

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

**OTOİMMÜN HEPATİTTE SERUM VİTAMİN-D DÜZEYİ
VE KARACİĞER HİSTOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Savaş Cumali EFE

**GASTROENTEROLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2013**

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

**OTOİMMÜN HEPATİTTE SERUM VİTAMİN-D DÜZEYİ
VE KARACİĞER HİSTOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Savaş Cumali EFE

**GASTROENTEROLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Taylan KAV**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca daima bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan ve tezime alakalı her türlü desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Taylan Kav'a, çalışmanın başlangıcından itibaren sonlanmasına kadar, poliklinik ve laboratuvar dahil her aşamada bana destek olan bilim dalı başkanım sayın Prof. Dr. Serap Arslan'a, çalıştığım üç yıl boyunca hem kişisel hemde mesleki gelişimimde önemli yer tutan değerli fakülte dekanımız sayın Prof. Dr. Bülent Sivri, hocalarım sayın Prof. Dr. Yusuf Bayraktar'a, Prof. Dr. Gonca Tatar'a, Prof. Dr. Halis Şimsek, Prof. Dr. Osman Yüksel ve Prof. Dr. Seyfettin Köklü'ye, benimle bereber çalışan fellow ve asistan arkadaşlarıma, ünitelerde çalışan ve hasta verilerini toplayan sevgili hemşirelere, laboratuvar sorumlumuz Mahmut İhsan Eren'e, tüm bölüm çalışanlarına ve emeği geçen herkese, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

EFE S.C, Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalında Otoimmün Hepatit Tanısı Konulan Hastaların Serum Vitamin-D Düzeyi ve Karaciğer Fibrosisi ile İlişkinin Araştırılması; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013

Bu çalışma Kasım 2010-Eylül 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi, Gastroenteroloji bölümüne başvurup tanı alan otoimmün hepatitli (OİH) hastaların, ilk tanı konulduğu zaman toplanan serumlarında Vitamin-D (Vit-D) düzeyleri değerlendirilerek yapıldı. Hasta bilgileri; hasta dosyaları ve hastane online veri sistemi (Nexus) kullanılarak elde edilmiştir. OİH li 43 vaka ve 29 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 72 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

İki grup arasında yaş ve cinsiyet durumu açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ortalama serum Vit-D düzeyi OİH hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptandı (16.5 ± 9.9 ng/mL karşı 29.3 ± 15.6 ng/mL, $p=0.0001$). Vitamin D <30 ng/mL olan hastalar ele alındığında ise; bu değer altındaki OİH li hastaların oranı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti (%86 karşı %52, $p=0.002$). OİH hastaları erken ve ileri evre fibrosis açısından değerlendirildiğinde ise, hastalar yaş, cinsiyet ve serum biokimyasal parametreler bakımından benzer özelliklere sahipti. Fakat ortalama Vit-D düzeyi fibrosis skoru yüksek olan hastalarda fibrosis skoru düşük olan hastalara oranla belirgin ölçüde düşük saptandı (21.8 ± 10.3 ng/mL karşı 11.0 ± 5.8 ng/mL, $p=0.001$). Vitamin D <30 ng/mL olan hastalar ele alındığında ise, fibrosis evresi ileri OİH hastalarında bu değerde Vit-D düzeyi fibrosis evresi düşük olan gruba oranla anlamlı derecede farklıydı (%100 karşı %73, $p=0.01$).

Sonuç olarak, OİH hastalarda serum Vit-D düzeyi sağlıklı bireylere göre anlamlı biçimde düşük izlenmektedir ve bu hastalarda serum Vit-D düzeyi ile histolojik evre arasında negatif korelasyon söz konusudur.

Anahtar kelimeler: Otoimmün hepatit, Vit-D, fibrosis.

SUMMARY

Efe S. C, Vitamin D levels and its Relation to Liver Fibrosis in Patients Diagnosed with Autoimmune Hepatitis at the Hacettepe University Department of Gastroenterology. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Fellowship Thesis, Ankara, 2013.

