

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

**OTOİMMÜN HEPATİT HASTALARINDA
SERUM ADA (ADENOZİN DEAMİNAZ) DÜZEYİ VE
KARACİĞER HİSTOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Murat TORĞUTALP

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2015**

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

**OTOİMMÜN HEPATİT HASTALARINDA
SERUM ADA (ADENOSİN DEAMİNAZ) DÜZEYİ VE
KARACİĞER HİSTOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Murat TORĞUTALP

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. TAYLAN KAV

ANKARA

2015

TEŞEKKÜRLER

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi sürecimde destekçim olan tüm hocalarıma ve çalışmamdaki her bir aşamada katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Taylan Kav'a, yardımcı tez danışmanı gibi destek olan Savaş Cumali Efe'ye, bir iş arkadaşının ötesinde tüm asistanlık sürecimde yanımda olan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen eş kıdemlim Hakan Babaoğlu'na, bütün hayatım boyunca yanımda olan sevgili aileme, hayatımın her anında yanımda olduğunu hissettiğim, sevgi ve desteğiyle bana güç veren sevgili eşim Şeyma Torğutalp'e,

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Murat Torğutalp

ÖZET

Torgutalp, Murat, OTOİMMÜN HEPATİT HASTALARINDA SERUM ADA (ADENOZİN DEAMİNAZ) DÜZEYİ VE KARACİĞER HİSTOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.

Bu çalışmada, Otoimmün Hepatit (OİH) hastalarının serum ADA düzeyi ile karaciğer biyopsilerinin histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü'nde OİH tanısı alan hastaların, tanı anında alınan serumlarında ADA düzeyinin belirlenmesiyle yapıldı. Hasta verileri lokal veri tabanı (Nukleus) kullanılarak elde edildi. Çalışmaya alınan hastalara Uluslararası OİH Çalışma Grubu'nun 2008'de belirlemiş olduğu basitleştirilmiş kriterlere göre tanı konuldu. Çalışmaya 52 OİH hastası ve 28 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 80 kişi dahil edildi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Serum ADA düzeyi OİH hastalarında $25,4 \pm 9,6$ U/L, kontrol grubunda ise $12,8 \pm 2,2$ U/L saptandı; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). ADA eşik değeri 20 U/L kabul edildiğinde, OİH hastalarının % 64'ünde yüksek iken, kontrol grubunda ise hiç kimsede yükseklik saptanmadı ($p < 0,001$). OİH hastaları arayüz hepatit derecelerine göre değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet bakımından benzer özelliklere sahipti. Hafif arayüz hepatit olan hastalarda ortalama ADA düzeyi $15,2 \pm 3,5$ U/L; orta arayüz hepatit olan hastalarda ortalama ADA düzeyi $23,1 \pm 10,0$ U/L ve ağır arayüz hepatit olan hastalarda ortalama ADA düzeyi $30,9 \pm 7,0$ U/L olarak bulundu. Arayüz hepatit derecesi ve ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve çok iyi derecede korelasyon saptandı ($r = 0,71$, $p < 0,001$). Ağır arayüz hepatit derecesinde, ADA sınır değeri 24,55 U/L olarak seçildiğinde; sensitivite % 88, spesifite % 85,2, ROC analizinde eğri altındaki alan 0,88 olarak bulundu. Sonuç olarak, OİH hastalarında serum ADA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmektedir. Bu hasta grubunda yüksek ADA düzeyi, arayüz hepatit derecesi ile pozitif yönde bir korelasyon göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit, Ademozin deaminaz.

ABSTRACT

Torgutalp, Murat, RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ADA (ADENOSINE DEAMINASE) LEVEL AND LIVER HISTOLOGY IN AUTOIMMUNE HEPATITIS PATIENTS. Hacettepe University Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2015.

In this study, it is aimed to compare the Auto Immune Hepatitis (AIH) patients' serum ADA level with histopathological features of liver biopsy. This study was made by determination of ADA levels in the serum samples which were taken at the time of diagnosis of AIH, at Hacettepe University Department of Gastroenterology. Patients' data was obtained from the local database (Nukleus). Patients were diagnosed according to Simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria which is set by 2008. We studied serum ADA level in 52 consecutive patients with AIH and in 28 age and sex matched controls. Mean ADA levels were found $25,4 \pm 9,6$ U/L in AIH patients, $12,8 \pm 2,2$ U/L in controls; this difference was statistically significant ($p < 0.001$). When the threshold value of ADA accepted as 20 U/L, ADA level in AIH patients was found significantly higher than the control group (% 64 v.s. % 0, $p < 0.001$). AIH patients were with similar characteristics in terms of age and sex when analyzed according to inflammatory activity. The mean ADA level was $15,2 \pm 3,5$ U/L in patients with mild interface hepatitis, $23,1 \pm 10,0$ U/L in patients with moderate interface hepatitis and $30,9 \pm 7,0$ U/L in patients with severe interface hepatitis. Correlation analysis showed that serum ADA levels were associated significantly with inflammatory activity ($r = 0,71$, $p < 0,001$). For severe interface hepatitis, 24,55 U/L cut off value of ADA had % 88 sensitivity and % 85,2 specificity, receiver operating characteristic (ROC) curve showed an area under the curve (AUC) of 0,88. In conclusion, ADA levels are significantly higher in AIH patients. Furthermore, in these patients, there is a positive correlation between ADA levels and inflammatory activity.

Key Words: Autoimmune hepatitis, Adenosine deaminase

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. AMAÇ VE GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Otoimmün Hepatit	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Etiyopatogenez	2
2.1.3 Genetik Faktörler	3
2.1.4 Oto-antijenler	3
2.1.5 Moleküler Benzerlik ve Tetikleme.....	4
2.1.6 İmmün Regulator Mekanizmalar.....	4
2.1.7 OİH de Serolojik Belirteçler	4
2.1.8 Otoimmün Hepatit'in Tipleri	7
2.1.9 Klinik Bulguları	8
2.1.10 Birlikte Görülebilen Ekstrahepatik Hastalıklar	8
2.1.11 Laboratuvar Bulguları	9
2.1.12 Histopatolojik Bulgular	9
2.1.13 Radyolojik Bulgular	10
2.1.14 OİH Tanısı ve Puanlama Sistemleri.....	10
2.1.15 Varyant Sendromlar ve Ayırıcı Tanı.....	13

2.1.16	OİH Tedavi Endikasyonları	13
2.1.17	Standart Tedavi Rejimleri	14
2.1.18	Tedavi Yan Etkileri	15
2.1.19	Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	15
2.1.20	Tedavinin Kesilmesi ve Yönetimi:	16
2.1.21	Alternatif Tedaviler	17
2.1.22	Karaciğer Nakli	17
2.1.23	Özel Durumlarda ve Popülasyonlarda Hastalık Yönetimi	18
2.2	ADENOZİN DEAMİNAZ (ADA).....	19
2.2.1	ADA Enzimi ve Genel Özellikleri	19
2.2.2	ADA Eksikliği.....	20
2.2.3	ADA Enziminin Klinik Önemi	20
3.	MATERYAL VE METOD	22
3.1	Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	22
3.2	Laboratuvar Değerlendirme.....	23
3.3	Histopatolojik Değerlendirme	23
3.4	İstatistiksel Değerlendirme	24
4.	BULGULAR	25
4.1	Otoimmün Hepatit ve Sağlıklı Kontrollerde ADA düzeyi	26
4.2	Adenozin Deaminaz Enzimi ve Karaciğer İnflamatuvar Aktivite Derecesi ile İlişkisi.....	27
4.3	Adenozin Deaminaz Enzimi ve Karaciğer Fibrozis Derecesi ile İlişkisi	31
5.	TARTIŞMA	32
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7.	REFERANSLAR	37

KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	Adenozin Deaminaz
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Anti Nüklear Antikorlar
AMA	Anti Mitokondriyal Antikor
ANOVA	Analysis of Variance
Anti-ds DNA	Anti Double Stranded DNA
Anti LC-1	Anti Lİver Sitozol Antikor-1
Anti LKM-1	Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikor-1
Anti LKM-3	Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikor-3
Anti-SLA/LP	Anti Soluble Liver Antijen / Liver Pankreas Antikoru
APRI	AST to Platelet Ratio Index
ASGPR	Anti Asiyaloglikoprotein Reseptörü
ASMA	Anti Smooth Muscle Antikor
AST	Aspartat Aminotransferaz
AUC	Area Under Curve
CMV	Sitomegalovirüs
CTLA-4	Sitotoksik T Lenfosit Antijen
EBV	Ebstein Barr Virüs
GA	Güven Aralığı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HAV	Hepatit A Virüs
HBV	Hepatit B Virüs
HCV	Hepatit C Virüs
HDV	Hepatit D Virüs
HEV	Hepatit E Virüs
HIV	Human Immundeficiency Virüs
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSV	Herpes Simplex Virüs
IgG	İmmunglobulin G

INR	International Normalized Ratio
IQR	Inter Quartile Range
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
JİA	Juvenil İdyopatik Artrit
MHC	Major Histocompatibility Complex
NK	Naturak Killer
NPD	Negatif Prediktif Değer
OİH	Otoimmün Hepatit
pANCA	Perinükleer Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
PBS	Primer Biliyer Siroz
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
RA	Romatoid artrit
ROC	Receiver Operating Characteristics
SH	Standart Hata
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TCR	T Cell Receptor
TPMT	Tiopürin Metiltransferaz
Treg	Regülatuar T hücre

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2-1 Otoimmün Hepatitte Görülen Antikorlar, Moleküler Hedefleri, Tanı ve Tedavideki Önemleri.....	6
Tablo 2-2 OİH Tiplerinin Sınıflandırılması ve Genel Özellikleri.....	7
Tablo 2-3 OİH'ye Eşlik Edebilen Diğer Otoimmün Hastalıklar ve Görülme Sıklıkları	9
Tablo 2-4 Otoimmün Hepatit Tanısı İçin Kullanılan Gözden Geçirilmiş Kriterler.....	11
Tablo 2-5 Otoimmün Hepatit Tanısı İçin Gözden Geçirilmiş Kriterlere Göre Değerlendirme.....	12
Tablo 2-6 Otoimmün Hepatit Tanısı İçin Kullanılan Basitleştirilmiş Kriterler.....	12
Tablo 2-7 Otoimmün Hepatit Tedavi Endikasyonları.....	14
Tablo 2-8 Otoimmün Hepatitte Standart Tedavi Rejimleri ve Uygulama Şeması	15
Tablo 4-1 Çalışmaya Katılan OİH Hastalarının Genel Özellikleri	25
Tablo 4-2 Çalışmaya Katılan OİH Hastalardan Alınan Karaciğer Biyopsilerinin Histopatolojik Özellikleri.....	26
Tablo 4-3 Çalışmaya Katılan OİH Hastalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırılması	27
Tablo 4-4 Çalışmaya Katılan OİH Hastalarının Arayüz (İnterfaz) Hepatit Derecesine Göre Değerlendirilmesi.....	28
Tablo 4-5 ROC Analizinde Önerilen Sınır Değerler ve Ağır Arayüz Hepatiti Öngörme Güçleri.....	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 ADA Enziminin Metabolizması	19
Şekil 2 OİH Hastalarında Arayüz (İnterfaz) Hepatit Derecesi ve ADA Düzeyi.....	28
Şekil 3 ADA Düzeyi ile Arayüz (İnterfaz) Hepatit Derecesi Arasındaki Korelasyonu Gösteren Spearman Analizi.....	29
Şekil 4 Ağır Arayüz Hepatit Derecesini Öngörmeye Adenozin Deaminaz Enzimi ROC Eğrisi.....	30
Şekil 5 OİH Hastalarında Fibrozis Skoru ve ADA Düzeyi	31

1. AMAÇ VE GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH) karaciğerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, tedavi edilmediği takdirde sıklıkla karaciğer yetmezliği, siroz ve ölüme yol açabilmektedir¹. Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde OİH'nin nasıl başladığı çıktığı net olarak bilinmemekle birlikte çevresel ajanların etkisi, immün tolerans kaybına bağlı olarak artmış T hücre aktivitesi ve genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir². Bu hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen son yıllarda fareler üzerinde geliştirilen OİH modelleri hem hastalığın daha iyi anlaşılmasına hem de daha iyi tedavi edilmesine olanak sağlayacak gibi görünmektedir³.

Adenozin deaminaz (ADA) pürin metabolizmasında rol alan bir enzimdir⁴. ADA tüm dokularda bulunmakla beraber esas olarak lenfoid dokuda bulunur ve lenfositlerin çoğalmasında ve farklılaşmasında rol alır⁵. Hücre aracılı immün yanıtta önemli fonksiyonu bulunduğu için bir aktivite belirteci olarak kullanılabileceği öngörülmüştür⁶. Adenozin, ADA tarafından inozin'e dönüştürülen endojen anti-inflamatuvar bir ajandır⁷. Bu nedenle artmış ADA aktivitesi, adenozin düzeyini düşürerek inflamatuvar durumlarda rol alabilmektedir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda tifo ve tüberküloz gibi hücrel immünitenin rol aldığı enfeksiyöz durumlarda ADA düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir^{8,9}. Yine benzer mekanizmanın rol alabileceği düşünülen romatoid artrit (RA), çölyak hastalığı, still hastalığı, sistemik lupus eritematozus gibi inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalarda da, ADA aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir¹⁰⁻¹³. Viral hepatitlerin patogenezinde T hücrelerin rol aldığı ve bu nedenle ADA düzeyinin artmış olabileceği hipoteziyle yapılan çalışmalarda da artmış ADA düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir^{14,15}.

