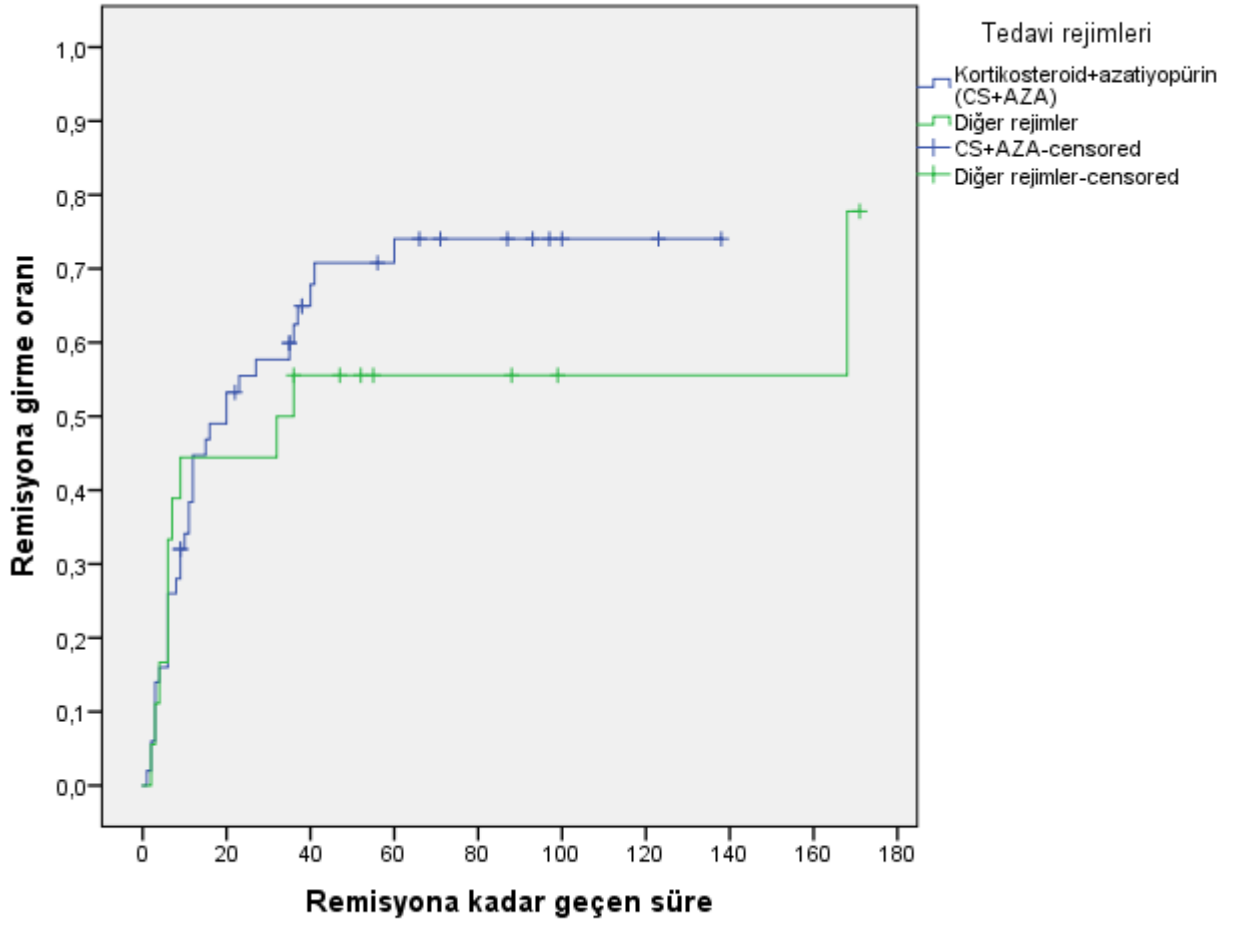


Şekil 4-2: Tüm hastaların remisyon girme süresini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



**Şekil 4-3:** Saf otoimmün hepatit, overlap sendromu ve tüm hastaların remisyon oranları. Devamlı çizgiler remisyonundan sonra relaps gelişenler de dahil remisyon oranları göstermektedir. Siyah kesikli çizgi (sustained remisyon), relaps olmadan remisyon durumunun devam ettiği hastaları gösterir.

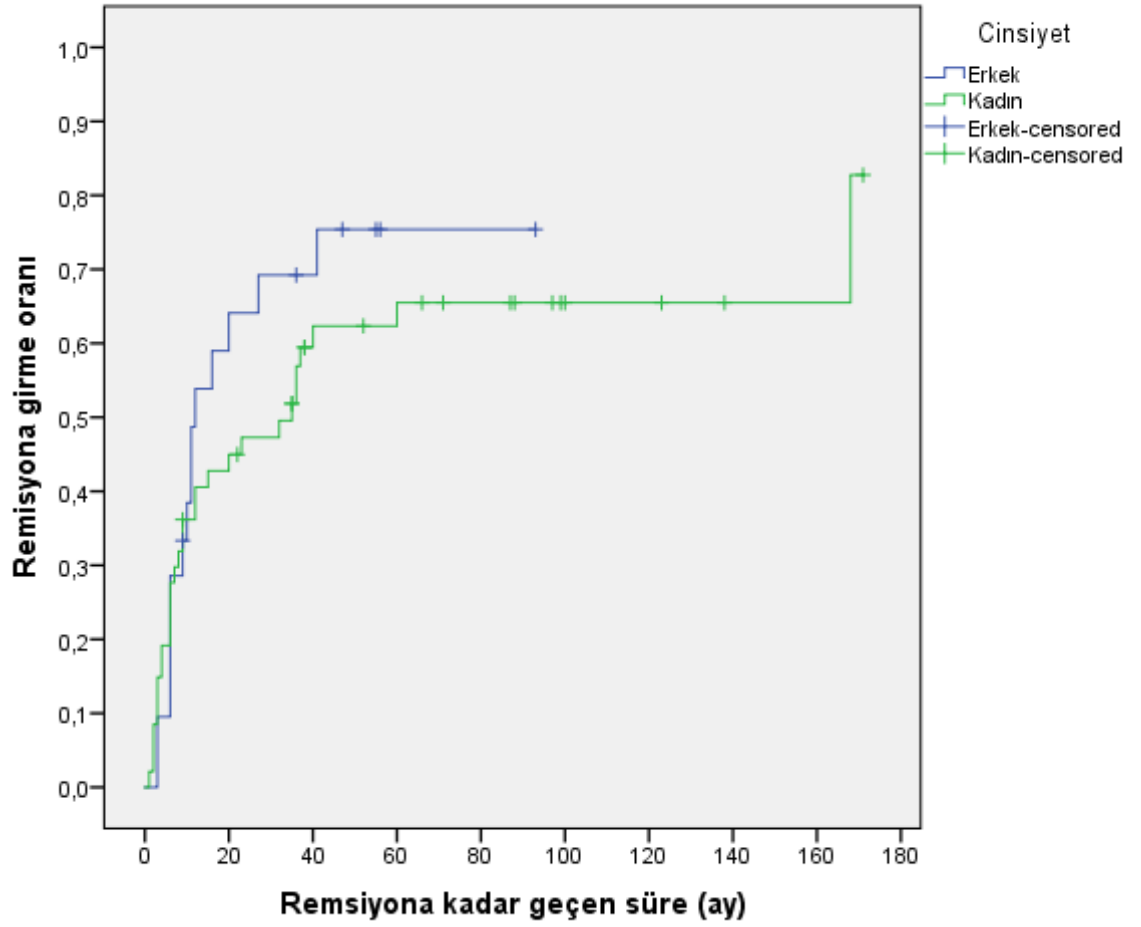
Hastalar ilk tedavi rejimine göre gruplandırıldığında CS+AZA ile tedavi edilenlerin ortanca remisyon süresi 20 ay (güven aralığı: 5,56 – 34,44 ay) iken diğer tedavi rejimleri alanlarda bu süre 32 aydır (güven aralığı: 0,00 – 88,13 ay), ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log-rank  $p = 0,429$ ) (Şekil4-4). Remisyon üzerinde yaş faktörünün rolü gösterilememiştir. Hastalar tanı yaşlarına göre iki gruba (<45 yaş ve  $\geq 45$  yaş) ayrıldığında remisyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,919$ ).