This study evaluated the Vitamin D levels (Vit-D) of the serum samples which were obtained from patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH) between November 2010 and September 2013, at the Hacettepe University Department of Gastroenterology.

The patients data were obtained from the hospital electronic medical record system (Neksus). A total of 72 subjects, including 43 patients with AIH diagnoses and 29 control group subjects were included in the study.

There was no statistically significant difference in the mean age and gender between groups. The mean Vit-D levels in AIH patients were significantly lower than the control group (16.5 ± 9.9 v.s. 29.3 ± 15.6 , $p=0.0001$). When Vit-D levels <30 was taken as deficiency, Vit-D levels in AIH patients was once more found to be significantly lower when compared to the control group ($\%86$ v.s. $\%52$, $p=0.002$). When AIH patients were grouped with respect to having early or late stage fibrosis, there were no statistically significant differences in age, gender and biochemical parameters. However, mean Vit-D levels were significantly lower in patients with high fibrosis score, when compared to patients with low fibrosis score (21.8 ± 10.3 v.s 11.0 ± 5.8 , $p=0.001$). Also, when Vit-D levels <30 was taken as deficiency, patients with advanced stage fibrosis were found to have lower levels when compared to patients with early stage fibrosis ($\%100$ v.s $\%73$, $p=0.01$).

In conclusion, Vit-D levels are significantly lower in patients with AIH. Furthermore, in these patients, there is a negative correlation between Vit-D levels and histological stage.

Key words: autoimmüne hepatitis, Vitamin D, fibrosis.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
1. AMAÇ VE GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. OTOİMMÜN HEPATİT	2
2.1.1. İnsidans ve Prevelans.....	2
2.1.2. Patogenez.....	2
2.1.3. Oto-antijenler	3
2.1.4. Moleküler Benzerlik	3
2.1.5. Genetik Faktörler	3
2.1.6. İmmün Hücre Oranında Değişiklik	4
2.1.7. Oto-antikorlar	4
2.1.8. Otoimmün Hepatitin Tipleri	4
2.1.9. Otoimmün Hepatit Tanısı	5
2.1.10. Klinik Prezantasyon.....	8
2.1.11. Laboratuvar	8
2.1.12. Ekstrahepatik Hastalıklar.....	9
2.1.13. Varyant Sendromlar	9
2.1.14. Patolojik Bulgular	9
2.1.15. Otoimmün Hepatitte Tedavi	9
2.1.16. Tedavi Rejimleri	10
2.1.17. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi	11
2.1.18. Tedavi Yan Etkileri.....	12
2.1.19. Alternatif Tedaviler	12
2.1.21. Karaciğer Nakli.....	13
2.2. D VİTAMİNİ – HORMONU	13

2.2.1. Tanım ve Önemi	13
2.2.2. D vitamini Fizyolojisi	14
2.2.3. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler.....	14
2.2.4. D vitamini İhtiyaçları.....	15
2.2.5. Serum D vitamini Değerlerinin Yorumlanması.....	15
2.2.6. D Vitamini – Hormonun Fonksiyonları.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	17
3.1. LABORATUVAR DEĞERLENDİRİLMESİ.....	18
3.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	18
3.3. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	25
7. KAYNAKLAR	26

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Otommün hepatit tansı için önerilen basitleştirilmiş kriterler.....	6
Tablo 2. Otommün hepatit tansı için önerilen revize kriterler (parametreler ve skorlar)	7
Tablo 3. Otoimmün hepatitte tedavi endikasyonları	10
Tablo 4. Otoimmün hepatitte tedavi rejimleri ve uygulama şeması.....	11
Tablo 5. Çalışmaya katılan 43 OİH hastanın genel özellikleri.....	20
Tablo 6. Çalışmaya katılan OİH ve sağlıklı bireylerin karşılaştırılması	21
Tablo 7. Çalışmaya katılan OİH hastalarının fibrozis skoruna göre değerlendirilmesi	21

1. AMAÇ VE GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH) karaciğerin nadir görülen kronik inflamatuvar hastalığı olup, tedavi edilmediği zaman son dönem karaciğer yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir (1). Diğer tüm oto-immün hastalıklar gibi OİH’inde nasıl ortaya çıktığı net olarak bilinmemesine rağmen çeşitli çevresel ajanlar, immün sistemdeki tolerans kaybı ve genetik yatkınlığın hastalık gelişimine ortak bir katkıda bulunduğu düşünülmektedir (2).