Bu çalışmada; T lenfositlerin OİH patogenezinde rol alması ve artmış ADA aktivitesinin T hücre fonksiyonları ile ilişkisinin olması göz önüne alınarak, OİH hastalarında hastalık aktivasyonunu gösterebilecek bir belirteç olarak ADA düzeyinin araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Otoimmün Hepatit

OİH; aminotransferaz yüksekliği, otoimmün özellikler, serumda bulunan otoantikörler, yüksek serum globulin konsantrasyonu, karaciğer histolojisinde nekroinflamatuvar değişiklikler ve immünosupresif tedaviye dramatik yanıt ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır^{16,17}. Bu hastalık ilk olarak 1950’li yıllarda “hipergamaglobulinemik kronik hepatit” olarak tanımlanmıştır¹⁸. Takip eden dönemde kronik aktif hepatit, kronik agresif hepatit, plazma hücreli hepatit ve otoimmün kronik aktif hepatit olarak adlandırılmıştır¹⁷. Daha sonra hastalığın diğer otoimmün sendromlar ve lupus eritematozus fenomeni ile birlikteliğinin fark edilmesi üzerine “lupoid hepatit” olarak tanımlanmıştır¹⁹. Ancak sistemik lupus eritematozusta (SLE) görülen organ tutulumlarının bu hastalarda görülmemesi üzerine ilerleyen dönemde bu terminoloji terk edilmiştir. 1992 yılında “otoimmün hepatit” bu hastalık için en uygun isimlendirme olarak önerilmiştir²⁰.

2.1.1 Epidemiyoloji

OİH, tüm dünyada ve bütün etnik gruplarda görülen nadir bir hastalıktır²¹⁻²⁴. Avrupa’da yapılan çalışmalarda hastalığın insidansı 100.000 de 1-2, prevalansı 100.000 de 10-25 olarak bildirilmiştir^{2,25-28}. Hastalık genç kadınlarda daha sık görülmektedir (K:E:3,6:1) ancak çocuklar dahil olmak üzere bütün yaş gruplarındaki erişkin bireyleri etkileyebilmektedir^{29,30}. Hastalık genç yaşta kadınlar arasında daha yaygın olmasına rağmen, özellikle İngiltere’de yapılan bazı çalışmalarda, yaşlılarda gençlerden daha sık görülebileceği bildirilmiştir^{31,32}.

2.1.2 Etiyopatogenez

OİH patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen; diğer otoimmün hastalıklar gibi bu hastalığın da genetik olarak duyarlı bireylerde, çevresel bir ajanın tetiklemesi ya da immün tolerans mekanizmalarındaki uygunsuz bir yanıt sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu tetikleyici ajanlar viral ya da çeşitli ilaçlar olabilir ve çoğu zaman etyoloji bilinmemektedir.

2.1.3 Genetik Faktörler

Yapılan genetik çalışmalarda *Major Histocompatibility Complex* (MHC) de yerleşmiş olan bazı İnsan Lökosit Antijenleri (HLA), immunglobulinler ve T hücre reseptörleri (TCR) ile ilgili genlerin sorumlu olabileceği gösterilmiştir^{33,34}.

HLA genleri ile ilgili yapılan çalışmalarda DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*07, DRB3*0101 OİH için yatkınlık oluşturmakta ve patogenezinde rol oynamaktadır³⁴⁻³⁸.

Bazı HLA dışı genlerdeki değişiklikler de OİH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan bazıları; sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) geninin varlığı³⁹, 14. kromozomdaki immunglobulin ağır zincirini kodlayan gen⁴⁰ ve TCR genindeki polimorfizm⁴¹ olarak sayılabilir. Ancak daha sonra yapılan başka bir çalışmada immunglobulin geni ile hastalık arasında ilişki bulunmamıştır⁴².

2.1.4 Oto-antijenler

OİH başta T hücre, B hücre ve sitokinler olmak üzere bir çok immün sistem bileşenlerinin etkin olduğu karaciğerin inflamatuvar bir hastalığıdır. OİH patogenezi ile ilişkili oto antijenler çeşitli sitoplazmik enzimler ve hücresel elemanlardan oluşmaktadır.

OİH ile ilişkili olduğu bilinen sitokrom enzimlerinden CYP2D6; hepatit C virüsü (HCV), sitomegalovirüs (CMV), herpes simplex virüs (HSV) tip-1 ile benzerlik göstermektedir; immün sistemin bu viral proteinleri antijen olarak tanıyıp reaksiyon vermesi sonucunda aktive olmuş T lenfositler interferon gamma salgılamakta ve hastalık ortaya çıkabilmektedir⁴³⁻⁴⁵. Yine karaciğerde sentezlenen diğer bir sitokrom enzimi olan CYP1A2'nin ilaca bağlı gelişen hepatit sonrasında antijenik bir hal alarak oto-reaktif lenfosit oluşumuna neden olması, hastalığın oluşum mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir⁴⁶.

Karaciğere özgül membran proteini olan asiyaloglikoprotein reseptörüne karşı gelişen antikorlar, aktif hastalığı olan hastalarda saptanmıştır⁴⁷. Ayrıca bu antikorun OİH patogenezinde önemli bir rolü olduğu ve hepatositlere karşı gelişen antikor bağımlı hücresel sitotoksiteyi başlatabildiği gösterilmiştir³⁶.

2.1.5 Moleküler Benzerlik ve Tetikleme

Çevresel faktörler arasında sayabileceğimiz, ilaçlar ve virüslerin hepatositlerde bulunan çeşitli moleküllerle benzerlik göstermesi ve aktive olmuş T hücrelerin hepatositlere karşı reaksiyon göstermesi OİH gelişimindeki muhtemel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir^{46, 49, 50}.

Başta minosiklin, nitrofurantoin, diklofenak, metildopa, interferon-alfa, fibratlar ve muhtemel olasılıkla statinler olmak üzere daha birçok ilacın OİH gelişimine yol açtığı bildirilmiştir⁵¹. Kullanım sıklığı giderek artan infliximab ve adalimumab gibi Anti-Tümör Nekrozis Faktör Alfa antikoru içeren ilaçların da OİH'yi tetikleyebileceği gösterilmiştir^{52,53}. Bu ilaçların yanı sıra halk arasında sıklıkla kullanılan çeşitli bitkilere bağlı olarak da hastalık gelişebilir⁵⁴.

Ayrıca Hepatit A (HAV), Hepatit E (HEV), CMV, Epstein Barr Virüs (EBV) olmak üzere viral enfeksiyonlar ve hepatit A aşısı ile ilişkili OİH vakaları bildirilmiştir^{55,56}.

2.1.6 İmmün Regulator Mekanizmalar

Düzenleyici T hücreler (CD4+ CD25+ Treg) çeşitli sitokinlerin sekresyonunu inhibe ederek otoreaktif T hücrelerin proliferasyonu engeller. Birçok çalışmada; Treg hücrelerin sayısı ve fonksiyonlarında bozukluk olmasının ya da defektif T hücre aktivasyonunun OİH gelişimiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁵⁷⁻⁵⁹. Ayrıca *Natural Killer* (NK) hücrelerdeki, immün yanıtın düzenlenmesi ile ilgili bozuklukların hastalık patogenizinde rol oynayabileceği düşünülmektedir⁶⁰.

2.1.7 OİH de Serolojik Belirteçler

OİH hastalarında birçok otoantikor tanımlanmıştır. Bu antikorların büyük kısmının hastalık etyopatogenezi, histolojik şiddeti veya tedavi yanıtı ile ilişkili olmadıkları düşünülmektedir^{61,62}. Bunların günümüzde kabul edilen esas işlevleri hastalığın sınıflamasında kullanılmalarıdır. Bazı hastalarda ise bilinen hiçbir otoantikor bulunmamaktadır, bunlar “otoantikor negatif OİH” olarak tanımlanırlar, bu hastaların prognozu ve tedavi yanıtı otoantikor pozitif hastalar ile benzerlik göstermektedir⁶³.

Antinuclear antikor (ANA): Sistemik ve organ spesifik otoimmün hastalıklarda serolojik marker olarak saptanabilir. Daha sık olarak tip-1 OİH olmak üzere OİH'de en sık rastlanan antikordur.

Anti-Smooth muscle antikor (ASMA): ANA'dan sonra ikinci sıklıkta bulunan ve tip-1 OİH için daha tanısal olan bir otoantikordur⁶⁴. ASMA titresinin 1:320 den daha büyük olması, tip-1 OİH için daha özgül olan ancak, rutin kullanımda olmayan anti-actin antikor pozitifliğinin bir göstergesi olup, bu antikor OİH de kötü prognoz ile ilişkili olarak gösterilmektedir⁶⁵.

Anti-Liver-Kidney microsomal-1 antikor (LKM-1): Tip-2 OİH'de sıklıkla görülmekte olup bu tip için daha spesifik olarak kabul edilmektedir⁶⁶.

Anti-Soluble liver antigen/Liver pankreas antikoru (Anti-SLA/LP): Bu antikor hastaların %10-30'unda pozitif olarak saptanmakla birlikte, OİH için daha spesifik bir antikor olarak kabul edilmektedir^{67,68}. Aynı zamanda bu antikoronun hastalığın patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir⁶⁹.

Yukarıda sayılan otoantikörler OİH de sıklıkla görülmektedirler. Bunlar ve hastalığa eşlik eden ancak daha az sıklıkla görülebilen diğer antikörler Tablo 2-1 de gösterilmiştir¹⁷.

Tablo 2-1 Otoimmün Hepatitte Görülen Antikorlar, Moleküler Hedefleri, Tanı ve Tedavideki Önemleri

Otoantikor	Moleküler hedefi	Tanı ve tedavideki önemi
Anti-LKM1	Sitokrom 450 2D6	Tip-2 OİH için tanısal
ASMA	Aktin ve aktin olmayan kısımlar	Tip-1 OİH için tanısal
Antiactin	Polimerize F-aktin	* ASMA nın alt tipi * Erken başlangıçlı ve ağır hastalıkla ilişkili
Anri-SLA/LP	Sep tRNA:SEC tRNA sentaz	* Hastalığa spesifik * DRB1*0301 ile ilişkili * Relaps'ın göstergesi * Karaciğer yetmezliğinden ölüm daha sık
Anti-LKM3	Üridin difosfat glukronozil transferaz	HCV ile birlikte olan OİH vakalarının %7 sinde
Anti-liver sitozol tip 1 (LC1)	Formiminotransferaz siklodeaminaz	* Erken yaşta başlangıç * Diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik * İnflamasyon belirteci * Siroza hızlı gidiş
Anti-asiyaloglikoprotein reseptör (ASGPR)	Asiyaloglikoprotein reseptörü	Histolojik aktivite ile ilişkili
Anti-ds DNA	Histon, dsDNA	Steroid tedavisine yanıtızlık
Anti-kromatin	Kromatin	* ANA le ilişkili * Tedavi sonrasında relaps göstergesi * Yüksek IgG düzeyi
Perinükleer antinükleer nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA)	Periferel nükleer membran	Diğer testler negatif olduğunda tip-1 OİH tanısına yardımcı

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

2.1.8 Otoimmün Hepatit'in Tipleri

OİH sınıflaması otoantikör tiplerine göre yapılmaktadır^{2,16}. Tip 1 ve tip 2 OİH olmak üzere hastalığın iki tipi bulunmaktadır. Bu tiplerin genel özellikleri Tablo 2-2 de özetlenmiştir¹.

Tip 1 otoimmün hepatit: Tüm OİH lerin yaklaşık olarak %75'ini oluşturan bu grupta ANA veya ASMA'dan biri pozitif olarak bulunmaktadır^{27,30}. Ayrıca anti SLA; tip 1 ve tip 2 OİH hastaların %10-30 unda pozitif olarak görülebilmektedir⁷⁰. Hastalık her yaşta görülebilmesine rağmen, hastaların büyük çoğunluğu 40 yaş öncesinde tanı almakta ve yaklaşık olarak %75'ini kadınlar oluşturmaktadır. Tip 1 OİH olan hastalarda HLA DR3 pozitifliği, HLA DR4 pozitifliğine göre daha genç yaşta hastalığın başlanması ve kötü seyirle ilişkili olup, bu grup hastalarda tedavi sonrası nüks ve karaciğer transplantasyon ihtiyacı daha fazla olmaktadır³.