	Ortanca (%95 güven aralığı)
CS+AZA	20 (5,56 – 34,44)
Diğer rejimler	32 (0,00 – 88,13)
Log-rank (Mantel-Cox) $p = 0,429$	

**Şekil 4-4:** Tedavi rejimine göre Kaplan-Meier eğrisi

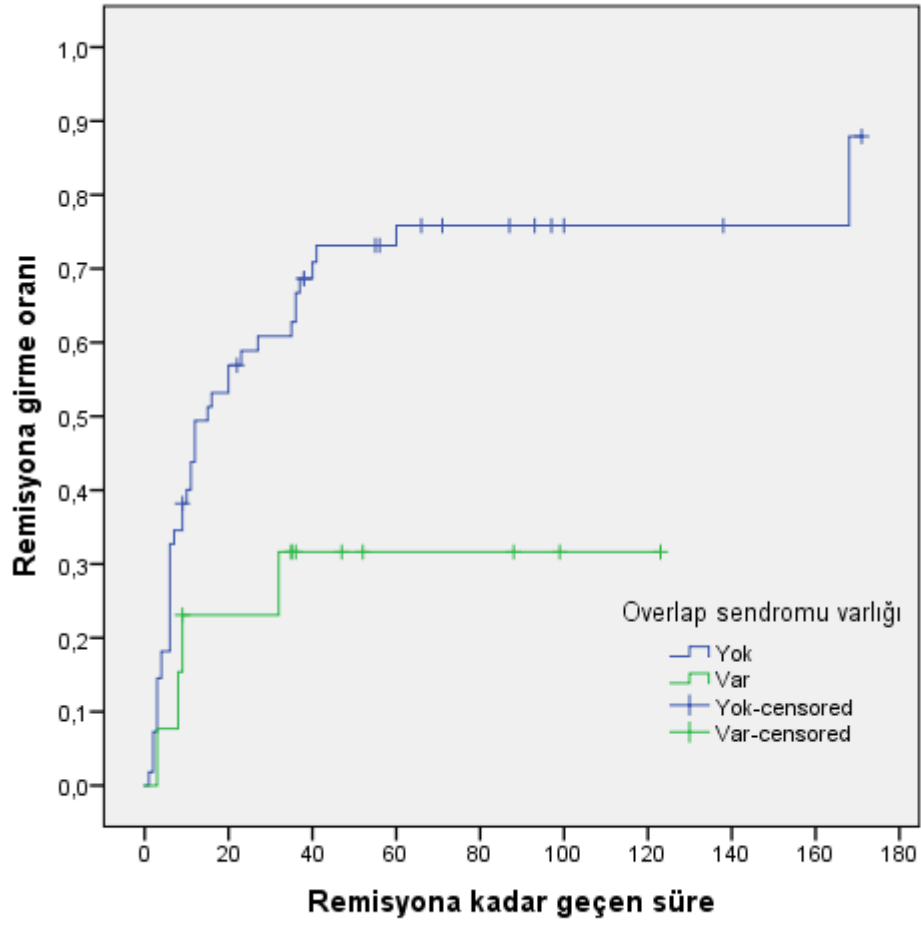
Aynı şekilde cinsiyetin remisyona kadar geçen süreye etkisi olmadığı ve kadın-erkek remisyon süresinin istatistiksel olarak benzer olduğu görülmüştür (medyan remisyon süresi 12 ay vs 35 ay; Log-rank  $p = 0,414$ ) (Şekil 4-5).



	Ortanca ( %95 güven aralığı)
Erkek	12,00 (5,63 – 18,37)
Kadın	35,00 (15,61 – 54,4)
Log-rank (Mantel-Cox) $p = 0,414$	

**Şekil 4-5:** Cinsiyete göre Kaplan-Meier eğrisi

Ancak analizlerde overlap sendromu olmayanlar olanlara göre anlamlı şekilde daha hızlı remisyona girdiği görülmüştür (Log-rank  $p = 0,025$ ). Overlap sendromu olmayanlarda ortalama remisyona süresi 15,00 ay (güven aralığı: 5,88 – 24,12 ay) iken overlap sendromu olanlarda ortalama değere ulaşılamıştır (Şekil 4-6).



	Ortanca ( %95 güven aralığı)
Overlap sendromu yok	15,00 (5,88 – 24,12)
Overlap sendromu var	--

Log-rank (Mantel-Cox)  $p = 0,025$

Şekil 4-6: Overlap sendromu varlığına göre Kaplan-Meier eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen otoimmün hepatit hastalarının klinik özellikleri, tedaviye yanıt durumları ve tedaviyi etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Çalışma grubu 2001 ile 2019 yılları arasında tanı almış ve 18-70 yaş arasında olan 69 otoimmün hastasından oluşmuştur.

Hastaların büyük bölümü kadın olup tanı anında ortanca yaşları 42'dir. Literatürdeki bilgilere göre OİH hastalarının yaş dağılımı çocuklukta ve yetişkinlerde olmak üzere klasik olarak bimodal dağılımı gösterdiği belirtilse de her yaşta görülebilir <sup>27</sup>. Bizim hasta grubumuzda pik prevalans 45-54 yaş gruplarında görülmüş ve hastaların %15,9'u pediyatrik yaşta (18 yaş altı) tanı almıştır. Farklı toplumlarda yaş dağılımı değişkenlik göstermektedir. Toplum temelli bir İtalyan çalışmasında sadece vakaların %20'si 60 yaşından sonra tanı alırken Çin'deki bir çalışmada ortalama yaş  $54.65 \pm 2.67$  saptanıp hastaların %62,6'sı 50 yaş ve üzerinde olduğu bulunmuştur <sup>28 96</sup>. Japonya'da da ülke çapında yapılan ve 1682 OİH hastasının dâhil edildiği bir çalışmada tanı anındaki ortalama yaş 60 olarak bildirilmiştir <sup>97</sup>. Diğer yandan, Hindistan'da Gupta ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada yaş ortalaması  $31.0 \pm 17.1$  olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada yaş aralığı 5-61'dir <sup>98</sup>. Bizim çalışmamızda pik yaşlar görece daha erken yaşlarda saptansa da hastaların %21,7'si ileri yaşta ( $\geq 55$ ) tanı almışlardır. Cinsiyet açısından çalışmamızda da saptandığı gibi OİH hastalarının ağırlıkta kadınlardan oluştuğu farklı yazarlar tarafından da bildirilmiştir. <sup>27 28 96</sup>.