OİH tüm etnik topluluk ve yaş gruplarında ortaya çıkabilmektedir. Uluslararası OİH çalışma grubu 1999 ve 2008 yıllarında toplanarak hastalığın tanısında kullanılmak üzere skorlama sistemi geliştirmiştir ve bu sistemde hastalar olası ya da kesin OİH tanısı alabilmektedirler (3,4). Günümüzde ise 2008 yılında önerilen basitleştirilmiş kriterler daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

D vitamini (vit-D) diğer vitaminlerden farklı olarak endojen sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon özelliği kazanmaktadır (5). Uzun yıllar Vit-D’nin vücutta kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Fakat, ilerleyen zamanlarda yapılan değişik çalışmalar Vit-D’nin bilinen bu özellikleri dışında vücutta birçok organ ve sistemleri ilgilendiren fonksiyonu olduğunu ortaya koymuştur (6). Günümüzde çeşitli otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus, solid ve hematolojik maligniteler ve hatta koroner arter hastalıklarının ortaya çıkmasında Vit-D nin rolü olduğu gösterilmiştir (7). Vit-D bütün bu klinik tabloların yanında çeşitli karaciğer hastlıklarında da oldukça önemli bir yere sahiptir. Özellikle kronik hepatit-C ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalarında Vit-D düzeyi ile karaciğer fibrosisi arasında ters yönde bir ilişki söz konusudur (8).

Bu bilgiler ışığında biz, otoimmün karaciğer hastalıklarından olan OİH’li hastaların serumunda Vit-D düzeyini değerlendirerek bu vitaminin hastalık gelişiminde muhtemel rolünü araştırmak istedik. Ayrıca çalışmamızda, serum Vit-D düzeyinin karaciğer fibrosis derecesiyle olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTOİMMÜN HEPATİT

OİH, 1950’li yıllarda tanımlanmış bir hastalık olup; aminotransferaz yüksekliği, hipergamaglobunemi, oto-antikor varlığı ve karaciğerde histolojik değişikliklerle karakterize bir kronik hepatit nedenidir (9). Başlangıçta sistemik lupus eritematozus’a (SLE) olan benzerliği nedeni ile lupoid hepatit olarak adlandırılmıştır. Ancak ilerleyen süreçte SLE de görülen organ tutulumlarının bu hastalarda görülmemesi üzerine bu terminoloji terk edilmiştir (10). OİH tanısı için öncelikle diğer kronik karaciğer hastalıklarına sebep olan nedenlerin dışlanması gerekmektedir ve hastalığın tanısı için kesin diagnostik bir bulgu olmadığından bazen OİH tanısı zor olmaktadır.

2.1.1. İnsidans ve Prevelans

Literatürde hastalığın gerçek insidans ve prevelansı ile ilgili çalışmalara oldukça az rastlanmaktadır. Ülkemizden ise konuyla ilgili prevelans çalışması henüz yapılmamıştır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nden bildirilen çalışmalarda insidans 100.000 de 1-2, prevelans 100,000 de 11-17 oranlarında bildirilmiştir (2). Genel olarak OİH kronik hepatitli olguların %2-20 sini oluşturmaktadır.

2.1.2. Patogenez

Yakın geçmişe kadar, hayvan modellerinin olmayışı hastalığın patogenezinin anlaşılmasında yavaş ilerlemeye neden olmuştur. Son yıllarda ise farelerde geliştirilen OİH modelleri, hem hastalığın daha iyi anlaşılması hemde daha iyi tedavi edilmesine olanak sağlayacak gibi görünmektedir (11).