Tablo 2-2 OİH Tiplerinin Sınıflandırılması ve Genel Özellikleri

	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH
Otoantikörler	ANA ASMA Anti-actin antikör Anti SLA/LP (%25)	Anti LKM-1 Anti LC-1
Yaş	Tüm yaş gruplarında	Çocuklarda ve genç erişkinlerde
Cinsiyet(K:E)	3:1	10:1
Klinik	Değişken	Genellikle ağır
Histopatoloji	Hafif hastalıktan siroz'a kadar geniş spektrumda	Genellikle ilerlemiş, artmış inflamasyon ve siroz
Tedavi Başarısızlığı	Nadir	Yaygın
İlaç Kesilmesi Sonrası Nüks	Değişken	Yaygın
Uzun Süre Tedavi	İhtiyacı değişken	Yaklaşık %100

ANA:Anti Nüklear Antikörler Anti LC-1:Anti Lİver Sitozol Antikör-1, Anti LKM-1:Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikör-1, Anti-SLA/LP: Anti Soluble Liver Antijen / Liver Pankreas Antikoru, ASMA: Anti Smooth Muscle Antikör, OİH:Otoimmün Hepatit

Tip 2 otoimmün hepatit: Tip 2 OİH anti-LKM1 veya anti LC-1 varlığı ile ilişkilidir⁷¹. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülmekte olup, tip 1 OİH'den daha ciddi seyretmektedir⁷².

2.1.9 Klinik Bulguları

OİH genel olarak 40 yaşın altında ve kadınlarda görülen bir hastalıktır. Hastalık genel olarak heterojen bir seyir izler ve asemptomatik hastalıktan siroza kadar herhangi bir formda karşımıza çıkabilir^{16,73}. Hastaların yaklaşık %25 i tanı anında asemptomatik olup başka bir nedenle aminotransferaz yüksekliği saptanması üzerine tanı alırlar^{27,73}. Hastalar genellikle halsizlik, yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, kas ve eklem ağrısı gibi özgül olmayan semptomlarla başvurabileceği gibi, ateş, sarılık ishal gibi daha özgül şikayetlerle de başvurabilirler. Özellikle ileri yaşta tanı alan hastalarda siroz bulunabileceği için, bu hastalar asit ve varis kanaması gibi siroz komplikasyonlarına bağlı şikayetler ile başvurabilirler³¹. Fizik muayene genellikle normal olmakla beraber akut dönemdeki hastalarda minimal hepatomegali ve splenomegali bulurken, ileri evredeki hastalarda siroz ve portal hipertansiyonun tüm bulgularına rastlanabilmektedir^{74,75}.

2.1.10 Birlikte Görülebilen Ekstrahepatik Hastalıklar

OİH genellikle karaciğere sınırlı bir hastalık olmasına rağmen bazen diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilmektedir. Bu hastalıklar hem tip 1 hem de tip 2 OİH'ye eşlik edebilirler^{76,77}. Graves hastalığı, romatoid artrit ve ülseratif kolit Tip 1 OİH'ye eşlik eden en sık otoimmün hastalıklardır⁷⁸. Tip 2 OİH'ye ise en sık otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 diyabetes mellitus, ve vitiligo eşlik eder^{73,76}. Son dönemde IgG-4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize yeni bir OİH alt tipi yayınlanmış olup bu durum yüksek IgG düzeyi ve steroide iyi cevap ile ilişkili görünmektedir⁷⁹. OİH ile birlikte görülebilen otoimmün hastalıklar ve görülme sıklıkları Tablo 2-3 de sunulmuştur¹.

Tablo 2-3 OİH'ye Eşlik Edebilen Diğer Otoimmün Hastalıklar ve Görülme Sıklıkları

	Otoimmün Hepatitte görülme sıklığı (%)
Primer bilier siroz	4-14
Primer sklerozan kolanjit	2-8
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	2-8
Çölyak hastalığı	1-2
Romatoid artrit	2-5
Mikst konnektif doku hastalığı	2.5
Sjögren sendromu	1-4
Sistemik lupus eritematozus	1-2
Tiroidit	10-23
Diyabet	7-9
Psöriyazis	3
Glomerulonefrit	1
Multiple skleroz	1

2.1.11 Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar çalışmalarında esas olarak transaminaz yüksekliği görülür ancak enzim değerleri genellikle 500 ün altında saptanmaktadır. Kanda esas olarak IgG olmak üzere gammaglobulin düzeyleri artmıştır^{16,75,80}. Bunların yanı sıra OİH için ANA, ASMA, anti LKM-1 ve anti SLA gibi otoantikörlerin araştırılması gerekmektedir.

2.1.12 Histopatolojik Bulgular

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa, karaciğer biyopsisi tüm hastalara önerilmektedir. Biyopside OİH tanısı için patognomonik bir bulgu olmamasına rağmen, periportal alandaki hepatositlerin inflamasyonu ile karakterize olan *Piecemeal nekroz* veya diğer adıyla arayüz (interfaz) hepatiti OİH için tipik bir özellik olup hastaların yaklaşık %90'ında görülmektedir⁸¹⁻⁸³. Histolojik görünüm kronik hepatit şeklindedir. Hepatoselüler hasar ve hepatositlerde rozet formasyonu

sık görülmekte olup, oluşan iltihabi reaksiyon lenfosit ve plazmositlerden zengindir^{84, 85}.

2.1.13 Radyolojik Bulgular

Hastalığın tanısında kullanılacak spesifik bir radyolojik yöntem yoktur ancak kronik karaciğer hastalığı, siroz veya hepatoselüler karsinom gelişmesi halinde görüntüleme tanısal anlamda faydalı olabilmektedir.

2.1.14 OİH Tanısı ve Puanlama Sistemleri

OİH'nin heterojen yapıda bir hastalık olması ve hastalığın tanısı koyduracak spesifik bir laboratuvar veya patolojik bulgu olmaması tanısal anlamda zorluklara yol açmıştır. Bu nedenle hastalık tanısını kolaylaştırmak için Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu tarafından ilk olarak 1993 yılında bir puanlama sistemi geliştirilmiş olup daha sonra 1999 yılında gözden geçirilmiş (revize) kriterler geliştirilmiştir^{20,81}. Hastalığın klinik, biyokimyasal ve histolojik bulguları ile kortikosteroid tedavisine yanıtı kullanılarak bu kriterler belirlenmiştir. OİH için belirlenmiş olan gözden geçirilmiş kriterler Tablo 2-4 ve tablo 2-5 te sunulmuştur⁸¹.

Gözden geçirilmiş bu kriterler uzun süre kullanılmış olup OİH tanısı için sensitivitesi iyi olmakla beraber benzer oranda spesifiteye sahip olmamaları ve fazla sayıda parametre içermelerinden dolayı hastalık için daha spesifik ve daha az sayıda parametre içeren basitleştirilmiş kriterlerin kullanımı önerilmiştir⁸⁶. 2008 yılında oluşturulmuş olan ve daha az parametre içeren basitleştirilmiş kriterler Tablo 2-6 te sunulmuştur⁸². Yapılan geçerlilik çalışmalarında eşik değer ≥ 7 kabul edildiğinde, bu kriterlerin sensitivitesi $> \%80$ ve spesifitesi $> \%95$ olarak bulunmuştur^{87,88}.

Tablo 2-4 Otoimmün Hepatit Tansı İçin Kullanılan Gözden geçirilmiş Kriterler

	PUAN
Kadın Cinsiyet	+2
ALP/AST Oranı	
< 1.5	+2
1.5-3.0	0
> 3.0	-2
Serum IgG Düzeyi (Normal üst sınırının katı)	
> 2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
< 1.0	0
ANA, ASMA ya da LKM Pozitifliği	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
< 1:40	0
AMA Pozitifliği	-4
Viral Hepatit Belirteçleri	
Var	-3
Yok	+3
İlaç Öyküsü	
Var	-4
Yok	+1
Alkol Kullanımı	
< 25 g/gün	+2
> 60g/gün	-2
Karaciğer Histolojisi	
Arayüz hepatit	+3
Lenfoplazmosit infiltrasyonu	+1
Rozet formasyonu	+1
Yukarıdakilerin hiçbiri	-5
Biliyer değişiklikler	-3
Diğer atipik histolojik bulgular	-3
Ek Parametreler	
Diğer otoantikolar	+2
HLA DR3 ya da DR4	+1
Diğer otoimmün hastalıklar	+2
Tedavi Yanıtı	
Remisyon	+2
Remisyon sonrası relaps	+3

ALP:Alkalin Fosfataz, AMA: Anti Mitokondriyal Antikor, ANA:Anti Nüklear Antikor, Anti LKM-1:Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikor-1, ASMA: Anti Smooth Muscle Antikor, AST: Aspartat Aminotransferaz, IgG: İmmünglobulin G, HLA: Human Leukocyte Antigen

Tablo 2-5 Otoimmün Hepatit Tanısı İçin Gözden Geçirilmiş Kriterlere Göre Değerlendirme

Tedavi Öncesi :	
Kesin OİH	>15
Olası OİH	10-15
Tedavi Sonrası:	
Kesin OİH	>17
Olası OİH	12-17

OİH: Otoimmün Hepatit

Tablo 2-6 Otoimmün Hepatit Tanısı İçin Kullanılan Basitleştirilmiş Kriterler

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

***Otoantikör pozitifliğinden en yüksek 2 puan alınabilir**

ANA:Anti Nüklear Antikör, Anti LKM-1:Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikör-1, ASMA: Anti Smooth Muscle Antikör, OİH: Otoimmün hepatit, Anti SLA: Anti Soluble Liver Antijen

2.1.15 Varyant Sendromlar ve Ayırıcı Tanı

Varyant sendromlar: OİH ile primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) gibi diğer otoimmün karaciğer hastalıkları arasında ayırım yapmak için klinik, laboratuvar ve histolojik özelliklerinden faydalanılır⁸⁹. OİH hastalarında tanı anında veya takip sırasında bu hastalıklar görülebilmektedir⁹⁰. Bu durumlar varyant formlar ya da örtüşen sendromlar olarak adlandırılırlar ve hastaların yaklaşık olarak %2-20 sinde görülebilmektedirler⁹¹.

Akut hepatit: Akut hepatit durumlarında HAV, HBV, HCV, HDV, HEV başta olmak üzere CMV, EBV, Herpes virüsler gibi viral hepatit nedenleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Kronik hepatit C: HCV enfeksiyonu varlığında ANA, ASMA, LKM-1 gibi bazı antikorlar serumda saptanabilmektedir⁹². Bu durumlarda HCV viral yük bakılması ayırıcı tanıda faydalı olmaktadır.

Ayırıcı tanıda diğer hastalıklar: Yukarıda belirtilen hastalıkların yanı sıra diğer kronik viral hepatit nedenleri; Wilson hastalığı, Hemakromatozis, ilaca bağlı hepatit, alkolik hepatit ve non-alkolik steatohepatit ile birlikte, SLE hastalığının ayırıcı tanısında yer alan, akılda tutulması gereken diğer hastalıklardır.

2.1.16 OİH Tedavi Endikasyonları

Tedavide amaç karaciğere karşı oluşmuş olan inflamatuvar reaksiyonu engellemek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır. Bununla beraber OİH tanısı alan tüm hastaların tedavi edilmesi gerekmeyebilir⁹³. Minimal veya hiç semptomu olmayan, hafif orta derecede laboratuvar değişiklikleri ile hafif düzeyde periportal hepatiti olan bireyler için oluşturulmuş olan bir tedavi rehberi yoktur. Orta ve ağır OİH, genç , semptomatik ve sirozu olan bireylerin karaciğer histolojisinde hafif inflamasyon olsa bile mutlaka tedavi edilmelidirler¹. Hafif inflamasyonu olan yaşlı hastalar ya da inflamasyonun laboratuvar ve histolojik kanıtının olmadığı hastalarda tedavi endikasyonu yoktur¹.

Tablo 2-7 de OİH nin klinik, laboratuvar ve histolojik bulgularına göre tedavi endikasyonları özetlenmiştir ⁹⁴.

Tablo 2-7 Otoimmün Hepatit Tedavi Endikasyonları

	Kesin	Görece	Yok
Klinik	Ağır semptomlar, ilerleyici hastalık	Semptomlar (artralji, yorgunluk, sarılık, karın ağrısı)	Asemptomatik
Laboratuvar	AST normal üst sınırın > 10 katı veya AST normal üst sınırın > 5 katı + gamaglobun normal üst sınırın >2 katı	AST ve gamaglobin düzeyi kesin kriterlerden daha düşük	Normal veya normale yakın AST veya gamaglobin düzeyi
Histoloji	Köprüleşme ya da multiasiner nekroz veya aktif sirotik hastalık	Arayüz hepatit	İnaktif siroz ya da hafif portal hepatit

ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz

2.1.17 Standart Tedavi Rejimleri

OİH tedavisinde tek başına yüksek doz prednizon veya prednizon ve azatiyopürin kombinasyonu kullanılabilir⁹⁵. Bu iki tedavi etkinlik açısından birbirine eşit olup tek başına azatiyopürin tedavisinden üstündür². Tablo 2-8’de standart tedavi rejimleri, ilaç dozları ve uygulama şeması gösterilmiştir⁹⁴.

Tablo 2-8 Otoimmün Hepatitte Standart Tedavi Rejimleri ve Uygulama Şeması

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

2.1.18 Tedavi Yan Etkileri

Diyabet, psikoz, hipertansiyon, osteoporoz, katarakt, kilo alımı, dispeptik şikayetler ve akne gibi steroide bağlı yan etkiler hastaların %10-20 sinde görülmekte olup şikayetlerin şiddetine göre ilacın erken kesilmesine neden olabilmektedir. Bu gibi yan etkiler görülen ya da risk faktörü olan hastalarda kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir.