Bu çalışmada ekstrahepatik otoimmün hastalık (EHOİH) sık olup hastaların üçte birinde (%33,3) saptanmış, en sık olarak da otoimmün tiroid hastalıkları (%18,8'i) bulunmuştur. Genel anlamda OİH'te EHOİH prevalansı artmıştır ve %20-50 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir <sup>54 99</sup>. Geniş kapsamlı güncel çalışmalarda OİH'i eşlik eden en sık otoimmün hastalık %7,5 ila %18 arasında otoimmün tiroid hastalıkları olduğu saptanmıştır. <sup>51 52 97</sup>. Bu tiroid hastalıkların çoğu çalışmamızda da olduğu gibi otoimmün tiroidit şeklindedir. Bağ doku hastalıkları da diğer sık bildirilen EHOİH'leridir. Çalışmamızda SLE ve Sjögren Sendromu %5,8 ve

%4,3 sıklığında en sık bağı dokü hastalıkları olarak saptanmıştır. 2017’de Japonya’da yapılan bir çalışmada Sjörge Sendromu %5,7; SLE ise %3,1 şeklinde benzer oranda saptanmıştır<sup>97</sup>. Buna karşın, diğçer çalışmalarda Sjörge Sendromu ve SLE sıklığı daha az bildirilmiştir<sup>51 52 100</sup>. Çalışmamızın bir diğçer bulgusu da EHOİH sıklığının kadınlarda daha sık olduğudur. Genel olarak otoimmün hastalıkların kadınlarda daha sık olduğü gerçeğı zaten bilinmektedir<sup>101</sup>. Dolayısıyla, OİH’te de benzer bulgunun olması şaşırıcı değildir. Sonucumuza benzer şekilde Muratori’nin bir çalışmasında OİH’li kadınlarda eşlik eden otoimmün hastalık sıklığı daha fazla olduğü göstermiştir<sup>102</sup>. Wong ve arkadaşlarının da önemli çalışma bulgularından biri de bu yöndedir. Buna karşın, prognostik açıdan bu birlikteliğın önemi net ortaya konmuş değildir<sup>51</sup>. Bir derlemede bu konuda iki hipotezden bahsedilmiştir. Bir görüş otoimmün karaciğçer hastalıklarının multisistemik bir otoimmün hastalığın bir parçası olduğü savunurken, patogenetik olarak benzer ancak farklı hastalıklar olduğü alternatif hipotez olarak sunulmuştur<sup>53</sup>.

Çalışmamızda overlap sendromu (OİH ile beraber eşlik eden PBK veya PSK) hastaların %18,8’inde tanımlanmıştır. OİH-PBK overlapı (%13,0) OİH-PSK overlapına (%5,8) göre daha sık saptanmıştır. Daha önce de literatürde bildirilen OİH-PBK oranları %2-20 arasında olduğü bildirilmiştir<sup>103 104</sup>. OİH-PSK overlapı da tanı kriterileri ve çalışılan topluma göre değışmekte olup güncel bir derlemede sıklığı %1,7 ile %12,5 arasında değıştiğı bildirilmiştir<sup>105</sup>. Aslında bakıldığında overlap sendrom sıklıklarında aynı toplumlarda bile farklı rakamlar mevcuttur. Chazouilleres editoriyel bir yazısında bu konuyu ele almış, overlap sendromunun sıklığının belirlenmesindeki güçlük kullanılan farklı skorlamalar ve standardize bir tanı yöntemin olmamasına bağlamıştır<sup>106</sup>.

OİH hastaları çoğünlukla non-spesifik şikayetler ile tanı almaktadırlar. Çalışmamızda literatürü destekler şekilde çalışmamızda en sık başvuru şikayetleri, halsizlik – yorgunluk, karın ağrısı veya non-spesifik karın rahatsızlığı ve kolestazla ilişkili olabilecek sarılık ve kaşıntıdır<sup>99</sup>. Bununla beraber çalışmamızda hastaların %20’si asemptomatik karaciğçer test bozukluğu nedeniyle tanı almışlardır. Farklı yazarlar tarafından hastaların çoğünün tanı anında semptomatik olduğü belirtilse de



asemptomatik prezantasyon önemli bir oranda bildirilmiştir. İsrail'den bildirilen bir seride 68 hastanın %33,8'i asemptomatik iken, Kanada'da 125 hastanın dâhil edildiği bir kohortta bu oran %24,8 olarak bildirilmiştir <sup>107 108</sup>. Yakın zamanda Lalanne ve arkadaşlarının sunduğu bir seride 305 OİH hastasının %29,5'i tanı anında asemptomatik olduğu bildirmişlerdir <sup>109</sup>. Asemptomatik prezantasyonunun hastalık prognozu üzerindeki etkisi net olarak anlaşılmamaktadır. Bizim çalışmamızda semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında anlamlı derecede laboratuvar değerlerinde ve tedaviye yanıt konusunda farklılık saptanmamıştır. Literatürde diğer bildirilen çalışmaların bir kısmı asemptomatik hastaların daha iyi prognoza sahip olduklarını desteklerken bazı çalışmalar bunun tersini savunmuştur. Kogan ve arkadaşlarının çalışmasında asemptomatik hastalarda semptomatik gruba göre kadın oranı nispeten daha düşük ve karaciğer biyopsisine kadar geçen zaman daha geç olduğu belirtilmiştir. Ayrıca asemptomatik grupta ilk başvuru AST, ALT, bilirubin ve IgG düzeyleri anlamlı olarak daha düşük, tedaviye yanıt ve prognozları daha iyi bulunmuştur. Örneğin asemptomatik hastaların %26.1'inde siroz gelişirken bu oran semptomatik hastalarda %40 olarak saptanmıştır <sup>107</sup>. Bu bulguları destekler nitelikte Feld ve arkadaşlarının çalışmasında da tanı anındaki aminotranferaz, bilirubin ve IgG düzeyleri asemptomatik grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve daha iyi prognozlara sahiptirler <sup>108</sup>. Buna karşın, yukarıda söz edilen Lalanne'nin çalışması sonucunda ilk başvuruda asemptomatik hastalarda aminotransferaz, bilirubin ve IgG düzeyleri daha düşük ve daha iyi karaciğer histolojik evresi saptanmışsa da tedaviye yanıt konusunda ve prognostik olarak daha üstün saptanmamıştır <sup>109</sup>.

Bu araştırmanın bulgularından biri de steatozun sık saptanmasıdır ki %20 oranında başlangıçta radyolojik olarak steatoz saptanmıştır. Bu sıklık daha önceki çalışma sonuçları ile uyumludur. Japonya'da ülke çapında yapılan ve toplam 1151 OİH hastasının dahil edildiği geniş çaplı çalışmada non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) prevalansı %17 olarak bulunmuş, Birleşik Krallık'ta 99 kişi ile yapılan başka bir çalışmada eşlik eden steatoz sıklığı %24,2 saptanmıştır <sup>97 110</sup>. 2016'da A.B.D.'de yapılan bir çalışmada 73 OİH hastasında basit steatoz oranı %14 iken non-alkolik steatohepatit (NASH) biraz daha sık (%16) saptanmıştır <sup>111</sup>. Weiler-Normann ve Loshe bir editöriyel yazısında OİH-NAFLD birlikteliği ele almış,

toplumda NAFLD sıklığı giderek arttığından ve istatistiksel olarak NAFLD prevalansının tüm dünyada %10-30 olduğundan bu düzeyde birlikteliğin beklendiğini belirtmişlerdir <sup>112</sup>. Çalışmamızda gösterilmemiş olmakla birlikte OİH-NAFLD birlikteliği klinik ve prognostik açıdan önemli ve bir kaç araştırmacı tarafından bu konuya dikkat çekilmiştir. Yukarıda bahsi geçen De Luca-Johnson ve arkadaşları tarafından A.B.D.'de yapılan çalışmada, steatozu olan hasta grubunda steatoz olmayan hastalara göre daha sık siroz ve daha fazla karaciğer nedenli mortalite bulunmuştur <sup>111</sup>. Bizim hasta popülasyonunda hepatosteatoz ultrasonografik bilgilere dayalı olsa da bir metaanalizde orta ve ileri hepatosteatozda ultrasonun duyarlılığı ve özgüllüğü %84,8 ve %93,6 olarak saptanmıştır <sup>113</sup>. Çalışmamızın sonucu ile Türkiye'de de OİH hastalarının önemli bir bölümünde steatozun eşlik ettiğini düşündürmektedir.