2.1.3. Oto-antijenler

OİH patogeneziyle alakalı oto-antijenler çeşitli sitoplazmik enzimlerden oluşmaktadır. OİH ile ilişkili olan CYP2D6, hepatit-C, sitomegalovirus ve herpes simplex virus tip-1 antijenleri ile benzerlik göstermektedir. İmmün sistemin bu viral proteinleri antijen olarak tanınması ve reaksiyon vermesi sonucunda hastalık ortaya çıkabilmektedir (12,13). Yine karaciğerde sentezlenen CYP1A₂ sitoplazmik enziminin çeşitli ilaçlara bağlı gelişen hepatit tablolarından sonra antijenik bir hal alması ve oto-reaktif lenfosit oluşumuna sebep olmasında hastalığın oluşum mekanizmalarından biri olarak kabul edilmiştir (14).

2.1.4. Moleküler Benzerlik

Çeşitli çevresel ajanlar, ilaç ve viral etkenlerin hepatosit yüzeyindeki moleküllerle benzerlik göstermesi ve aktive olmuş T-hücrelerin hepatositlere karşı gösterdiği reaksiyon da OİH gelişimine katkısı muhtemel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (15).

2.1.5. Genetik Faktörler

OİH'de diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda (Yaklaşık olarak 4:1) daha sık görülmektedir. DRB allellerinden olan DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404 ve DRB1*0405 OİH için yatkınlık oluşturmaktadır (16,17). Benzer biçimde DRB1*0701'ninde OİH gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir. DQB1*0201, DRB1*07, DRB1*04 de OİH etyopatogenezinde rol alan faktörler arasında gösterilmiştir (18,19).

Yine sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) geninin varlığı artmış OİH insidansı ile ilişkili bulunmuştur (20).

2.1.6. İmmün Hücre Oranında Değişiklik

Düzenleyici (Regülatuar) T hücreleri (CD4⁺ CD25⁺ Treg) interferon gamma, IL-4 ve IL-10 sekresyonunu baskılayarak CD8⁻ T-hücrelerinin proliferasyonunu engellemektedirler. OİH lerde bu T hücrelerin sayısının azalmış olmasından dolayı anormal T-hücre proliferasyonu hastalık patogenezinde suçlanmıştır (21,22). Natural killer T hücrelerindeki immün yanıt mekanizmasındaki bozukluk OİH patogenezinde rol oynamaktadır (23).

2.1.7. Oto-antikorlar

OİH hastalarında pek çok oto-antikor tanımlanmıştır fakat bunların hastalık patogenezindeki rolleri henüz aydınlatılamamıştır (24). Klinik başlangıcı OİH ile uyumlu olan hastalarda ilk önce serumda, ANA (antinükleer antikor), SMA (düz kas antikor) ve anti-LKM-1 (liver kidney microsomal-1 antikor) varlığı araştırılır. Eğer tüm bu belirteçler negatif ve halen OİH şüphesi varsa anti-SLA (soluble liver antijene karşı gelişen antikor) bakılmasında fayda vardır (25). Anti-SLA, hastaların %10-30 unda pozitif olabilmekte ve diğer oto-antikorlara nazaran hastalığa %99 spesifik olarak kabul edilmektedir (26). Ayrıca anti-SLA'nın hastalığın patogenezinde rolü olduğuna inanılmaktadır(27). Bu oto-antikorların varlığına rağmen hastaların yaklaşık %10 unda tanı anında seroloji negatiftir (24).

2.1.8. Otoimmün Hepatitin Tipleri

Tip-1 otoimmün hepatit: OİH lerin %80-85 ini oluşturur. Serumda ANA ve SMA bulunması ile karakterizedir ve hastaların %70'i kadındır (2). Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir ancak sıklıkla 40 yaş öncesinde hastalar tanı alırlar. Ancak tanı gecikmeleri nedeniyle 50-60 yaş civarında tanı alan hasta sayısı hiçte az değildir. Hastaların %40'ında başka bir otoimmün hastalık (otoimmün tiroidit, sinovit, ülseratif kolit gibi) eşlik etmektedir (28).