Hastaların yaklaşık olarak %25'inde azatiyopürine bağlı yan etkiler gelişebilir ancak, vakaların yaklaşık olarak %10'unda ilacın kesilmesi gerekir^{96,97}. Azatiyopürine bağlı yan etkiler sirozlu hastalarda daha sık görülmektedir⁹⁸. Hastaların yaklaşık olarak %5 inde bulantı, kusma, ateş, artralji, cilt döküntüsü, grip benzeri semptomlar görülebilmektedir⁹⁹. Daha nadir olarak pankreatit ve kolestatik hepatit görülebilmektedir. Azatiyopürinin en ciddi yan etkisi kemik iliği depresyonu olup özellikle tiopürin metiltransferaz (TPMT) enziminin eksikliğinde görülme riski artmaktadır¹⁰⁰. Azatiyopürine bağlı sayılan bu yan etkiler ilacın kesilmesi ile genellikle düzelmektedir.

2.1.19 Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Remisyon: 18 ve 36 aylık tedavi ile hastaların %65 ve 80 inde remisyon elde edilmektedir². Remisyon; semptomların kaybolması, aminotransferaz, bilirubin, gamma globin düzeylerinin normalleşmesi ve karaciğer histolojisinin normal veya hafif portal hepatit olması şeklinde tanımlanır². Ancak aminotransferaz seviyesinin

normale gelmesi, karaciğer histolojisinin de normal olacağı anlamına gelmemektedir¹⁰¹. Tedavi ile remisyona giren hastalarda 10 yıllık yaşam süresi %90 olup aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyondan farklılık göstermemektedir⁹⁴.

İnkomplet yanıt: Üç yıl tedaviye rağmen klinik, laboratuvar ya da histolojik olarak biraz düzelme olması veya hiç düzelme olmaması ile birlikte klinikte kötüleşme olmaması olarak tanımlanır ve bu durum hastaların yaklaşık olarak %13 ünde görülmektedir².

Tedaviye yanıtsızlık: Tedavi sırasında klinik, biyokimyasal veya histolojik kötüleşme olması olarak tanımlanır ve hastaların yaklaşık olarak %10 unda görülür². Tedavi yetersizliği sıklıkla siroz ile prezente olan, genç yaşta tanı alan, tedavi öncesi uzun süre semptomatik hastalığı ve HLA-B8 veya DR-3 pozitifliği olan hastalarda görülmektedir¹⁰². Bu hastalarda OİH tanısı yeniden gözden geçirilmeli ve tanıda şüphe olmaması halinde tedavide diğer immünespresif ajanlar denenmelidir¹.

Relaps: Tedavi kesildikten sonra hastalığın tekrar alevlenmesine relaps denir. Relaps; semptomların ortaya çıkması, serum aminotransferaz düzeylerinin normalden 3 kat daha fazla yükselmesi, gama globulin düzeyinin iki katından fazla yükselmesi veya histolojik incelemede en azından periportal hepatitin ortaya çıkması olarak tanımlanır². İlaç kesilmesinden sonraki 12 ay içerisinde %50-90 olasılıkla relaps görülebileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir¹⁰³.

2.1.20 Tedavinin Kesilmesi ve Yönetimi:

Başlangıç tedavisi en az iki yıl boyunca devam etmeli ve 12 ay boyunca transaminaz düzeyi normal olmalıdır. Tedavi sırasında en az iki yıl remisyonda kalan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmalıdır, histolojik iyileşme gösterildiği takdirde tedavi kesilebilir¹. Tedaviye yanıtız ya da yavaş yanıt veren hastalarda daha yüksek doz steroid ve 2 mg/kg/gün dozunda azatiyopürin ya da alternatif tedavi yöntemlerinden birinin kullanımı göz önüne alınmalıdır¹. Ancak yaşam boyu ilaçsız takibin hastaların ancak %15-20'sinde mümkün olduğu unutulmamalıdır².

Bunların yanında serolojik durumu negatif olan hastalara hepatit A ve hepatit B aşılması yapılmalıdır. Özellikle steroid yan etkileri konusunda dikkatli olunmalı, hastalar bilgilendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

2.1.21 Alternatif Tedaviler

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

Mikofenolat mofetil: Bu ilaç refrakter hasatlık veya azatiyopürin intoleransı olması halinde kullanılır^{104,105}. Önerilen dozu günde 2 defa 1 gr şeklindedir. Azatiyopürine tolerans gösteremeyen hastalarda mikofenolat mofetilin etkinliği azatiyopürin dirençli hastalardan daha fazladır¹⁰⁶.

Budesonide: İlaç ile ilgili olarak yapılmış olan az sayıda çalışmanın ışığında, sirotik olmayan hastalardaki etkinliğinin prednizon ile aynı olduğu ve bunun yanında yan etkilerinin ise daha az olduğu gösterilmiştir¹⁰⁷. Bunun nedeni ilacın oral olarak alındığı zaman karaciğerde %90 ilk geçiş etkisine uğramasıdır, ancak sirotik hastalarda gelişen şantlara bağlı olarak ilacın metabolizması değişebilmektedir¹⁰⁸.

Siklosporin: Bu ilaç kalsinörin inhibisyonu yaparak etkisini göstermektedir. Standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda siklosporin kullanımının fayda sağlayabileceği gösterilmiştir^{109,110}. Siklosporin kullanılırken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ilaca bağlı gelişebilecek hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, infeksiyon ve malignite riskinde artış gibi yan etkilerinin olmasıdır. Siklosporin kullanımına karar verilmesi halinde bu yan etkiler göz önüne alınarak zarar dengesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Takrolimus: Bu ilaç da siklosporin gibi kalsinörin inhibisyonu yaparak etki gösterir. Steroide dirençli olan bazı vakalarda kullanımının faydalı olduğu görülmüştür¹¹¹.

Diğer tedaviler: Bazı vaka raporlarında tedavide siklofosamid, metotreksat, infliximab ve rituximab verilebileceği bildirilmiştir¹¹²⁻¹¹⁵.

2.1.22 Karaciğer Nakli

OİH olan hastaların yaklaşık olarak %10-20 si karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duymaktadır¹. Transplantasyonun en sık nedeni akut karaciğer yetmezliği ikinci en sık nedeni ise dekompanse kronik karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinomdur. Nakilden sonraki 5 yıllık yaşam şansı %75 civarındadır^{116,117}. Allogreftlerde hastalığın rekürrensi nadir olup genellikle yetersiz immünsupresif

tedavi alan veya HLA DR3 uyumsuz yapılan nakillerde görülmektedir. Rekürens olması halinde immünsupresif tedavi gözden geçirilmeli gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır¹¹⁸.

2.1.23 Özel Durumlarda ve Popülasyonlarda Hastalık Yönetimi

Gebelik ve OİH: Yapılan eski çalışmalarda OİH olan hastalarda gebelik olması pematürite, düşük doğum ağırlığı ve fetal kayıp riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur¹¹⁹. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda uygun tedaviyi alan hastalarda gebelik sonuçlarının başarılı olabildiği gösterilmektedir¹²⁰. Gebelik sırasında tedavinin kesilmesi hastalık relapsına neden olabilmektedir^{120,121}. Tedavi rejimi olarak prednizolon ve azatiyopürin kullanılabilirliği önerilmektedir¹. Gebelikte azatiyopürin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir¹²². Eğer herhangi bir nedenle gebelik sırasında tedavi kesilirse, postpartum dönemde hastalığın alevlenme riski artacağından gebelik sonlanır sonlanmaz tedaviye hemen başlanmalıdır¹.

OİH ile birlikte HCV enfeksiyonu olması: İnterferon kullanılan rejimlerle birlikte OİH alevlenme riski artacağından öncelikle OİH'nin tedavisi yapılmalıdır¹²³.

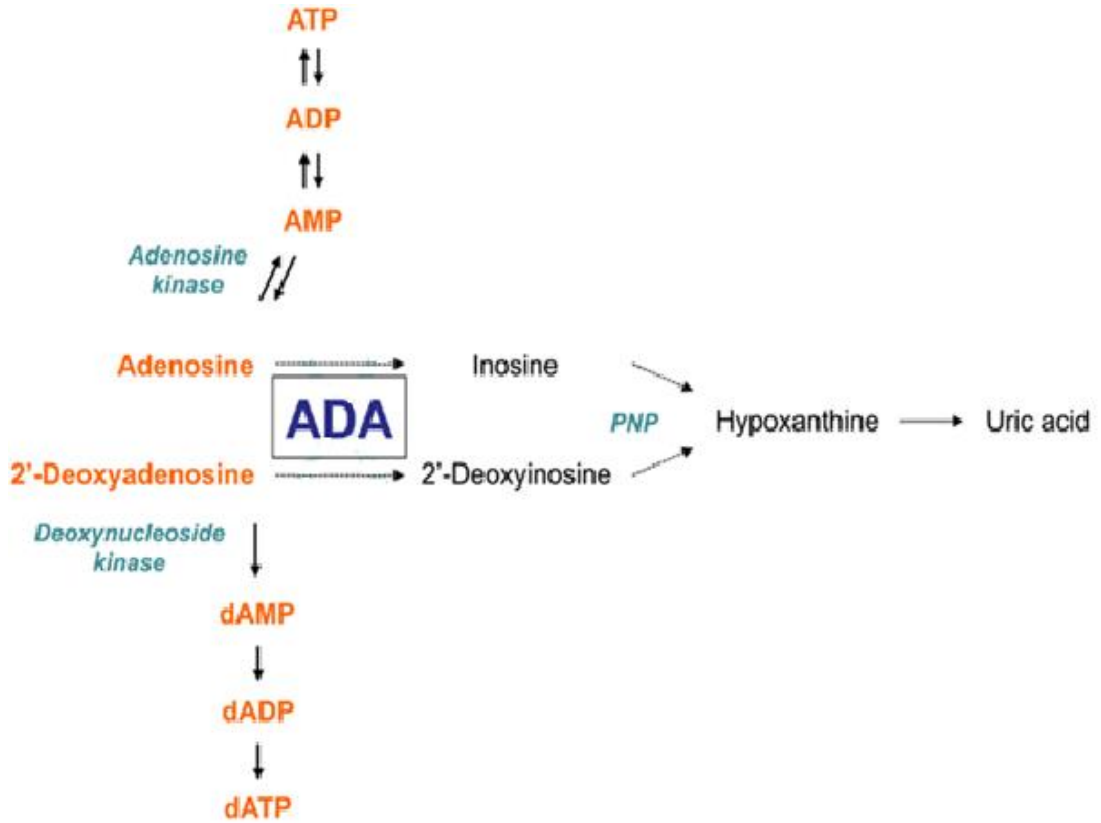
Akut karaciğer yetmezliği ve fulminant hepatiti olan hastalar: Bu hastalar karaciğer tranplantasyonuna ihtiyaç duyabileceği için nakil yapılabilen bir merkezde takip edilmelidirler. Bu durumlarda steroid kullanımı fayda sağlamakla beraber septik komplikasyonlara yol açabileceği de unutulmamalı ve hastaya göre karar verilmelidir¹²⁴⁻¹²⁶.

Siroz: OİH'li hastalarda siroz yaygın olarak görülebilmekte ve bazı hastaların tranplantasyon ihtiyacı olabilmektedir¹²⁷. Sirozu olup inaktif hastalığı olan hastalara tedavi önerilmemektedir. Ancak aktif hastalığı olan hastalara sirozun dekompanse olup olmadığına bakılmaksızın tedavi verilmelidir. Tedavi edilen hastalarda 10 yıllık yaşam şansı % 90'ın üzerindedir¹²⁸. Bunun yanında tedavi ile birlikte fibrozis derecesinin de gerileyebileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır¹²⁹.

2.2 ADENOZİN DEAMİNAZ (ADA)

2.2.1 ADA Enzimi ve Genel Özellikleri

ADA, pürin nükleotid katabolizmasında rol oynayan, adenozin ve deoksiadenozinin geri dönüşümsüz olarak inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. ADA'nın rol aldığı enzimatik tepkime şekil-1 de gösterilmektedir¹³⁰. Bu reaksiyon adenzinin hücre içi konsantrasyonunun kontrol edilmesi için çok önemlidir ve geri dönüşümsüz olduğu için adenzinin yıkılmasında kontrol basamağını oluşturmaktadır.



Şekil 1 ADA Enziminin Metabolizması

ADA'nın esas fizyolojik rolü lenf nodları, dalak ve timus gibi lenfoid dokuların farklılaşması ve olgunlaşması ile ilgilidir¹³¹. Bu enzim lenfositlerin olgunlaşma ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda ADA aktivitesinin lenfositler ve makrofajlarda en yüksek düzeyde olduğu

saptanmıştır¹³². T lenfositlerde B lenfositlere göre, T4 lenfositlerde de T8 lenfositlere göre daha fazla ADA aktivitesi vardır¹³². ADA aktivitesi T lenfositlerin antijenik uyarıya yanıt vermesi sırasında artmaktadır ve T lenfosit aktivasyonu ile hücrel immünitinin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir¹³¹.