Çalışma kohortumuzda tanı anında %8,8 hastada histolojik ve klinik olarak siroz ve/veya komplikasyonlar saptanmış, takip süresi boyunca geri kalan hastaların %3,2'sinde ise siroz gelişmiştir. Tanı anında radyolojik olarak kronik karaciğer bulgusu ise hastaların %17,6'sında saptanmıştır. Literatürde bildirilen oranlar genellikle daha yüksek ve bazı çalışmalarda OİH hastalarının tanı anında %33,9 gibi yüksek siroz varlığı bildirilmiştir <sup>42 107 108</sup>. Bizim serimizde başvuru anında siroz sıklığının nispeten az olması, hastaların büyük bir bölümünde histolojik değerlendirmede fibrozis skorlarının belirlenmemiş olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Sirozun sıklığında ırksal farklılıklar da etkili olabilmekte ve farklı toplumlardaki geniş farklılıklar buna bağlı olabilmektedir. Lim ve arkadaşlarının bir çalışmasında A.B.D.'de Afrikan Amerikalılarda hastalığın başlangıçta sirozun çok sık görüldüğü ve %85'in tanı anında sirotik olduğu; buna karşın beyazların sadece %38'inde geliştiği ortaya koymuşlardır <sup>46</sup>. Çalışma sonuçlarımıza yakın bir sıklık Güney Kore'den bildirilmiştir. Bu çalışmada tanı anında siroz sıklığı %13 olarak bulunmuştur <sup>114</sup>. Türkiye ile ilgili bu konuda yeterli veri olmasada yapılan çalışmalar sirozla başvuru sıklığının az olabileceğini düşündürmektedir. 2017'de Sütçüoğlu'nun yürüttüğü bir çalışmada tanı anında 66 hastanın %19,7'sinde siroz saptanmıştır. 2014'te yapılan bir tez çalışmasında başlangıçta siroz sıklığı %16 olarak bildirilmiştir.

Bu iki çalışmanın da sonucu, bizim sonuçları destekler şekilde ve Türkiye’de sirozla ilk başvurunun nispeten daha az olduğunu düşündürmektedir <sup>115 116</sup>.

Hastalarımızın çoğu (%92,8) otoantikör (ANA ve/veya ASMA) pozitifliğine göre Tip 1 OİH olarak sınıflandırılmıştır. Daha önce farklı toplumlar üzerinde yapılan çalışmalarda Tip 1 OİH yetişkin nüfusta daha sık olduğu, hastaların %67-80’ini oluşturduğu bildirilmiştir <sup>23 98 117</sup>. Czaja’nın büyük bir hasta grubunda yaptığı değerlendirmede OİH’te ANA pozitifliği %80, ASMA ise %63 hastada saptanmış <sup>118</sup>. Bizim çalışmamızda ANA oranı yüksek (%91,3) ancak ASMA pozitifliği daha düşüktür. p-ANCA (p-ANNA)’nin Tip 1 OİH’de bazı hastalarda saptandığı bildirilmiş olsa da çalışmamızda p-ANCA pozitif olan hastaların (%7,2) hepsinde aynı zamanda ANA da pozitif saptandığından bu hasta grubunun varlığı Tip I OİH oranını etkilememiştir <sup>23</sup>.

Sonuçlarımıza göre hastaların bazal laboratuvar değerleri cinsiyete göre farklıdır. Erkeklerde tanı anındaki ALT, total bilirubin, INR ve hemoglobin düzeyleri daha yüksek; trombosit sayısı ise daha düşük saptanmıştır. Ancak bu konuda literatürde net sonuçlar yoktur. Yakın zamanda İşveç’te büyük bir kohortla (n=473) yapılan bir çalışmada erkekler daha genç ve tanıdaki OİH skoru daha düşük bulunmuştur. ANA pozitifliği çalışmamızda oran olarak kadınlarda daha sık görülmüş ve bu, kadınlarda otoimmün hastalığının daha sık olması ile ilgili olabilir. Bu laboratuvar farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı olsa da çalışmamızda klinik açıdan anlamlılığı saptanmamıştır. Bu bağlamda her iki cinsiyetin ortanca remisyon oranları farklı saptanmamıştır (erkek: 12 vs kadın: 35 ay; p=0,414). Czaja ve ark.’nın bulguları da bu yönde olup erkek-kadın arasında tedavi yanıtı, siroza gidiş ve ölüm oranlarının benzer olduğunu saptamışlardır <sup>119</sup>. Fakat diğer yandan Al-Chalabi’nin serisinde kadınlarda uzun vadeli sonuçların (karaciğer nakil sıklığı ve ölüm) daha iyi olduğu bildirilmiştir <sup>120</sup>.

Bu çalışmamızda sirotik hastaların non-sirotik hastalara göre tanı anında istatistiksel olarak anlamlı şekilde GGT ve total bilirubin değerlerinin daha yüksek olduğu; trombosit ve albumin değerlerinin ise daha düşük olduğu ve splenomegalinin

daha sık olduğunu saptadık. Ancak, diğer çalışmalarda sonuçlar değişkendir. Bir çalışmada sadece AST sirotik hastalarda daha düşük olarak farklı görülmüş, diğer karaciğer fonksiyonlarının benzer sıklıkta olduğu bulunmuştur <sup>42</sup>. Bir başka çalışmada sirotik ve sirotik olmayan hastalarda tanı anında aminotransferaz, bilirubin ve IgG değerleri benzer bulunup sadece trombositler sirotik hastalarda daha düşük bulunmuştur <sup>108</sup>. Splenomegali sirozda sık bir bulgudur ve hipersplenizme de yol açabilmektedir. 2005'te yapılan bir çalışmada OİH hastalarında %34,2 oranında siroz ve aynı oranda splenomegali saptanmış, ancak splenomegalinin sirozla ilişkisi bakılmamıştır <sup>121</sup>. Yine de aynı sıklıkta olduğundan splenomegalinin siroza bağlı geliştiği ve sirozu olmayanlara göre daha yüksek olabileceğini akla getirmektedir. Bizim çalışmamızda sirotik hastalarda remisyon oranları daha az olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak daha önceki bir çalışmada başvuru anında sirozun varlığı daha az remisyon sıklığı ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) <sup>122</sup>. Çalışmamızda sirotik hasta sayısının az olması bu farklılıklara neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda hastaların tedaviye yanıt durumuna göre başvuru laboratuvar değerlerinde birtakım farklılıklar saptadık. Tedavi öncesi ALT, AST ve INR düzeylerinin yüksek olması ve ALP ve GGT'nin düşük olması daha fazla remisyon ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada (toplam 235 hasta), tanı anındaki AST düzeyinin normalin 10 katı ve üzerinde olması daha düşük siroz ve fibroz ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada remisyon girme durumu AST düzeyi ile ilişkili saptanmamış olsa da tanı anındaki AST düzeyinin klinik sonuçlar üzerinde belirleyici olduğu görülmüştür <sup>123</sup>. Ancak bizim çalışmamızda overlap sendromu olan hastalar dışlandığında yalnızca ALT ve AST düzeyleri remisyon konusunda belirleyici olmuştur. Bu beklenen bir sonuçtur çünkü overlap sendromu olanlar saf OİH olanlara göre başlangıçta daha yüksek ALP ve GGT düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Park ve arkadaşlarının bir analizinde ALP ve GGT anlamlı olarak OİH-PBK overlap sendromunda 3 kat kadar daha yüksek olduğunu göstermiştir <sup>124</sup>.