Tip 1 OİH'li hastalarda HLA A1, HLA B8 ve HLA DR3/DR4 doku guruplarının bulunma sıklığı fazladır. HLA DR3 pozitif hastalar, HLA DR4 pozitif olanlara göre daha genç (<30 yaş) ve hastalık prognozu daha kötüdür. Bu hastalarda tedaviden sonra nüks ve karaciğer transplantasyon ihtiyacı fazladır (11).

Tip-2 otoimmün hepatit: Anti-LKM-1 ve LC-1 (liver cytosol-1) otoantikörlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu tip OİH li hastalar çocukluk çağında ortaya çıkar (2-14 yaş arası). Tip-2 OİH, otoimmün hepatitlerin en ciddi formudur. Otoimmün hastalıklar (vitiligo, insüline bağımlı diabetes mellitus, otoimmün tiroidit) bu hastalarda oldukça sık görülür (28).

2.1.9. Otoimmün Hepatit Tanısı

Otoimmün hepatitin heterojen yapıda bir hastalık olması tanısal anlamda zorluklara yol açmıştır. Bu nedenle uluslararası otoimmün hepatit çalışma grubu hastalığın tanısını kolaylaştırmak için skorlama sistemleri geliştirmiştir. Bunlar, 1999 yılında belirlenen düzeltilmiş kriterler ve 2008 yılında geliştirilen basitleştirilmiş kriterlerden oluşmaktadır (3,4). Tablo-1 ve Tablo-2'de bu kriterler ve içerdikleri parametreler sunulmuştur.

Düzeltilmiş kriterler uzun yıllar boyunca kullanılmış olup hastalık tanısı için oldukça sensitiftir. Fakat benzer oranda iyi spesifiteye sahip olmamaları ve oldukça fazla parametre içermelerinden dolayı çalışma grubu nisbeten daha az parametre içeren ve hastalık için oldukça spesifik olan basitleştirilmiş kriterlerin günümüzde kullanımını önermiştir (29). Basitleştirilmiş kriterlerin sadece dört parametre içermesi, hasta başında hemen uygulanabilir hale getirilmiş olması nedeni ile günümüzde hastalık tanısında sıklıkla kullanılmaktadırlar.

Tablo 1. Otommün hepatit tansı için önerilen basitleştirilmiş kriterler

Parametreler	Skorlar
ANA ya da SMA \geq 1:40	+1
ANA ya da SMA \geq 1:80	+2
LKM-1 \geq 1:40	+2
SLA pozitif	+2
Serum IgG düzeyleri	
>normalin üst sınırı	+1
>1.10xnormalin üst sınırı	+2
Karaciğer histolojisi	
OİH ile uyumlu	+1
OİH için tipik	+2
Viral markırlar	
Var	+2
Yok	0
Skorlar	
Kesin OİH \geq 7	
Olası OİH \geq 6	

Tablo 2. Otommün hepatit tanısı için önerilen düzeltilmiş kriterler (parametreler ve skorlar)

Kadın cinsiyet	+2
ALP/AST oranı	
<1.5	+2
1.5-3.0	0
>3.0	-2
Serum IgG düzeyi (xnormal üst sınır)	
>2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
<1.0	0
ANA,SMA yada LKM pozitifliği	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
AMA	
Pozitif	-4
Negatif	0
Viral markırlar	
Var	-3
Yok	+3
İlaç öyküsü	
Var	-4
Yok	+1
Alkol kullanımı	
<25 g/gün	+2
> 60g/gün	-2
Karaciğer histolojisi	
İnterfaz hepatit	+3
Lenfoplazmosit infiltrasyonu	+1
Rozet formasyonu	+1
Yukarıdakilerin hiçbiri	-5
Biliyer değişiklikler	-3
Diğer histolojik bulgular	-3
Opsiyonel parametreler	
Diğer oto-antikorlar	
HLA DR3 ya da DR4	
Diğer otommün hastalıklar	+2
Tedavi yanıt	
Remisyon	+2
Remisyon sonrası relaps	+3
Tedavi öncesi:	
Definitive AIH >15	
Probable AIH 10-15	
Tedavi sonrası:	
Definitive AIH >17	
Probable AIH 12-17	