ADA enziminin ADA-1 ve ADA-2 olmak üzere iki farklı tipi bulunmaktadır. ADA-1 en fazla eritrositlerde olmak üzere, böbrek dışı tüm vücut hücrelerinde bulunur; ADA-2 ise sadece monosit ve makrofajlarda bulunmaktadır¹³³. Artmış ADA aktivitesinin izlendiği tüm durumlarda dominant olan form ADA-2 dir. Normal serumda ADA-1 bulunmaz sadece proteine bağlı formu olan ADA1+CP ve ADA-2 bulunur. Bunun nedeni ADA-2 nin monositlerden aktif salınması veya ADA-2 nin yarı ömrünün daha uzun olması olarak açıklanabilmektedir¹³². ADA düzeyi, lenfositlerin ve makrofajların çoğalma cevabı sürecinde artmaktadır, yine bu nedenle ADA enzim eksikliğinde ağır kombine immün yetmezlik denilen ve genellikle çocukluk çağında tanı konan bir immün yetmezlik tablosu ortaya çıkabilmektedir¹³⁰.

2.2.2 ADA Eksikliği

ADA eksikliği ağır kombine immün yetmezliğin ikinci sıklıkla görülen formudur ve Avrupa'daki insidansı 1:375.000 – 1:660.000 canlı doğum olarak tahmin edilmektedir¹³⁰. Bu hastalık otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır¹³⁴. Hastalığın patogeneğinde, ADA enziminin eksikliğine bağlı adenozin ve deoksiadenozinin hücre içinde birikmesi ve bunların hücre için toksik etki yaratması yer almaktadır¹³⁵.

ADA eksikliği lenfopeni, ağır derecede bozulmuş hücrel ve humoral immünite, gelişme geriliği ve ölümcül ciddi infeksiyonlar ile seyretmektedir¹³⁶. Özellikle timik hipoplazi ile T lenfosit, B lenfosit ve NK hücrelerinde azalma görülmektedir¹³⁷. Ayrıca hastalığın seyri sırasında ciddi düzeyde hipogamaglobunemi görülmektedir¹³⁸.

2.2.3 ADA Enziminin Klinik Önemi

İmmün sistemin normal fonksiyonunu yerine getirebilmesi için yeterli miktarda ADA enzimi bulunmalıdır¹³⁹. ADA düzeyinin T lenfositlerin proliferasyonu ve aktivasyonunun önemli rol oynadığı tüberküloz gibi hastalıklarda artmış olduğu

görülmüştür⁹. Bu nedenle ADA T hücre aktivasyonunun non spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, adenzinin anti inflamatuvar bir molekül olduğu ve immunsupresif bir ajan gibi işlev gördüğü gösterilmiştir¹⁴⁰. Bu nedenle ADA aktivitesi arttığı zaman, adenzin miktarı azalacak ve buna bağlı olarak anti-inflamatuvar etkinlik de azalmış olacaktır.

ADA nın bir hücrel immünite belirteci olabileceği hipotezi ile yapılan bazı çalışmalarda; romatoid artrit¹⁰, still hastalığı¹², sistemik lupus eritematozus^{13,141}, crohn hastalığı¹⁴² ve ülseratif kolit¹⁴³ gibi inflamatuvar hastalıklarda, hastalık aktivasyonu ile ADA düzeyi arasında ilişki bulunmuştur.

Bu hastalıkların yanında viral hepatitlerde de ADA düzeyinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Viral hepatitlerde viremi ile beraber T hücre cevabının oluştuğu gösterilmiştir¹⁴⁴. Yapılan çalışmalarda; ADA düzeyinin viral hepatitlerde yüksek saptandığı ve hastalığın seyri sırasında karaciğerin durumunu değerlendirmede ve takipte önemli bir parametre olabileceği gösterilmiştir^{14,15}.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma, 2010- 2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına başvurmuş ve OİH tanısı alan hastaların, tanı anında alınıp saklanan kan örneklerinin geriye dönük değerlendirilmesiyle gerçekleştirildi. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih:23.07.2014, Sayı:16969557-865, Karar No: GO 14/381-21).

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. İleri düzeyde karaciğer yetmezlik bulguları olan hastalar.
2. PBS ve PSK tanısı olan hastalar.
3. Beraberinde ağır düzeyde kardiyopulmoner veya renal yetmezliği olan hastalar.
4. Beraberinde HBV, HCV veya HIV enfeksiyonu olan hastalar.
5. Ağır alkol kullanımı olan hastalar.
6. Beraberinde hemokromatozis, wilson hastalığı veya α 1-antitripsin eksikliği tanısı olan hastalar.
7. İmmün yetmezlik sendromu bulunan hastalar.
8. Hepatik ya da ekstrahepatik herhangi bir malignite öyküsü olan hastalar.
9. Malabsorpsiyonu olan hastalar.
10. ADA düzeyini etkileyebilecek tüberküloz, brucella gibi enfeksiyöz hastalığı olan hastalar.
11. Romatolojik hastalığı olan hastalar.
12. İnflamatuar bağırsak hastalığı veya çölyak hastalığı tanısı olan hastalar.

Kontrol grubundaki hastalar ise yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu olan, karaciğer hastalığı belirtisi olmayan ve kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Hastaların klinik ve demografik karakteristik özellikleri tanı anında kayıt edildi. OİH tanısı, uluslararası OİH çalışma grubunun önerdiği basitleştirilmiş kriterlere göre konuldu⁸², (Tablo 2-6) ve hastalara yine aynı çalışma grubunun önerdiği şekilde standart tedavi protokolü izlenerek yalnızca prednizon (30-60

mg/gün) veya prednizon ve azatiyopürin (50-100 mg/gün) ile kombine tedavi verildi. Remisyon ve relaps uluslararası kılavuzlara göre tanımlandı.

3.2 Laboratuvar Değerlendirme

Bütün hastalarda; tam kan sayımı, ALT, AST, ALP, albumin, bilirubin ve INR değerleri dahil olacak şekilde rutin laboratuvar değerlendirme yapıldı. Hastalığın tanısı için gerekli olan viral belirteçler ve serum IgG düzeyleri hastanemizde var olan ELİZA kitleriyle çalışıldı. Hastalığın tiplendirmesinde kullanılan serolojik belirteçler olan ANA, AMA, ASMA ve anti-LKM Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı referanslarına göre değerlendirildi. Otoantikörlerin değerlendirilmesinde indirekt immüfloresan titresi 1/40 ve üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

ADA aktivitesi ölçümü için, bir gecelik açlık sonrası periferal venden alınan kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüpünde 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Çalışılana kadar serum numuneleri 2-8 derecede buzdolabında saklandı. Ölçüm için fotometrik yöntem ile Cobas Mira cihazı ve İtalyan marka BenSRL kitler kullanıldı. ADA serum değerleri için üretici firmanın önerdiği 5 - 20 U/L değer aralıkları kullanıldı.

3.3 Histopatolojik Değerlendirme

Karaciğer biyopsileri hastanemiz patoloji bölümü patologları tarafından değerlendirildi. Fibrozis skorlaması METAVİR'e göre beş (0-4 arasında) derece üzerinden, F0 = fibrozis yok, F1 = septa içermeyen portal fibrozis, F2 = birkaç septa, F3 = siroz olmadan çok sayıda septa, F4 = siroz olacak şekilde değerlendirildi¹⁴⁵. F1-2 olanlar erken evre fibrozis, F3-4 olanlar ise ileri evre fibrozis olarak tanımlandı. Lenfositik piecemeal nekroz varlığına göre inflamasyon derecesi; hafif (1-2 portal alan etrafında nekroz olması), orta (portal alanların yarısının periferinde nekroz olması) ve ileri (hemen hemen tüm portal alanların çevrelerinin yarısından fazlasını kaplayan nekroz olması) şeklinde üç grup olarak tanımlandı.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) kullanılarak verildi. Yaş ve ADA düzeyinin normal dağılım gösterdiği belirlendiğinden bu parametreler hasta ve kontrol grupları arasında ve arayüz hepatit grupları (hafif, orta, ağır) arasında Student T Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta grupta yaş ve ADA değerlerinin arayüz hepatit (hafif, orta, ağır) grupları arasında tek yönlü ANOVA kullanılarak karşılaştırıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda, ikişerli post hoc karşılaştırmalar Tukey testi kullanılarak yapıldı. ALT, AST, ALP, albumin, total bilirubin, IgG, INR ve trombosit sayısının normal dağılım göstermediği belirlendiğinden bu parametreler ve ordinal arayüz hepatit değişkeni gruplar arasında *Mann-Whitney U* testi kullanılarak karşılaştırıldı. ANA, ASMA ve LKM pozitif görülme sıklıkları ve cinsiyet, arayüz hepatit derecesine göre çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmalarda P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Arayüz hepatit derecesi ile ADA düzeyi arasında korelasyon varlığının değerlendirilmesi için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar *Spearman Testi* ile hesaplandı. Serum ADA düzeyinin karaciğerdeki inflamasyonunu öngörmeye tanısız karar verdirici özellikleri *Receiver Operating Characteristics (ROC)* eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Spearman korelasyon analizi ve ROC analizinde eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde, Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testlerin tanısız değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 52 OİH ve 28 kontrol grubu olmak üzere toplamda 80 tane hasta alındı. Çalışmaya alınan 52 OİH hastasının (37 kadın, 15 erkek) yaş ortalaması $40,1 \pm 12,8$ olup, genel özellikleri Tablo 4-1 de özetlenmiştir. Hastaların 9'unda (% 17,3) hafif arayüz hepatit, 18'inde (% 34,6) orta arayüz hepatit ve 25'inde (% 48,1) ağır inerfaz hepatit tespit edilmiş olup histopatolojik özellikleri Tablo 4-2'de özetlenmiştir.

Tablo 4-1 Çalışmaya Katılan OİH Hastalarının Genel Özellikleri

	n=52
Yaş	40,1 \pm 12,8
Cinsiyet(K/E) n,(%)	37(71,2) / 15(28,8)
ALT*	7,0 (IQR=9,3)
AST*	6,2 (IQR=9,1)
ALP*	1,3 (IQR=1,7)
Total Bilirubin*	0,9 (IQR=1,6)
Albumin (gr/dl)	3,8 (IQR=0,8)
IgG düzeyi (gr/dl)	2035 (IQR=840)
Trombosit Sayısı (x 10³/mm³)	219,0 (IQR=66,8)
INR	1,1 (IQR=0,2)
ANA, n (%)	38 (73,1)
ASMA, n (%)	20 (38,5)
Anti LKM-1, n (%)	1 (2)

ALP: Alkalen Fosfataz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ANA:Anti Nükleer Antikor, Anti LKM-1:Anti Liver Kidney Mikrozomal Antikor-1, ASMA: Anti Smooth Muscle Antikor, AST: Aspartat Aminotransferaz, IgG:Immunglobulin G, INR: International Normalized Ratio, IQR: Inter Quartile Range

Tablo 4-2 Çalışmaya Katılan OİH Hastalardan Alınan Karaciğer Biyopsilerinin Histopatolojik Özellikleri

	n=52 (%)
Arayüz Hepatit	
Hafif	9 (17,3)
Orta	18 (34,6)
Şiddetli	25 (48,1)
Fibrozis Skoru	
0	6 (11,5)
1	9 (17,3)
2	11 (21,2)
3	16 (30,8)
4	10 (19,2)

4.1 Otoimmün Hepatit ve Sağlıklı Kontrollerde ADA düzeyi

Tablo 4-3 de OİH hastalarının ve sağlıklı kontrollerin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. OİH hastaları ve sağlıklı kontroller arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında herhangi bir fark görülmedi. OİH grubunda ortalama ADA düzeyleri ($25,4 \pm 9,6$ U/L) olup, kontrol grubu ($12,8 \pm 2,2$ U/L) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,001$). ADA düzeyi OİH hastalarının 33'ünde (% 63,5) 20 U/L'den büyük iken, sağlıklı kontrollerin hiçbirinde 20 U/L'den büyük saptanmadı ($p < 0,001$).