Hasta grubumuzda bir hasta hariç hepsinde tanı aldıktan sonra immünosüpresif tedavi başlandı. Kombinasyon tedavileri monoterapiye göre tercih

edildi, en sık da yaklaşık dörtte üçü oranında prednizon/prednizolon ve azatiyopürin (CS+AZA) ile yapılan kombinasyondur. Daha önceki çalışmalarda da kombinasyon tedavisi daha çok tercih edildiği görülmektedir <sup>7 114 115</sup>. Çalışmamız boyunca tedavi sonucunda hastaların %66,7'si remisyona girmiş ve bu remisyon ortanca 9 ayda sağlanmıştır. Bu sonuçlar, daha önce bildirilmiş sonuçlara göre daha düşük remisyon oranının olduğunu ve daha uzun sürede remisyonun sağlandığını göstermektedir. Örneğin, İngiltere'de bir merkezde 245 hasta ile yapılan bir analizde hastaların %93,5'i ortanca 3 ayda remisyona girmiştir. <sup>125</sup> Benzer sonuç Almanların gerçekleştirdiği bir çalışmada bulunmuştur (ortalama 3 ayda %91,2 remisyon) <sup>126</sup>. Yukarıda bahsedilen Kore çalışmasında medyan 3,5 ayda %83,7 oranında hastalık remisyonu sağlanmıştır. Türkiye'de yeterli veri olmasa da çalışma sonuçlarımıza benzer olan Sütçüoğlu ve arkadaşlarının çalışması gösterilebilir. Bu çalışmada ilk tedavi ile %71 hastada remisyon sağlanmış ve remisyona geçen zaman ortanca olarak 14,4 hafta bulunmuştur <sup>115</sup>. Yukarıda özetlenen çalışmaların hepsinde yüksek remisyonun sağlandığı görünse de “remisyon” tanımı her birinde farklıdır. Bir grup histolojik ve biyokimyasal düzelme olarak tanımlarken bazı yazarlar sadece ALT'nin normalizasyonu olarak kabul etmiştir <sup>115 125</sup>. Bizim çalışmamızda remisyon tanımı biyokimyasal olup, ALT, AST, bilirubin ve IgG düzeylerinin tamamen düzelmesi şeklinde yapılmıştır. Çalışmamızda overlap sendromu oranının yüksek olması remisyon oranlarını ciddi bir şekilde etkilemiştir. Öyle ki saf OİH olanlarda medyan remisyon süresi 15 ayken, overlap sendromu olanlarda çalışma süresi boyunca medyan remisyon oranına ulaşamamıştır. Ayrıca, 2 ve 5-yıllık remisyon süresi saf OİH için %59 ve %73 iken overlap sendromu olanlarda bu oran sadece %23 ve %32'dir. Overlap sendromunda remisyon oranlarının daha düşük olduğu önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır <sup>127 128</sup>. Bu düşük yanıt durumu özellikle OİH-PSK overlapı için daha belirgindir <sup>127 129</sup>. Remisyon oranlarında farklılığın bir diğer kaynağı da kullanılan tedavi rejimi olabilir. Bazı çalışmalarda remisyon induksiyonu kortikosteroid ile yapılırken, bazı kohortlarda kombinasyon tedavisi ön planda tercih edilmiştir <sup>114 115 125</sup>. Hasta grubumuzda nispeten düşük remisyon oranlarla beraber daha yüksek oranda kısmi yanıt (%17,4) ve yanıtızsızlık (%15,9) meydana gelmiş ve bu oranlar diğer yazarların bildirdiği sıklığın üzerindedir <sup>114</sup>. Ancak, Türkiye'den daha önce bildirilen bir çalışmada inkomplet yanıt %22 oranında saptanmışken,

yanıtsızlık %6 olarak bulunmuştur. <sup>115</sup>. Yine buradaki tanım farklılıkları bildirilen sonuçlar etkilemiş olabileceği akılda tutulmalıdır.

OİH'te önemli bir sorun da uzun süre tedavi gerekliliği ve sık relaps olmasıdır. Çalışmamızda tüm hastalar için 2 ve 5 yıllık remisyon oranları %52 ve %67; relapsız remisyon oranı ise %40 ve %58 olarak bulunmuştur. Relaps gelişimi dörtte biri sıklığında saptanmıştır. Diğer yazarların sonuçlarına bakıldığında uzun süreli remisyon oranları daha düşük bulunmuştur. Ortanca 76 aylık takip süresi olan bir çalışmada 5 ve 10 yıllık tedavisiz *sustained* (relapsız) remisyon olasılığı %25 ve %47 olarak hesaplanmıştır <sup>7</sup>. Kore'deki çalışmada uzun süre remisyonunda izlenen hastalarda tedavi kesildikten sonra %45,8'inde *sustained* remisyon saptanmışken, geri kalanda relaps gelişmiştir. Relaps gelişen hastalar bizim sonuçlardan daha kısa sürede (medyan 4 ay) relaps gelişmiştir <sup>114</sup>. Türkiye'de bildirilen bir çalışmada tedavi kesilen hastaların %38'inde medyan 19 ayda relaps geliştiği gösterilmiştir <sup>116</sup>. Bazı yazarlar tedavisi sonlandırılan hastalarda 3 yıllık relaps oranı %70 gibi daha yüksek rakamları bildirmişlerdir <sup>114</sup>. Bu çalışmaların hepsinde uzun süre remisyon sağlandıktan sonra ilaçsız izlenmiş; bizim çalışmamızda ise remisyon sağlanan hastaların çoğunda (%87) idame tedavisi kesilmeden devam ettirilmiştir. Bu farklılık, bizim çalışmamızda daha iyi *sustained* remisyon oranları ve daha az relaps oranlarına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda hastaların bazal laboratuvar testleri ve özelliklerinden sadece INR, 25-OH D vitamini düzeyi ve tanı anındaki yaş relaps açısından belirleyici saptanmıştır. Buna göre remisyondan sonra relaps gelişen hastaların yaşı daha küçük, D vitamin düzeyi daha yüksek ve INR düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bundan önceki çalışmalar bu bulgular doğrulamamıştır. Kore'deki çalışmada bazal laboratuvar veya hasta özelliklerin hiç biri relaps için belirleyici bulunmamış, sadece tedavi sonrası aminotransferaz düzeyi ve histolojide Knodell Histolojik Aktivite İndeksi skoru relaps açısından anlamlı çıkmıştır <sup>114</sup>. Dahası, Efe ve arkadaşlarının öncü çalışmasında düşük 25-OH D vitamini düzeyleri fibrozis ve ağır *interface* hepatitle ilişkili bulunmuştur <sup>3</sup>. Bu durumda relaps gelişenlerin daha düşük D vitamin düzeyi olması beklenebilir. Fakat, relaps grubunda hasta sayısının az olması bu yönde bir sonucun çıkmasına neden olmuş olabilir.

Steroid ve azatiyopürin yan etkileri hastaların bir bölümünde görülmüştür. Çalışmamızda ilaç tedavisinin en sık yan etkisi metabolik olup hemen hastaların yarısında (%47,1) ortaya çıkmıştır. Bunlardan en sık kilo artışı (%22,1), osteoporoz/osteopeni (%17,6) ve yeni tanı diyabet/*brittle* diyabet (%11,8). Bulgularımızı destekler şekilde 103 hastanın dahil edildiği bir retrospektif çalışmada Cushingoid değişiklikler %15,5 sıklığında bildirilmiştir<sup>130</sup>. Suudi Arabistan'da tek bir merkezde takip edilen OİH kohortunda benzer oranda (%12,1) diyabet gelişmiştir<sup>131</sup>. Buna karşın, *brittle* diyabet (%20) ve osteoporoz (%27) başka araştırmacılar tarafından daha yüksek oranlarda bildirilmiştir<sup>66 79</sup>. Bazı durumlarda ilaç kesimini gerektirecek kadar şiddetli yan etki gelişebilir. Çalışmamızda tüm hastaların %7,4'ü ilaç toksisitesi nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır. Kozmetik değişiklikler, sitopeni ve osteopeni gibi ilaç toksisitesi OİH hastalarının %13'ünde tedavi kesilmesi nedeni olmuştur<sup>79</sup>. Çalışmamızda miyelosüpresyon nispeten sık (%11,8) ve çoğunluğu azatiyopürin altında meydana gelmiştir. Ancak ilaç kesilmesini gerektirecek ciddi miyelosüpresyon hastaların sadece %4,3'ünde vardı. Bu orana benzer şekilde başka bir çalışmada %6'nin altında olduğu belirtilmiştir<sup>132</sup>.