2.1.10. Klinik Prezantasyon

Hastalık genel olarak gençlerde görülür ve 10-30 yaş arası en sık tanı alan yaş grubudur. OİH 50-60 yaşlarında ikinci insidans piki yapar ve hastaların önemli bir kısmına bu yaş grubunda rastlanır. OİH genel olarak 6 değişik formda karşımıza çıkabilir (28).

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

Hastalar genellikle halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı gibi non-spesifik semptomlarla başvururlar. Bunun yanında sarılık, ateş ve ishal gibi daha özgül şikayetlerde rastlanılır. Akut dönemde hastalarda minimal karaciğer ve dalak büyümesi karşılaşılabilen fizik muayene bulgularıdır. Bunun yanında ilerlemiş olgularda kronik karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonun tüm bulguları bu hastalarda da saptanabilir (30,31).

2.1.11. Laboratuvar

Rutin kan testlerinde karaciğer enzimlerinin yüksekliği karaciğer hastalığının varlığını gösterir fakat OİH için ANA, SMA, anti-LKM ve anti-SLA gibi otoantikorların varlığının araştırılması gerekir. Kanda gammaglobulin (özellikle IgG) seviyesi artmıştır. Transaminaz değerleri genellikle normalin 5-10 katı kadar artmıştır. Lökopeni ve trombositopeni saptanabilir (28).

2.1.12. Ekstrahepatik Hastalıklar

Otoimmün tiroidit, ülseratif kolit, trombositopenik purpura, hemolitik anemi, tip 1 diyabet, romatoid artrit, SLE, sjögren sendromu gibi hastalıklar OİH hastalarına eşlik edebilen diğer otoimmün hastalıklardır (32).

2.1.13. Varyant Sendromlar

OİH'li hastalarda tanı konulduğunda ya da izlemleri sırasında diğer otoimmün kökenli - primer biliyer siroz ya da primer sklerozan kolanjit gibi - karaciğeri hastalıklar bulunabilir (33). Varyant form ya da örtüşen sendromlar olarak adlandırılan bu klinik durum hastaların yaklaşık %2-20 sinde görülebilmektedir (34). Bunun dışında OİH ile birlikte hepatit-B, hepatit-C ya da daha az sıklıkla hemokromatozis veya Wilson hastalığı tabloya eşlik edebilmektedir.

2.1.14. Patolojik Bulgular

Biyopside OİH için patognomonik bir histopatolojik bulgu yoktur (28). Histolojik görünüm genel olarak kronik hepatit şeklinde olup hepatosellüler hasar ve retikülün kollapsı çok belirgindir. Köprüleşme nekrozu, şiddetli sınırlayıcı membran harabiyeti ve hepasitlerde rozet formasyonu sıktır. Oluşan inflamasyon lenfositler ve plazmositlerden zengindir (2,35). Histolojik olarak bazen diğer kronik kolestatik karaciğer hastalıklarındaki bulgulara rastlanılabilir

2.1.15. Otoimmün Hepatitte Tedavi

Tedavide öncelikli amaç vücutta karaciğere karşı oluşan inflamatuvar reaksiyonu engellemek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır. Fakat tüm OİH tanısı konan hastaların tedavi edilmesi gerekmeyebilir (36). Yalnızca progresyonu hızlı olan hastalarda tedavi planları yapılmalıdır. Minimal veya hiç semptomu

olmayan, hafif-orta derecede laboratuvar değişikliklerin veya hafif düzeyde periportal hepatiti olan bireyler için oluşturulmuş bir tedavi rehberi yoktur. İnaktif veya minimal aktif siroz hastaları dekompanstasyon bulguları olsun, olmasın tedaviye aday değildirler (2).