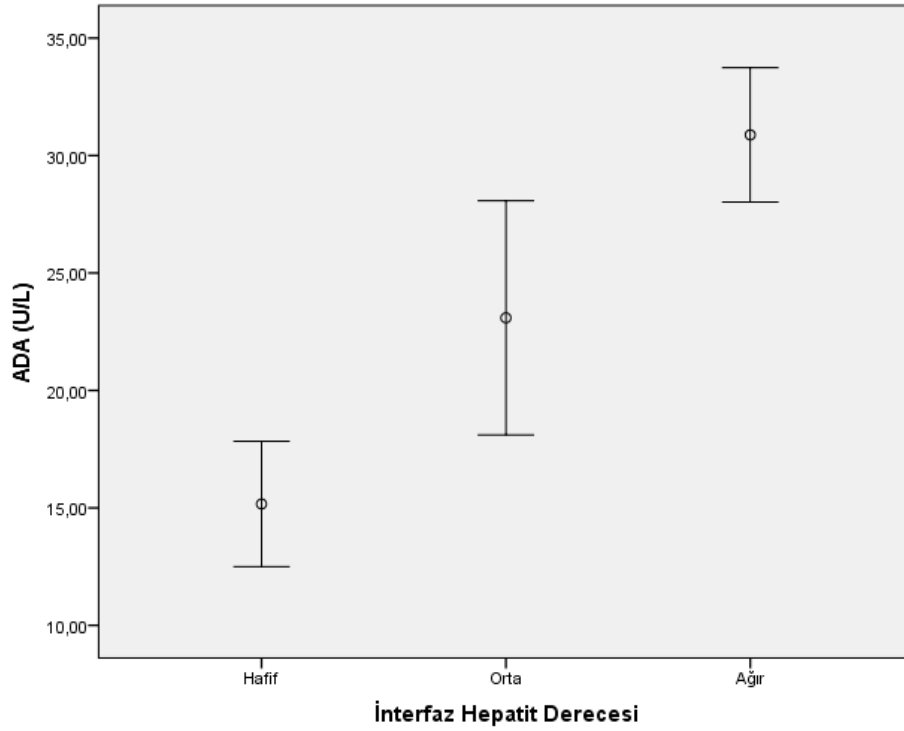
Tablo 4-3 Çalışmaya Katılan OİH Hastalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırılması

	OİH hastaları (n=52)	Sağlıklı kontrol (n=28)	p
Yaş (ortalama)	40,1 ± 12,8	45,1 ± 10,7	0,080
Cinsiyet (K/E) (%)	37(71,2) / 15(28,8)	24(85,7) / 4(14,3)	0,144
ADA düzeyi (U/L)	25,4 ± 9,6	12,8 ± 2,2	< 0,001

ADA:Adenozin Deaminaz, OİH: Otoimmün Hepatit

4.2 Adenozin Deaminaz Enzimi ve Karaciğer İnflamatuvar Aktivite Derecesi ile İlişkisi

Serum ADA düzeyi ve inflamasyon derecesi arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi. Arayüz hepatit'in her bir derecesi için ADA düzeyinde artış saptandı. Şekil-2'de farklı arayüz hepatit evrelerindeki ADA düzeyleri gösterilmektedir. Hafif arayüz hepatit olan hastalarda ortalama ADA düzeyi $15,2 \pm 3,5$; orta arayüz hepatit olan hastalarda ortalama ADA düzeyi $23,1 \pm 10,0$ ve ağır arayüz hepatit olan hastalarda ortalama ADA düzeyi $30,9 \pm 7,0$ olarak saptandı. Bu üç grup arasında ADA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). Tablo 4-4 de ADA düzeylerinin arayüz hepatit derecelerine göre ADA düzeyleri gösterilmektedir. Arayüz hepatitin farklı dereceleri arasında; hafif ve orta ($p=0,014$), orta ve ağır ($p < 0,001$); yapılan karşılaştırmalarda ADA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Arayüz hepatit derecesi ve ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ve çok iyi derecede korelasyon saptandı ($r = 0,71$, $p < 0,001$). [Şekil-3]



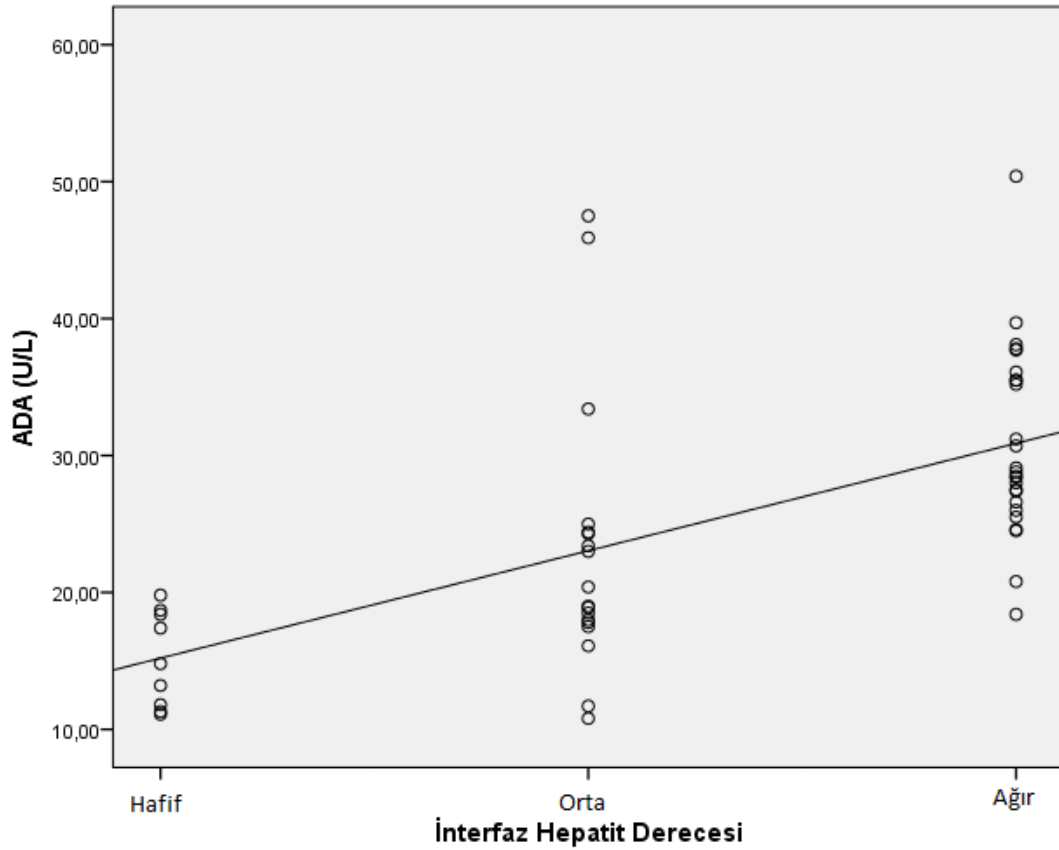
Şekil 2 OİH Hastalarında Arayüz (İnterfaz) Hepatit Derecesi ve ADA Düzeyi

Tablo 4-4 Çalışmaya Katılan OİH Hastalarının Arayüz (İnterfaz) Hepatit Derecesine Göre Değerlendirilmesi

	Hafif Arayüz Hepatit (n=9)	Orta Arayüz Hepatit (n=18)	Ağır Arayüz Hepatit (n=25)	p
Yaş (ortalama)	39,3 ± 14,5	41,1 ± 11,0	39,7 ± 13,9	0,927
Cinsiyet (K/E)	6/3	12/6	19/6	0,759
ALT*	3,9 (IQR=1,6)	7,3 (IQR=11,3)	10,9 (IQR=12)	0,032
Albumin (gr/dl)	4,5 (IQR=0,6)	4,0 (IQR=0,7)	3,9 (IQR=1,1)	0,025
IgG düzeyi (gr/dl)	1810 (IQR=745)	1955 (IQR=570)	2390 (IQR=1205)	0,029
INR	1,0 (IQR=0,2)	1,1 (IQR=0,2)	1,2 (IQR=0,5)	0,006
ADA (U/L)	15,2 ± 3,5	23,1 ± 10,0	30,9 ± 7,0	< 0,001
ADA >20U/L n(%)	0	9 (50)	24 (96)	< 0,001

* **Normalin Üst Sınırı**

ADA: Adenozin Deaminaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, INR: International Normalized Ratio, , IQR: Inter Quartile Range



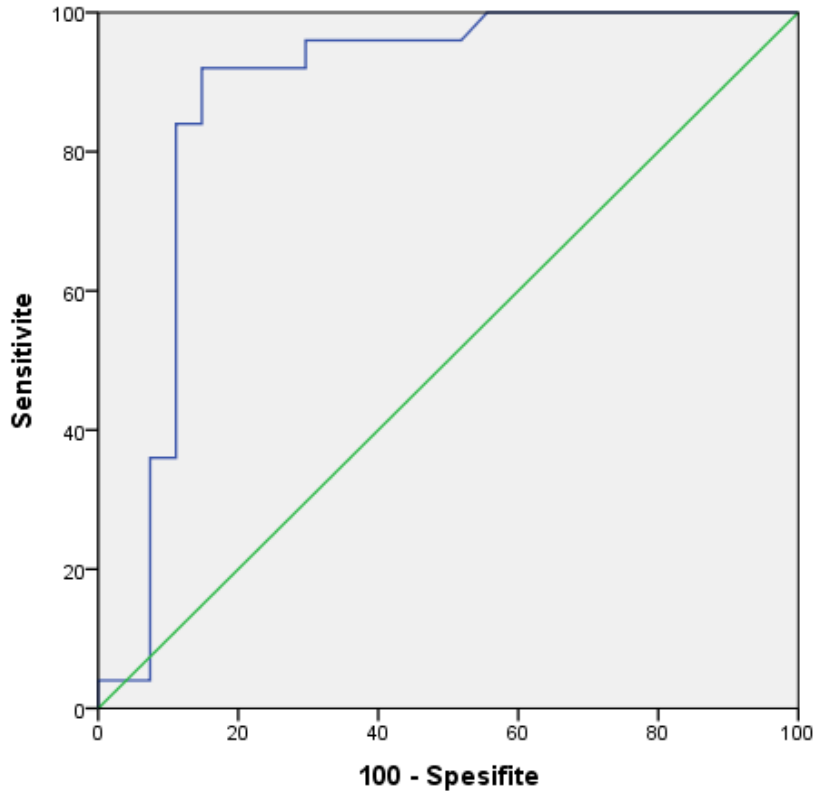
Şekil 3 ADA Düzeyi ile Arayüz (İnterfaz) Hepatit Derecesi Arasındaki Korelasyonu Gösteren Spearman Analizi

ADA'nın ağır derecede arayüz hepatit varlığını predikte edebiliyor olup olmadığı, ADA sınır değeri 24,6 ve 25,3 olarak belirlendiği zaman oluşan sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif predikif değerler Tablo 4-5 te gösterilmektedir. Ağır arayüz hepatit derecesini öngörmeye ADA sınır değeri belirleyebilmek için yapılan ROC analizinde *Area Under Curve (AUC)* 0,88 (% 95 Güven Aralığı 0,77 – 0,99) olarak saptanmıştır. ROC analizinde ADA sınır değeri 24,55 U/L olarak seçildiğinde sensitivite % 88, spesifite % 85,2, negatif prediktif değer (NPD) % 84,6, pozitif prediktif değer (PPD) % 88,5 olarak hesaplanmaktadır. ADA sınır değeri 25,25 U/L olarak seçildiğinde ise sensitivite % 84, spesifite % 88,9, NPD % 87,5, PPD % 85,7 olarak saptanmaktadır (Şekil-4).

Tablo 4-5 ROC Analizinde Önerilen Sınır Değerler ve Ağır Arayüz Hepatiti Öngörme Güçleri

	Sınır Değer (U/L)	
	24,55	25,25
AUC	0,88	0,88
SH	0,06	0,06
%95 GA	0,77-0,99	0,77-0,99
Sensitivite	88	84
Spesifite	85,2	88,9
PPD	88,5	85,7
NPD	84,6	87,5
p	< 0,001	< 0,001

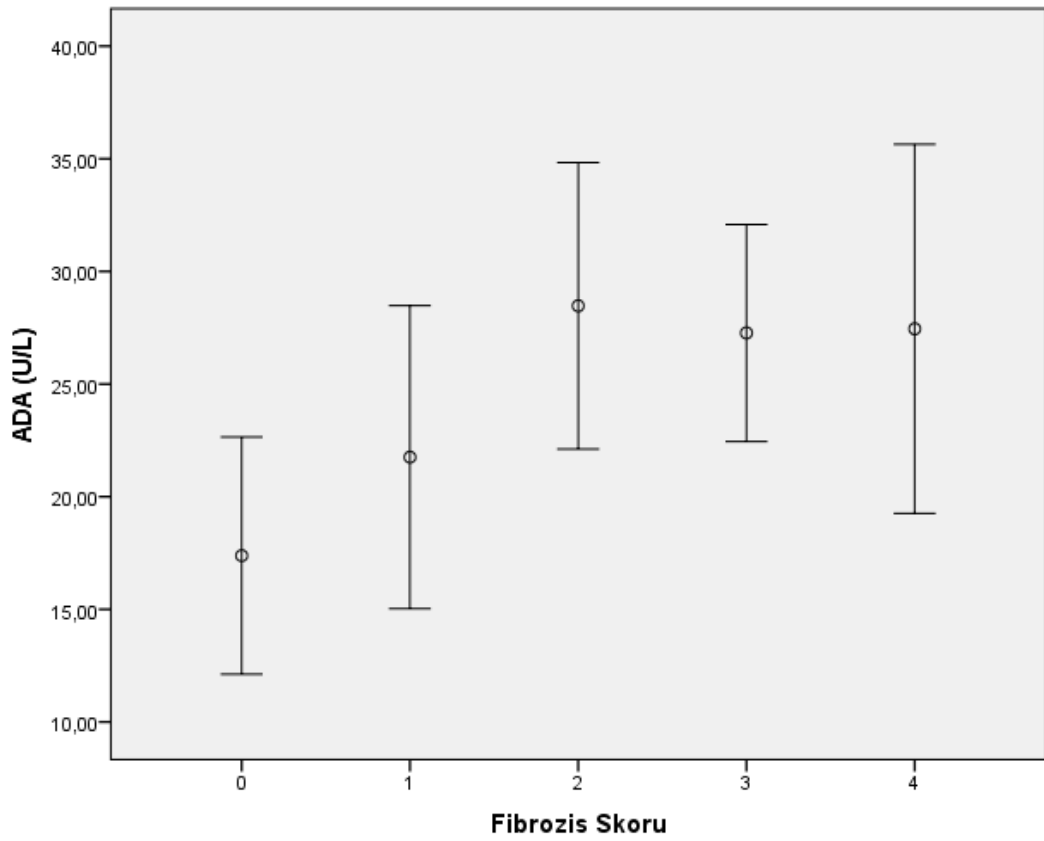
AUC:Area Under Curve (Eğri altındaki alan), GA:Güven Aralığı, NPD:Negatif Prediktif Değer, PPD:Pozitif Prediktif Değer, SH:Standart Hata