Bu çalışmanın kaydadeğer birkaç kısıtlılığı vardır. Çoğu hasta için tanı anında fibrozis skoru gibi direkt prognozla ilgili olabilecek bir histolojik parametre eksikti. Bu eksiklik çalışmamızdaki sirotik hasta oranını etkilediğini düşünüyoruz. Bir diğer kısıtlılık oluşturan unsur da remisyon tanımlaması ile alakalıydı. Çalışmamızda remisyon tanımı biyokimyasal değerlere dayalı olup histolojik remisyonun kontrol biyopsi oranının çok düşük olması nedeniyle dikkate alınamamıştır. Halbuki rehberlerde optimal remisyon için histolojik iyileşmenin değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>4 60</sup>. Bununla beraber, karaciğer fonksiyon testleri ve immüoglobülin değerlerinin tekrarlayan ölçümlerde uzun süre normal seyretmesi Britanya Gastroenteroloji Cemiyeti tarafından tedavi sonlandırması için yeterli kabul edilmektedir<sup>65</sup>. Çalışmamızda sirotik hasta sayısı (n=11) nispeten az olması nedeniyle bu hasta grubu üzerinde yapılan analizlerde elde edilen bulguların geçerliliği sınırlıdır. Takip süresi içinde takipten çıkan hastalar çalışmaya alınmaması *bias* (yanlılık) kaynağı olmuş olabilir. Buna bağlı olarak OİH'a bağlı ölüm oranları gibi uzun vadeli sonuçların değerlendirmesi mümkün olmamıştır. Tanımlayıcı bir

Çalışma olması nedeniyle diğer *bias* kaynakları da sonuçların geçerliliğini etkilemiş olabilir. Regresyon analizleriyle karıştırıcı faktörler kontrol edilerek bu sorun azaltılabilir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda hastalarımızın büyük bölümü kadın olup ortanca yaşları 42'dir. Hastaların otoimmün profiline göre büyük çoğunluğunun Tip 1 OİH olduğu anlaşılmaktadır.
2. Hastaların %20'si asemptomatik karaciğer test bozukluğu nedeniyle tanı almış, semptomatik olanlardan en sık semptom ise halsizlik, yorgunluk, non-spesifik karın rahatsızlığı ve sarılıktır. Literatürdeki bazı araştırmaların aksine asemptomatik başvurunun laboratuvar değerlerinde ve tedaviye yanıt konusunda farklılık yaratmamıştır.
3. Overlap sendromu hastaların %18,8'inde tanımlanmıştır. OİH-PBK overlapı OİH-PSK overlapına göre daha sık ve bu sonuçlar daha önce literatürde bildirilen oranlara benzerdir.
4. Ekstrahepatik otoimmün hastalık (EHOİH) sık olup hastaların üçte birinde saptanmış, en sık olarak da otoimmün tiroid hastalıkları bulunmuştur. Çalışmamızın bir diğer bulgusu da EHOİH sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğudur.
5. Sirotik hastaların non-sirotik hastalara göre tanı anında daha yüksek GGT, total bilirubin; ve daha düşük trombosit ve albumin değerlerine sahip oldukları saptadık ( $p<0,05$ ). Ayrıca, splenomegali sirotik hastalarda anlamlı şekilde daha sıktı.
6. Bu araştırmanın dikkat çekici bulgularından biri de steatozun sık saptanması ki %20 oranında başlangıçta radyolojik olarak steatoz mevcuttu. Bu sıklık daha önceki çalışma sonuçları ile uyumludur. OİH-NAFLD birlikteliğinin klinik ve prognostik açıdan önemi siroz ve mortalite riski ile ilişkili olmasıdır.
7. Tanı anında ve takipte siroz sıklığı diğer toplumlar üzerinde yapılan çalışma sonuçlarından daha düşük saptadık. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde sirozla ilk başvurunun nispeten daha az olduğunu düşündürmektedir.
8. Erkeklerde tanı anındaki ALT, total bilirubin, INR ve hemoglobin düzeylerini daha yüksek; trombosit sayısını ise daha düşük saptadık ( $p<0,05$ ). Ayrıca

ANA pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak kadınlarda daha yüksek olduğunu bulduk. Bu farklılıklar klinik açıdan anlamlılığını gösteremedik çünkü her iki cinsiyetin ortanca remisyon oranları farklı bulunmadı (erkek: 12 vs kadın: 35 ay; p=0,414).

9. Sirotik hastaların non-sirotik hastalara göre tanı anında istatistiksel olarak anlamlı şekilde GGT ve total bilirubin değerlerinin daha yüksek olduğunu; trombosit ve albumin değerlerinin ise daha düşük olduğunu ve splenomegalinin daha sık olduğunu saptadık. Sirotik hastalarda remisyon oranları daha az bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak sirotik hasta sayısının az olması buna neden olmuş olabilir.
10. Tedavi öncesi ALT, AST ve INR düzeylerinin yüksek olması ve ALP ve GGT'nin düşük olması daha sık remisyon ile ilişkili bulundu. Ancak overlap sendromu olan hastalar dışlandığında yalnızca ALT ve AST düzeyleri remisyon konusunda belirleyici olduğu görüldü. Bu beklenen bir sonuçtur çünkü overlap sendromu olanlar saf OİH olanlara göre başlangıçta daha yüksek ALP ve GGT düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir <sup>124</sup>.
11. İlk basamak tedavi olarak en sık yaklaşık dörtte üçü oranında prednizon/prednizolon ve azatiyopürin (CS+AZA) ile yapılan kombinasyondur. Çalışma boyunca tedavi sonucunda hastaların %66,7'si remisyona girmiş ve bu remisyon ortanca 9 ayda sağlanmıştır. Bu sonuçlar, daha önce bildirilmiş sonuçlara göre daha düşük bulunmuştur. Ancak Türkiye'de yapılan bir çalışmada sonuçlarımıza benzer bulgular elde edilmiştir <sup>115</sup>. Ek olarak, çalışmamızda overlap sendromu oranının yüksek olması düşük remisyon oranının nedeni olabilir.
12. Uzun takip sonuçlarına bakıldığında diğer çalışmalarda saptanan uzun süreli remisyon ve relaps oranlarına göre daha iyi olduğunu gördük. Ayrıca, overlap sendromuna göre saf OİH'te uzun takip sonuçları daha iyi bulundu. Ancak diğer çalışmaların hepsinde uzun süre remisyon sağlandıktan sonra ilaçsız izlenmiş; bizim çalışmamızda ise remisyon sağlanan hastaların çoğunda idame tedavisi kesilmeden devam ettirilmiştir. Hastaların bazal laboratuvar testleri ve özelliklerinden sadece INR, 25-OH D vitamini düzeyi ve tanı

anındaki yaş relaps açısından belirleyici saptanmıştır. Ancak bu bulgular diğer araştırmalarla desteklenmemiştir.