Laboratuvar ve histolojik bulgularına göre tedavi endikasyonu Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Otoimmün hepatitte tedavi endikasyonları

Kesin	Relatif	Yok
AST düzeyi > 10 normal üst limit	AST düzeyi > 5 normal üst limit	Minimum ASTve/veya gamma globulin yüksekliği
AST düzeyi > 5 normal üst limit + gamma globulin > 2 normal üst limit	AST düzeyi > 5 normal üst limit fakat gamma globulin < 2 normal üst limit	Minimum veya asemptomatik
Histolojide köprüleşme nekrozu ya da aktif sirotik durum	Histolojide periportal hepatitis	İnaktif siroz, hafif inflamatuvar aktivite ile birlikte karaciğer yetmezliği
Şiddetli semptomlar, ilerleyici hastalık	Hafif veya orta şiddete semptomlar, özellikle yorgunluk	Tedavi ile artabilecek birlikte hastalık olması

2.1.16. Tedavi Rejimleri

OİH tedavisinde prednizon, azatiyopürin kombinasyonu ve tek başına yüksek doz prednizon tedavisi birbirine eşit etkinlikte olup, tek başına azatiyopürin tedavisinden üstündür (Tablo-4). Fakat kombinasyon tedavisiyle tek başına prednizon tedavisi arasında etkinlik bakımından fark görülmemiştir (2). Yalnız, tek başına prednizon alan hastalarda yan etki profili daha belirgindir. Obezite, şiddetli akne varlığı, hipertansiyon, kontrol edilemeyen diyabet, glakom ve şiddetli osteopeni

olan hastalar, kombinasyon tedavisi için ideal adaylardır. Gebe veya gebelik düşünen genç kadın hastalarda sadece prednizon tedavisi tercih edilmelidir (2,37).

Tablo 4. Otoimmün hepatitte tedavi rejimleri ve uygulama şeması

	Monoterapi	Kombinasyon
Başlangıç	60mg/gün prednizon	30 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopürin
1.hafta	60mg/gün prednizon	30 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopürin
2.hafta	40mg/gün prednizon	20 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopürin
3.hafta	30mg/gün prednizon	15 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopürin
4.hafta	30mg/gün prednizon	15 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopürin
İdame doz	20mg/gün prednizon ve altı	10 mg/gün prednizon+50 mg/gün azatiyopürin

2.1.17. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Remisyon: 2 yıllık tedavi sonrasında hastaların %55-65'inde remisyon elde edilmektedir. Remisyon tedavi altında karaciğer enzimleri ve serum IgG düzeyinin normale dönmesi şeklinde tanımlanmaktadır (2). Tedavi ile remisyona giren OİH hastalarında 10 yıllık yaşam süresi aynı yaş ve cinsdeki normal popülasyona göre anlamlı farklılık göstermez.

Relaps: Semptomların nüks etmesi, serum aminotransferaz düzeyinin normalden 3 kat daha fazla yükselmesi veya histolojik incelemede en azında periportal hepatitin tekrar ortaya çıkması relaps olarak özetlenebilir (2).

Tedavinin yetersizliği: Tedavi esnasında klinik, biyokimyasal veya histolojik kötüleşme hastaların yaklaşık %10-15 'inde ortaya çıkar. Bu hastalarda OİH tanısı yeniden gözden geçirilmelidir, eğer tanı şüphesi yoksa diğer immünsüpresif ajanlarla tedavi planlanmalıdır (37).

2.1.18. Tedavi Yan Etkileri

Şiddetli ilaç toksitesi hastaların %10-15 'inde görülebilir ve bu durum ilacın erken kesilmesini gerektirir. Bu hastalar tipik olarak; obezite, kozmetik değişiklikler, vertebral kompresyonla birlikte osteoporozis, kontrol edilemeyen diyabet veya peptik ülser gibi yan etkileri tolere edemezler. Yine azatiyopürin kullanan hastalarda kolestatik hepatit, pankreatit, döküntü, bulantı, kusma ve sitopeni görülebilir. Bu reaksiyonlar 50 mg/gün alan hastaların %10'undan daha azında ortaya çıkar ve doz azaltılması veya ilaç kesilmesiyle genelde düzelir (2,28,37).