Şekil 4 Ağır Arayüz Hepatit Derecesini Öngörmede Adenozin Deaminaz Enzimi ROC Eğrisi

4.3 Adenozin Deaminaz Enzimi ve Karaciğer Fibrozis Derecesi ile İlişkisi

Ortalama ADA düzeyi fibrozis skoru 0 olan hastalarda (F0) $17,4 \pm 5$ U/L, F1 olan hastalarda $21,8 \pm 8,7$ U/L, F2 olan hastalarda $28,5 \pm 9,5$ U/L, F3 olan hastalarda $27,3 \pm 9$ U/L, F4 olan hastalarda $25,5 \pm 9,6$ U/L olarak saptandı. Bu gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, ADA düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p = 0,102$). [Şekil-5]



Şekil 5 OİH Hastalarında Fibrozis Skoru ve ADA Düzeyi

5. TARTIŞMA

Otoimmün hepatit nadir görülen bir hastalıktır. Yakın tarihte Danimarka'da yapılan bir prevalans çalışmasında, hastalığın insidansı 1,7/100.000 ve 10 yıllık mortalitesi ise % 26,4 olarak bulunmuştur²⁸. Bu hastalık; karaciğerde nekroinflamatuvar değişiklikler ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹⁶. Hastalığın patogenezinde önemli olduğu düşünülen mekanizmalardan birisi, immün düzenleyici süreçlerde meydana gelen bir bozukluktur. Daha önce yapılan çalışmalarda düzenleyici T hücre (Treg) sayısı veya fonksiyonlarında bozukluk olması ya da defektif T hücre aktivasyonunun olmasıyla birlikte, sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonunun arttığı ve bu durumun OİH gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁵⁷⁻⁵⁹. Bu bulgular doğrultusunda; hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, hastalığın progresyon takibi daha iyi olacağı ve buna bağlı morbidite ve mortalitesinin azalacağı öngörülebilir.

OİH'de ve diğer kronik hepatit yapan hastalıklarda, kronik karaciğer hasarının derecesini belirlemek için altın standart olarak kabul edilen yöntem karaciğer biyopsisidir^{1,146}. Ancak invaziv bir yöntem olan karaciğer iğne biyopsisi işlemi ile biyopsi yerinde ağrı, kanama, enfeksiyon, hipotansiyon, intraperitoneal kanama, hemobilia, safra plevriti, safra peritoniti, pnömotoraks, hemotoraks, subkutan amfizem ve nadir de olsa ölüm (1:10.000 – 1:12.000) gibi komplikasyonlar görülebilmektedir^{147,148}. Fibrotest, Actitest, Forns, APRI (*AST to Platelet Ratio Index*), elastografi gibi testlerle karaciğer fibrozisi ve inflamasyonun derecesini non-invaziv olarak göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Beş biyokimyasal test (alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein A1, total bilirubin, GGT) kullanılarak hesaplama yapılıyorsa bu teste Fibrotest, bunlara ALT eklenerek hesaplama yapılıyorsa bu teste Actitest adı verilir^{149,150}. Viral hepatitlerle ilgili yapılan çalışmalarda fibrotest ve elastografinin karaciğerde fibrozis derecesini saptamada iyi bir belirteç olabileceği gösterilmiştir¹⁵¹. Yakın dönemde kronik hepatit C ile yapılan bir çalışmada Fibrotest ile fibrozis, Actitest ile de inflamatuvar aktivite derecesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir¹⁵².

Biz bu çalışmada; non invaziv bir parametre olarak kullanılabilir serum Adenozin deaminaz (ADA) düzeyi ile karaciğer histolojisi arasında bir ilişki olup olmadığı ve ADA düzeyinin tanıdaki yerini araştırmayı amaçladık.

ADA, pürin metabolizmasına katılan, lenfositlerin ve makrofajların çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli rol oynayan bir enzimdir¹⁵³. ADA aktivitesinin lenfositler ve makrofajlarda en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. T lenfositlerde B lenfositlere göre, T4 lenfositlerde de T8 lenfositlere göre daha fazla ADA aktivitesi vardır¹³². Adenozin, sitokin sentezini ve nötrofil fonksiyonlarını baskılamak sureti ile inflamasyonu inhibe ederek immun-modülatör bir rol oynamaktadır⁷. ADA, adenozini parçalayarak inflamasyonu arttırıcı bir etki göstermektedir. ADA aktivitesi T lenfositlerin antijenik uyarıya yanıt vermesi sırasında artmaktadır. Bu nedenle bu enzim, T lenfosit aktivasyonu ile hücrel immüitenin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir¹³¹. ADA düzeyi T lenfositlerin önemli rol oynadığı tüberküloz gibi infeksiyöz hastalıklarda artmıştır⁹.

ADA'nın, hücrel immüite ve T hücre fonksiyonlarının bir belirteci olduğunun anlaşılmasından sonra; RA, Juvenil İdyopatik Artrit (JIA), SLE ve Still Hastalığı gibi romatolojik hastalıklarda, Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında hastalık aktivasyon belirteci olarak kullanılabilirliğine ilişkin çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bunun yanı sıra, yine T hücre aktivasyonunun önemli olduğu viral hepatitlerde de karaciğerdeki inflamasyonunun derecesi ile korele olabileceği düşünülerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Bu bilgiler ışığında OİH hastalığı ile ilgili literatür incelendiği zaman, bu hastalıkta karaciğer histolojisi ile ADA düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini gösteren herhangi bir çalışmanın olmadığı ve bizim bu çalışmamızın bu alanda yapılmış ilk çalışma olduğu görülmektedir.

2003 yılında Sari ve arkadaşlarının¹⁰ 37 romatoid artrit hastasında yapmış olduğu çalışmada serum ADA düzeyinin, hastalık aktivasyonu ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda yüksek serum ADA düzeyinin yüksek hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Zamani ve arkadaşlarının¹⁵⁴ 70 RA hastasında yaptığı çalışmada yüksek ADA düzeyi ile aktif hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak 2014 yılında Türkiye'den yayınlanmış olan ve 110 RA hastasının dahil edildiği Demir ve arkadaşlarının¹⁵⁵ yapmış olduğu çalışmada, ADA düzeyi RA hastalarında kontrol grubuna göre daha

yüksek bulunmuş olmasında rağmen, yüksek ADA düzeyinin hiçbir klinik ve laboratuvar RA aktivite göstergesiyle ilişkisi saptanmamıştır.

Romatolojik hastalıklardan olan; juvenil idyopatik artrit¹⁵⁶, erişkin başlangıçlı still hastalığı¹² ve sistemik lupus eritematozus¹³ hastalarıyla yapılan farklı çalışmalarda da yüksek ADA düzeyi hastalık aktivasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur.

Gastroenteroloji hastalarının önemli bir bölümünü oluşturan inflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) da ADA düzeyi ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. 2012 yılında, Beyazit ve arkadaşlarının¹⁴³ yapmış olduğu çalışmada, 43 tane ülseratif kolit hastası incelenmiş ve aktif hastalığı olanların remisyondaki hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ADA düzeyine sahip oldukları görülmüştür. Maor ve arkadaşlarının¹⁴² 2011 'de crohn hastalarında yapmış oldukları çalışmada, aktif hastalıkla yüksek ADA düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak Sajjadi ve arkadaşlarının 2015 yılında 30 crohn hastası ile yaptıkları çalışmada¹⁵⁷, hastalık aktivasyonu ile ADA düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmalardaki farkın nereden kaynaklandığı incelendiğinde, hastaların genel özelliklerinde (yaş, cinsiyet, uygulanan tedavi gibi) tam bir homojenlik sağlanamamış olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise inflamasyon derecesi ağır, orta ve hafif olan gruplarının yaş, cinsiyet ve diğer karakteristik özellikler açısından aralarında fark olmadığı görülmektedir. Bunun yanı sıra, gerek RA da gerekse İBH da hastalık aktivasyonu çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile belirlenmektedir. Bizim hasta grubumuzda inflamasyon derecesi biyopsi ile histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda ağır inflamasyonu olan hastaları daha güvenilir olarak ayırabilmemizi ve gruplar arasında daha doğru bir karşılaştırma yapabilmemizi sağlamıştır.

Viral hepatitlerle meydana gelen inflamasyonda T hücrelerinin önemi bilinmektedir. Viral hepatitlerdeki inflamasyon ile serum ADA düzeyi arasında ilişki olabileceği hipotezi ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 2006 da Vasudha ve arkadaşları¹⁵⁸ viral hepatitli hastalarda ADA aktivitesinin yaş gruplarına göre değişip değişmediğini araştırmışlardır. Yaş grupları arasında ADA düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen her yaş grubunda ADA düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kaya ve arkadaşlarının¹⁴ 2007'de yapmış oldukları çalışmada 73 tane hepatit B ve 71 tane hepatit C hastası

incelenmiştir. Serum ADA ve serum transaminaz düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan birincisi hasta sayısıdır. Kontrol grubuyla karşılaştırmak için hasta sayısı yeterlidir ancak alt grup analizi yapılmak istendiğinde, hastalar arayüz hepatit derecesine göre gruplandırıldığında hasta sayıları belirgin olarak azalmaktadır. İkincisi ise takipte kontrol ADA düzeyinin bakılmamış olmasıdır. Tedavi ile beraber ADA düzeylerine bakılarak, bu enzimin hastalığın takibinde aktivasyon belirteci olarak kullanılabilir olup olmadığına bakılabilirdi.

Sonuç olarak; bu çalışma OİH hastalarında karaciğer histolojisi ile ADA düzeyinin ilişkisinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Özellikle belli bir sınır değer üzerinde ağır arayüz hepatit derecesini gösterebilmesi açısından önemlidir. Bununla beraber; yüksek serum ADA düzeyi ile ağır arayüz hepatit arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla klinik, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, OİH’de yüksek ADA düzeyinin saptanması, hem bu çalışmanın devamı, hem de yeni çalışmaların tasarlanması için önemli bir veri olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada ADA düzeyleri ile OİH histolojisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
- OİH hastalarının karaciğer biyopsileri ve skoreleme sistemlerinin olması itibariyle, sayısal / karşılaştırılabilir veri miktarının diğer otoimmün hastalıklara oranla daha fazla olmasının sonuçlarımızın güvenilirliğini daha da artırdığını söyleyebiliriz.
- ADA düzeyi ile arayüz hepatit arasında pozitif yönde çok iyi derecede korelasyon saptanmıştır.
- ADA düzeyi arayüz hepatit derecelendirilmesinde ve ileri evre hastaların saptanmasında faydalı olabilir.
- Özellikle yüksek ADA düzeyleri, bazı hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmasının önüne geçilebilir ve gereksiz işlemde kaçınılmasını sağlayabilir.
- ADA düzeylerinin tedavi yanıtını öngörmedeki başarısı ayrıca bir çalışma konusu olarak ele alınmalıdır. Bu sayede etyopatogenezdeki rolü daha iyi aydınlatılabilir.
- Çalışmamızın ana amacı olmamakla birlikte; ADA enziminin non invaziv fibrozis göstergeleri arasına alınarak otoimmün hepatite özgül bir belirteç geliştirilmesi üzerinde çalışılabilir.

7. REFERANSLAR

1. Gleeson D, Heneghan M a. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. **2011**;60:1611–29.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2010**;51(6):2193–213.
3. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **2010**;139(1):58–72.e4.
4. Conway EJ, Cooke R. The deaminases of adenosine and adenylic acid in blood and tissues. *Biochem J* **1939**;33(4):479–92.
5. Antonioli L, Colucci R, La Motta C, et al. Adenosine deaminase in the modulation of immune system and its potential as a novel target for treatment of inflammatory disorders. *Curr Drug Targets* **2012**;13(6):842–62.
6. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Immunological studies in Mediterranean spotted fever. *Lancet* **1982**;1(8283):1249.
7. Cronstein BN. Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. *J Appl Physiol* **1994**;76(1):5–13.
8. Galanti B, Nardiello S, Russo M, Fiorentino F. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. *Scand J Infect Dis* **1981**;13(1):47–50.
9. Collazos J, España P, Mayo J, Martínez E, Izquierdo F. Sequential evaluation of serum adenosine deaminase in patients treated for tuberculosis. *Chest* **1998**;114(2):432–5.
10. Sari RA, Taysi S, Yilmaz O, Bakan N. Correlation of serum levels of adenosine deaminase activity and its isoenzymes with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **2003**;21(1):87–90.
11. Cakal B, Beyazit Y, Koklu S, Akbal E, Biyikoglu I, Yilmaz G. Elevated adenosine deaminase levels in celiac disease. *J Clin Lab Anal* **2010**;24(5):323–6.
12. Xun C, Zhao Y, Hu ZJ. Potential role of adenosine deaminase in the diagnosis of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* **2012**;33:1255–8.
13. Saghiri R, Ghashghai N, Movaseghi S, et al. Serum adenosine deaminase activity in patients with systemic lupus erythematosus: a study based on ADA1 and ADA2 isoenzymes pattern. *Rheumatol Int* **2012**;32(6):1633–8.