13. Çalışmamızda ilaç tedavisinin en sık yan etkisi metabolik olup hemen hastaların yarısında ortaya çıkmıştır. Bunlardan en sıkı kilo artışı, osteoporoz/osteopeni ve yeni tanı diyabet/*brittle* diyabettir. Miyelosüpresyon nispeten sık (%11,8) ve çoğunluğu azatiyopürin altında meydana gelmiştir.
14. Türkiye’de OİH’un seyrini belirleyen ve tedaviyi etkileyen prognostik faktörleri ortaya koymak için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(21):3292-300. doi: 10.3748/wjg.14.3292
2. Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2009;29(3):254-61. doi: 10.1055/s-0029-1233532 [published Online First: 2009/08/14]
3. Efe C, Kav T, Aydin C, et al. Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2014;59(12):3035-42. doi: 10.1007/s10620-014-3267-3 [published Online First: 2014/07/09]
4. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):2193-213. doi: 10.1002/hep.23584 [published Online First: 2010/06/01]
5. Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95(2):448-53. [published Online First: 1988/08/01]
6. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92(1):215-9. [published Online First: 1987/01/01]
7. 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. doi: 10.1053/jhep.2002.32485 [published Online First: 2002/03/27]
8. 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. [published Online First: 1980/03/01]
9. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2016;10(2):177-203. doi: 10.5009/gnl15352 [published Online First: 2016/03/05]
10. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015;21(1):60-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.60 [published Online First: 2015/01/13]
11. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):727-37. [published Online First: 2002/10/05]
12. Mackay IR. Chronic active hepatitisides. *Front Gastrointest Res* 1975;1:142-87.
13. Waldenstrom J. [Liver, blood proteins and nutritive protein]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1953;9:113-9.
14. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124(2):767-80. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb19000.x
15. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322 [published Online First: 2008/06/10]
16. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis* 2015;33 Suppl 2:53-64. doi: 10.1159/000440747 [published Online First: 2015/12/08]
17. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat* 2011;2011:390916. doi: 10.1155/2011/390916 [published Online First: 2011/07/16]

18. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2015;19(1):81-97. doi: 10.1016/j.cld.2014.09.005 [published Online First: 2014/12/03]
19. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002;35(3):658-64. doi: 10.1053/jhep.2002.32092 [published Online First: 2002/03/01]
20. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41(4):677-83. doi: 10.1016/j.jhep.2004.08.002 [published Online First: 2004/10/07]
21. Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, et al. Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience. *J Dig Dis* 2013;14(4):175-80. doi: 10.1111/1751-2980.12022 [published Online First: 2012/12/12]
22. Sherigar JM, Yavgeniy A, Guss D, et al. Seronegative Autoimmune Hepatitis A Clinically Challenging Difficult Diagnosis. *Case Rep Med* 2017;2017:3516234. doi: 10.1155/2017/3516234 [published Online First: 2017/08/02]
23. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(2):158-64. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a1c265
24. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, et al. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48(2):550-6. doi: 10.1002/hep.22380 [published Online First: 2008/07/31]
25. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological findings in chronic hepatitis C with autoimmune features. *Hepatology* 1997;26(2):459-66. doi: 10.1002/hep.510260229 [published Online First: 1997/08/01]
26. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(10):1118-28. [published Online First: 2003/09/17]
27. Manns MP, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29(3):239-40. doi: 10.1055/s-0029-1233528 [published Online First: 2009/08/14]
28. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. *QJM* 2004;97(7):407-12. doi: 10.1093/qjmed/hch072 [published Online First: 2004/06/23]
29. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013;382(9902):1433-44. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62163-1 [published Online First: 2013/06/19]
30. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991;88(4):1370-8. doi: 10.1172/JCI115443 [published Online First: 1991/10/01]
31. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, 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(3):1481-9. doi: 10.4049/jimmunol.170.3.1481 [published Online First: 2003/01/23]
32. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, et al. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6(4):160-8. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.160 [published Online First: 2014/05/07]
33. Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*

- 1997;25(2):317-23. doi: 10.1002/hep.510250211 [published Online First: 1997/02/01]
34. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105(5):1502-7. [published Online First: 1993/11/01]
  35. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Human leukocyte antigen DR status and clinical features in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2008;38(1):96-102. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00204.x [published Online First: 2007/11/01]
  36. Taşgöz FC. Effect of serum HLA-G profile on treatment response and prognosis in autoimmune hepatitis patients. Hacettepe University 2018.
  37. Francque S, Vonghia L, Ramon A, et al. Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepat Med* 2012;4:1-10. doi: 10.2147/HMER.S16321 [published Online First: 2012/01/01]
  38. Luong KV, Nguyen LT. The role of vitamin d in autoimmune hepatitis. *J Clin Med Res* 2013;5(6):407-15. doi: 10.4021/jocmr1505w [published Online First: 2013/10/31]
  39. Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, et al. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(5):535-45. doi: 10.1016/j.clinre.2013.05.016 [published Online First: 2013/07/13]
  40. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(6):512-31 e8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.07.009 [published Online First: 2010/11/05]
  41. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011;41(6):498-504. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00808.x [published Online First: 2011/05/21]
  42. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110(3):848-57. [published Online First: 1996/03/01]
  43. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25(3):541-7. doi: 10.1002/hep.510250308 [published Online First: 1997/03/01]
  44. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, et al. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97(9):2402-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06019.x [published Online First: 2002/10/03]
  45. D'Souza R, Sinnott P, Glynn MJ, et al. An unusual form of autoimmune hepatitis in young Somalian men. *Liver Int* 2005;25(2):325-30. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01088.x [published Online First: 2005/03/23]
  46. Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, et al. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2001;96(12):3390-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.05272.x [published Online First: 2002/01/05]
  47. 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;63(5):820-33. [published Online First: 1972/11/01]
  48. Mistilis SP, Skyring AP, Blackburn CR. Natural history of active chronic hepatitis. I. Clinical features, course, diagnostic criteria, morbidity, mortality and survival. *Australas Ann Med* 1968;17(3):214-23. [published Online First: 1968/08/01]
  49. 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(6):1369-76. doi: 10.1002/hep.510230612 [published Online First: 1996/06/01]
50. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14(21):3368–73. doi: 10.3748/wjg.14.3368
  51. Wong GW, Yeong T, Lawrence D, et al. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver Int* 2017;37(3):449-57. doi: 10.1111/liv.13236 [published Online First: 2016/08/20]
  52. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(3):208-13. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d [published Online First: 2010/01/21]
  53. Guo L, Zhou L, Zhang N, et al. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:2376231. doi: 10.1155/2017/2376231 [published Online First: 2017/02/14]
  54. Wong GW, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis* 2015;33 Suppl 2:25-35. doi: 10.1159/000440707 [published Online First: 2015/12/08]
  55. Aaltonen J, Bjorses P, Sandkuijl L, et al. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994;8:83-87.
  56. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1(7806):735-7. doi: 10.1016/s0140-6736(73)92125-9 [published Online First: 1973/04/07]
  57. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40(158):159-85. [published Online First: 1971/04/01]
  58. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16(11):876-83. doi: 10.1136/gut.16.11.876 [published Online First: 1975/11/01]
  59. Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(12):1715-36. doi: 10.1517/14656566.2014.931938 [published Online First: 2014/06/26]
  60. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63(4):971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030 [published Online First: 2015/09/06]
  61. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1198-206. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.046 [published Online First: 2010/07/06]
  62. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984;104(6):839-44.
  63. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102(5):1005-12. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01153.x [published Online First: 2007/02/27]
  64. 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(4):687-92. [published Online First: 1981/04/01]
65. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of G. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60(12):1611-29. doi: 10.1136/gut.2010.235259 [published Online First: 2011/07/16]
  66. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, et al. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4(4):622-7. [published Online First: 1984/07/01]
  67. Seo S, Toutounjian R, Conrad A, et al. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(9):1410-4. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05365.x [published Online First: 2008/04/01]
  68. Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976;8(3):221-7. [published Online First: 1976/06/01]
  69. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46(4):1138-45. doi: 10.1002/hep.21787 [published Online First: 2007/08/03]
  70. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):1944-51. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01922.x [published Online First: 2008/06/20]
  71. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, et al. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15(2):215-21. [published Online First: 1992/02/01]
  72. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43(3):532-8. doi: 10.1002/hep.21074 [published Online First: 2006/02/24]
  73. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13(7):996-1003. doi: 10.1002/lt.21036 [published Online First: 2007/03/21]
  74. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53(3):926-34. doi: 10.1002/hep.24141 [published Online First: 2011/03/05]
  75. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1999;31(5):929-38.
  76. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(8):691-707. doi: 10.1111/apt.12042 [published Online First: 2012/09/15]
  77. Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(9):819-25. [published Online First: 2005/09/08]
  78. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009;51(1):161-7. doi: 10.1016/j.jhep.2009.02.026 [published Online First: 2009/05/19]
  79. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(3):319-33. doi: 10.1517/14740338.7.3.319 [published Online First: 2008/05/09]