14. Kaya S, Cetin ES, Aridogan BC, Arikan S, Demirci M. Adenosine deaminase activity in serum of patients with hepatitis -- a useful tool in monitoring clinical status. *J Microbiol Immunol Infect* **2007**;40(4):288–92.
15. Umaramani G, Sameera K, Suryanarayana D. Evaluation of Serum Adenosine Deaminase Activity in Viral Hepatitis. *Int J Biol Med Res* **2012**;3(1):2017–9.
16. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* **2006**;354(1):54–66.
17. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat* **2011**;2011:390916.
18. H. G. Kunkel, A. E. Eisenmenger, A. M. Bougiovanni, and R. Slater J. “Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology.” *J Clin Invest* **1951**;30(6):654–9.
19. Mackay IR, Taft LI CD. Lupoid hepatitis. *Lancet* **1956**;271(6957):1323–6.
20. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* **1993**;18(4):998–1005.
21. Bittencourt PL, Palácios SA, Cançado EL, et al. Autoimmune hepatitis in Brazilian patients is not linked to tumor necrosis factor alpha polymorphisms at position -308. *J Hepatol* **2001**;35(1):24–8.
22. Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin. *Gut* **2002**;50(5):713–7.
23. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2005**;41(1):207–15.
24. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2007**;46(6):1828–35.
25. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* **2003**;18(10):1118–28.
26. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* **2002**;6(3):635–47.
27. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* **2008**;43(10):1232–40.

28. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* **2014**;60(3):612–7.
29. 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.
30. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **2008**;48(1):140–7.
31. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* **2006**;45(4):575–83.
32. Parker DR, Kingham JG. Type I autoimmune hepatitis is primarily a disease of later life. *QJM* **1997**;90(4):289–96.
33. Donaldson PT. Genetics of autoimmune and viral liver diseases; understanding the issues. *J Hepatol* **2004**;41(2):327–32.
34. Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* **1994**;19(3):609–15.
35. Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **2006**;45(6):844–50.
36. Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, et al. Evidence of a genetic basis for the different geographic occurrences of liver/kidney microsomal antibody type 1 in hepatitis C. *Dig Dis Sci* **2007**;52(1):179–84.
37. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **1997**;112(6):2028–35.
38. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cançado EL, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* **1999**;94(7):1906–13.
39. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2000**;31(1):49–53.

40. Whittingham S, Mathews JD, Schanfield MS, Tait BD, Mackay IR. Interaction of HLA and Gm in autoimmune chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* **1981**;43(1):80–6.
41. Manabe K, Hibberd ML, Donaldson PT, et al. T-cell receptor constant beta germline gene polymorphisms and susceptibility to autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **1994**;106(5):1321–5.
42. Krawitt EL, Kilby AE, Albertini RJ, et al. Immunogenetic studies of autoimmune chronic active hepatitis: HLA, immunoglobulin allotypes and autoantibodies. *Hepatology* **1987**;7(6):1305–10.
43. Lapierre P, Djilali-Saiah I, Vitozzi S, Alvarez F. A murine model of type 2 autoimmune hepatitis: Xenoinmunization with human antigens. *Hepatology* **2004**;39(4):1066–74.
44. 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.
45. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* **2006**;130(3):868–82.
46. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver* **2001**;21(4):225–32.
47. Treichel U, McFarlane BM, Seki T, et al. Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **1994**;107(3):799–804.
48. Wen L, Peakman M, Lobo-Yeo A, et al. T-cell-directed hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* **1990**;336(8730):1527–30.
49. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* **1999**;341(27):2068–74.
50. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* **2008**;14(21):3306–12.
51. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* **2010**;51(6):2040–8.
52. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Wahlin S. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor α agents. *Hepatology* **2010**;52(6):2246–7.

53. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* **2010**;44(1):e20–2.
54. Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, Murata N, Ikeda T, Sato C. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *Am J Gastroenterol* **1997**;92(4):703–4.
55. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* **2004**;3(1):61–9.
56. Berry P-A, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* **2007**;13(15):2238–9.
57. Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, et al. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* **2006**;176(7):4484–91.
58. Longhi MS, Hussain MJ, Kwok WW, Mieli-Vergani G, Ma Y, Vergani D. Autoantigen-specific regulatory T cells, a potential tool for immune-tolerance reconstitution in type-2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2011**;53(2):536–47.
59. Peiseler M, Sebode M, Franke B, et al. FOXP3+ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and not reduced in frequency. *J Hepatol* **2012**;57(1):125–32.
60. Czaja AJ. Emerging opportunities for site-specific molecular and cellular interventions in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* **2010**;55(10):2712–26.
61. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* **2005**;40:127–64.
62. Mehendiratta V, Mitroo P, Bombonati A, et al. Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2009**;7(1):98–103.
63. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* **2012**;57(3):610–24.
64. Gregorio G V, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology* **1997**;25(3):541–7.
65. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* **1996**;24(5):1068–73.

66. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of “autoimmune” hepatitis. *Hepatology* **1987**;7(6):1333–9.
67. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* **1987**;1(8528):292–4.
68. Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* **2000**;355(9214):1510–5.
69. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver Int* **2013**;33(2):190–6.
70. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* **1993**;105(5):1522–8.
71. McFarlane IG. Lessons about antibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* **2000**;355(9214):1475–6.
72. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* **2002**;6(3):605–21.
73. Muratori P, Granito A, Quarneri C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* **2009**;50(6):1210–8.
74. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* **2002**;35(1):75–81.
75. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* **2005**;42(1):53–62.
76. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* **2008**;42(3):300–5.
77. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* **2010**;44(3):208–13.
78. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predispositions for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology* **1993**;18(4):816–22.

79. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* **2010**;30(2):222–31.
80. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* **1989**;9(2):193–7.
81. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **1999**;31(5):929–38.
82. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2008**;48(1):169–76.
83. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* **1993**;105(6):1824–32.
84. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* **2006**;59(3):246–9.
85. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* **2003**;25(3):263–70.
86. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2008**;48(5):1540–8.
87. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* **2009**;50(2):538–45.
88. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* **2010**;42(11):807–12.
89. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* **2008**;14(21):3368–73.
90. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* **2013**;58(2):326–43.
91. Bonder A, Retana A, Winston DM, Leung J, Kaplan MM. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2011**;9(7):609–12.
92. Bianchi FB. Autoimmune hepatitis: the lesson of the discovery of hepatitis C virus. *J Hepatol* **1993**;18(3):273–5.

93. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* **2009**;29(3):315–30.
94. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* **2012**;47(5):498–503.
95. Lamers MMH, van Oijen MGH, Pronk M, Drenth JPH. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* **2010**;53(1):191–8.
96. 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.
97. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* **2006**;51(5):968–75.
98. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **2006**;45(4):584–91.
99. Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, et al. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn’s disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* **2005**;100(5):1121–5.
100. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn’s disease patients with azathioprine. *Gut* **2003**;52(1):140–2.
101. 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.
102. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* **2013**;57(6):2399–406.
103. Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* **2013**;58(1):141–7.
104. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* **2008**;103(12):3063–70.

105. 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.
106. Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* **2010**;24(10):588–92.
107. 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.
108. Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* **2003**;9(12):2681–5.
109. Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* **2001**;46(6):1321–7.
110. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2006**;43(5):635–9.
111. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* **2007**;13(23):3232–6.
112. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis--report of three cases. *Z Gastroenterol* **1997**;35(7):571–8.
113. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* **1998**;29(6):990–3.
114. Weiler-Normann C, Wiegand C. A case of difficult-to-treat autoimmune hepatitis successfully managed by TNF- α blockade. *Am J Gastroenterol* **2009**;104(11):2877–8.
115. Barth E, Clawson J. A Case of Autoimmune Hepatitis Treated with Rituximab. *Case Rep Gastroenterol* **2010**;4(3):502–9.
116. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* **2004**;18(1):62–9.

117. Khalaf H, Mourad W, El-Sheikh Y, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a single-center experience. *Transplant Proc* **2007**;39(4):1166–70.
118. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* **2006**;12(12):1813–24.
119. Steven MM, Buckley JD, Mackay IR. Pregnancy in chronic active hepatitis. *Q J Med* **1979**;48(192):519–31.
120. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* **2006**;101(3):556–60.
121. Heneghan MA. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* **2001**;48(1):97–102.
122. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* **2003**;124(1):9–17.
123. 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.
124. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* **2014**;61(4):876–82.
125. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinksmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* **2007**;13(7):953–5.
126. Ichai P, Duclos-Vallée J-C, 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.
127. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* **2010**;16(4):461–9.
128. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **1996**;110(3):848–57.
129. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* **1997**;127(11):981–5.

130. Sauer A, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol* **2012**;3(AUG):1–19.
131. Ateş Y, Ergün H, Tüzün A, et al. Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda lenfosit alt grupları ve serum adenozin deaminaz düzeyleri. *Akad Gastroenteroloji Derg* **2005**;4(2):112–6.
132. Ungerer JP, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJ. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem* **1992**;38(7):1322–6.
133. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J* **1996**;9(4):632–3.
134. Markert ML, Norby-Slycord C, Ward FE. A high proportion of ADA point mutations associated with a specific alanine-to-valine substitution. *Am J Hum Genet* **1989**;45(3):354–61.
135. Hershfield MS, Kredich NM, Ownby DR, Ownby H, Buckley R. In vivo inactivation of erythrocyte S-adenosylhomocysteine hydrolase by 2'-deoxyadenosine in adenosine deaminase-deficient patients. *J Clin Invest* **1979**;63(4):807–11.
136. Hirschhorn R, Nicknam MN, Eng F, Yang DR, Borkowsky W. Novel deletion and a new missense mutation (Glu 217 Lys) at the catalytic site in two adenosine deaminase alleles of a patient with neonatal onset adenosine deaminase- severe combined immunodeficiency. *J Immunol* **1992**;149(9):3107–12.
137. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* **1997**;130(3):378–87.
138. Morgan G, Levinsky RJ, Hugh-Jones K, Fairbanks LD, Morris GS, Simmonds HA. Heterogeneity of biochemical, clinical and immunological parameters in severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Clin Exp Immunol* **1987**;70(3):491–9.
139. Simmonds HA, Panayi GS, Corrigall V. A role for purine metabolism in the immune response: Adenosine-deaminase activity and deoxyadenosine catabolism. *Lancet* **1978**;1(8055):60–3.
140. Spychala J. Tumor-promoting functions of adenosine. *Pharmacol Ther* **2000**;87(2-3):161–73.
141. Hitoglou S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, Athanassiadou F, Kotsis A, Catriu D. Adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients

- with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* **2001**;20(6):411–6.
142. Maor I, Rainis T, Lanir A, Lavy A. Adenosine deaminase activity in patients with Crohn's disease: distinction between active and nonactive disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2011**;23(7):598–602.
 143. Beyazit Y, Koklu S, Tas A, et al. Serum adenosine deaminase activity as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* **2012**;6(1):102–7.
 144. Thimme R, Bukh J, Spangenberg HC, et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**;99(24):15661–8.
 145. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* **1996**;24(2):289–93.
 146. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* **2009**;49(4):1335–74.
 147. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* **2001**;344(7):495–500.
 148. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* **2000**;32(3):477–81.
 149. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* **2001**;357(9262):1069–75.
 150. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibault V, et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med* **2004**;42(3):323–33.
 151. Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, et al. Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest™) and transient elastography (FibroScan®). *J Hepatol* **2014**;60(4):706–14.
 152. Yakoob R, Bozom I Al, Thandassery RB, et al. Noninvasive biomarkers FibroTest and ActiTest versus liver biopsy in chronic hepatitis C patients: the Middle East experience. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol* **2015**;28(2):265–70.

153. Fröde TS, Medeiros YS. Myeloperoxidase and adenosine-deaminase levels in the pleural fluid leakage induced by carrageenan in the mouse model of pleurisy. *Mediators Inflamm* **2001**;10(4):223–7.
154. Zamani B, Jamali R, Jamali A. Serum adenosine deaminase may predict disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* **2012**;32(7):1967–75.
155. Demir G, Borman P, Ayhan F, Özgün T, Kaygısız F, Yilmez G. Serum Adenosine Deaminase Level is High But Not Related with Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Open Rheumatol J* **2014**;8(1):24–8.
156. Doudkani-Fard M, Ziaee V, Moradinejad M-H, Sedaghat M, Haghi-Ashtiani M-T, Ahmadinejad Z. Sensitivity and specificity of adenosine deaminase in diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. *Med J Islam Repub Iran* **2014**;28:113.
157. Sajjadi M, Gholamrezaei A, Daryani NE. No Association Between Serum Adenosine Deaminase Activity and Disease Activity in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* **2015**;
158. Vasudha KC, Kumar AN, Venkatesh T. Studies on the age dependent changes in serum adenosine deaminase activity and its changes in hepatitis. *Indian J Clin Biochem* **2006**;21(1):116–20.