80. Uribe M, Go VL, Kluge D. Prednisone for chronic active hepatitis: pharmacokinetics and serum binding in patients with chronic active hepatitis and steroid major side effects. *J Clin Gastroenterol* 1984;6(4):331-5. [published Online First: 1984/08/01]
81. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):968-75. doi: 10.1007/s10620-006-9336-5 [published Online First: 2006/06/15]
82. 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. doi: 10.1056/NEJM199510123331502 [published Online First: 1995/10/12]
83. Czaja AJ. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. *Dig Dis Sci* 2010;55(6):1761-9. doi: 10.1007/s10620-010-1243-0 [published Online First: 2010/04/30]
84. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27(4):507-15. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01444.x [published Online First: 2007/04/04]
85. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003;23(2):116-23. [published Online First: 2003/03/26]
86. 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. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1510-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30457.x [published Online First: 2004/08/17]
87. McFarlane IG, Hegarty JE, McSorley CG, et al. Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1984;2(8409):954-6. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91167-x [published Online First: 1984/10/27]
88. McFarlane IG. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42(5):599-602. doi: 10.1136/gut.42.5.599 [published Online First: 1998/07/11]
89. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH, et al. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41(9):1733-40. [published Online First: 1996/09/01]
90. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990;11(6):1044-9. [published Online First: 1990/06/01]
91. Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24(10):588-92. doi: 10.1155/2010/891252 [published Online First: 2010/11/03]
92. Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part B--Nonsteroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6(5):617-35. doi: 10.1586/egh.12.38 [published Online First: 2012/10/16]
93. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68(2):253-6. [published Online First: 1999/08/10]
94. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18(1):62-9. [published Online First: 2004/04/28]

95. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res* 2015;4(1):33-8. doi: 10.5582/irdr.2014.01034 [published Online First: 2015/02/13]
96. Peng M, Li Y, Zhang M, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* 2014;7(1):145-48. doi: 10.3892/etm.2013.1363 [published Online First: 2013/12/19]
97. Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2017;52(5):631-40. doi: 10.1007/s00535-016-1267-0
98. Gupta R, Agarwal SR, Jain M, et al. Autoimmune hepatitis in the Indian subcontinent: 7 years experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(10):1144-8.
99. Kil JS, Lee JH, Han AR, et al. Long-term treatment outcomes for autoimmune hepatitis in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25(1):54-60. doi: 10.3346/jkms.2010.25.1.54 [published Online First: 12/29]
100. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46(9):1136-41. doi: 10.1007/s00535-011-0421-y
101. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2007;28(1):1-6. doi: 10.1016/j.jaut.2006.12.004 [published Online First: 2007/01/31]
102. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(10):1175-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000424 [published Online First: 2015/07/07]
103. Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102(6):1244-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01136.x [published Online First: 2007/02/27]
104. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58(2):326-43. doi: 10.1007/s10620-012-2367-1 [published Online First: 2012/08/25]
105. Nayagam JS, Miquel R, Joshi D. Overlap Syndrome with Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis *EMJ Hepatol* 2019;7(1):95-104.
106. Chazouilleres O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis--autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *J Hepatol* 2000;33(4):661-3. [published Online First: 2000/11/04]
107. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(1):75-81.
108. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42(1):53-62. doi: 10.1002/hep.20732
109. Lalanne C, Muratori P, Lenzi M, et al. Asymptomatic Onset of Autoimmune Hepatitis Does Not Mean Better Prognosis. *J Autoimmune Disord* 2016;2(2):20. doi: 10.4172/2471-8513.100020
110. Salmon C, Hoeroldt B, Dube A, et al. HEPATIC STEATOSIS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS (AIH) – PREVALENCE, PROGRESSION AND POSSIBLE SIGNIFICANCE. *Journal of Hepatology* 2010;52:319-457.
111. De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, et al. Natural History of Patients Presenting with Autoimmune Hepatitis and Coincident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016;61(9):2710-20. doi: 10.1007/s10620-016-4213-3 [published Online First: 2016/06/06]

112. Weiler-Normann C, Lohse AW. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Autoimmune Hepatitis: Further Reason for Teeth GNASHing? *Dig Dis Sci* 2016;61(9):2462-4. doi: 10.1007/s10620-016-4258-3 [published Online First: 2016/07/30]
113. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082-90. doi: 10.1002/hep.24452 [published Online First: 2011/05/28]
114. Kil JS, Lee JH, Han AR, et al. Long-term treatment outcomes for autoimmune hepatitis in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25(1):54-60. doi: 10.3346/jkms.2010.25.1.54 [published Online First: 2010/01/07]
115. Sütçüoğlu O, Gök Sargin Z, Haghighi NA, et al. A Single Center Treatment Experience in Autoimmune Hepatitis Patients. *Gazi Medical Journal* 2017;28:174-78. doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2017.53>
116. Günşar F, Gürsel B. Otoimmün hepatitte başlangıçtaki klinik ve histolojik bulgular ile tedavi sonrası prognoz ve hastalık komplikasyonları arasındaki ilişki. Ege University, 2014.
117. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90(8):1206-11.
118. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56(2):545-54. doi: 10.1007/s10620-010-1501-1 [published Online First: 2010/12/04]
119. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2051-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05921.x [published Online First: 2002/08/23]
120. 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. doi: 10.1016/j.jhep.2007.08.013 [published Online First: 2007/11/21]
121. Choudhuri G, Somani S, S Baba C, et al. Autoimmune hepatitis in India: Profile of an uncommon disease. *BMC gastroenterology* 2005;5:27. doi: 10.1186/1471-230X-5-27
122. Baven-Prong M, Biewenga M, van Silfhout JJ, et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9(6):165. doi: 10.1038/s41424-018-0028-1 [published Online First: 2018/07/03]
123. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1389-95; quiz 287. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.018 [published Online First: 2008/10/09]
124. Park Y, Cho Y, Cho EJ, et al. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clin Mol Hepatol* 2015;21(2):150-57. doi: 10.3350/cmh.2015.21.2.150 [published Online First: 06/26]
125. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140(7):1980-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.065 [published Online First: 2011/03/15]
126. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, et al. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol*

- 2001;39(5):339-41, 44-8. doi: 10.1055/s-2001-13708 [published Online First: 2001/06/21]
127. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013;27(7):417-23. doi: 10.1155/2013/198070 [published Online First: 2013/07/19]
  128. Park Y, Cho Y, Cho EJ, et al. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clin Mol Hepatol* 2015;21(2):150-7. doi: 10.3350/cmh.2015.21.2.150 [published Online First: 2015/07/15]
  129. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28(2):360-5. doi: 10.1002/hep.510280210 [published Online First: 1998/08/08]
  130. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, et al. 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. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.011 [published Online First: 2006/08/01]
  131. Fallatah HI, Akbar HO, Qari YA. Autoimmune hepatitis: Single-center experience of clinical presentation, response to treatment and prognosis in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16(2):95-9. doi: 10.4103/1319-3767.61235 [published Online First: 2010/03/27]
  132. Maddocks JL, Lennard L, Amess J, et al. Azathioprine and severe bone marrow depression. *Lancet* 1986;1(8473):156. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92291-9 [published Online First: 1986/01/18]