2.1.19. Alternatif Tedaviler

Budesonide, siklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus ve anti-TNF- α blokerleri başlangıç tedavisine yanıtız veya intolerans gösteren hastalarda kullanılabilir (37).

2.1.20. Tedavi Kesilmesi

Başlangıç tedavisinden sonra en az iki yıl aralıksız remisyonda kalan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra eğer histolojik iyileşme gösterilirse tedavi kesilebilir. Fakat unutulmamalıdır ki yaşam boyu ilaçsız takip ancak hastaların %15-20 sinde mümkündür (2,37). Relaps en sık ilaç kesilmesinden sonra ilk yıl içerisinde ortaya çıkar.

2.1.21. Karaciğer Nakli

Tedavi sırasında veya tedaviden sonra dekompanze olan OİH hastaları karaciğer nakli için aday olarak değerlendirilmelidir. Nakilden sonra 5 yıllık yaşam oranı genellikle %90 in üzerindedir. Allograftte hastalığın rekürrensi nadirdir ve genellikle de yetersiz immünosupresif tedavi alan veya HLA DR3 uyumsuz olan hastalarda görülür. İmmünosupresif doz ayarlaması ile rekürrense ait bulgular sıklıkla kontrol altına alınabilir (38).

2.2. D VİTAMİNİ – HORMONU

2.2.1. Tanım ve Önemi

İnsan organizması için genel anlamda vitaminler önemli yer tutar, vitaminlerin çoğu vücutta üretilmediği için gıdalarla alınmaları gerekir. Vit-D bunların arasında önemli bir yer tutar (39). Vit-D klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Bu vitamin güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. İlk başta üretilen madde, karaciğer ve böbrekte iki kez dönüşüme uğrayarak, biyolojik aktif şekline dönmektedir (6,7).

İlk diyetteki vit-D eksikliğinin riketse neden olduğu saptandı. Daha sonra Windous ve ark. ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vit-D2 ve vit-D3'e dönüştüğünü gösterdiler (40). Vit-D nin büyük bir kısmı güneş ışınları sayesinde ciltte sentezlenir. Güneş ışığına yeterli maruziyet olduğu sürece vücudun tüm ihtiyacı sentez edilebilir (39). Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7 dehidrokolesterol haline getirildikten sonra sistemik dolaşıma geçer ve deriye geri gelerek burada inaktif pro Vit-D3 ten pre Vit-D3 e dönüşür. Hem vucutta sentezlenen, hemde sindirim sisteminden emilen Vit-D karaciğerde aynı şekilde metabolize edilir. Karaciğere gelen Vit-D, 25-hidroksilaz (25-OHase; veya CYP27A1) enzimi ile 25-hidroksiergokalsiferole 25-(OH)D2 veya 25 hidroksikolekalsiferole (kalsidiol) 25-(OH)D3 dönüşür (8,80). Kalsidiol, böbrek proksimal tubulerde 25-hidroksivitamin D 1- α hydroxylase (1 α -

OHase; veya CYP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e (1,25(OH)2D) dönüşür. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)2D dir. Bu madde ayrıca kalsitriol olarak da adlandırılır (41,42).

2.2.2. D vitamini Fizyolojisi

1,25(OH)2 D₃, D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP)' e bağlanarak hedef dokulara taşınır. 25(OH)D₃ veya 1,25(OH)2D₃ vitamininin sadece %1'i dolaşımda serbest bulunur ve büyük oranda DBP ye bağlı olması, Vit-D intoksikasyonuna karşı en önemli koruyucu mekanizmadır.

Vit-D etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR tüm vucutta barsak, kemik, böbrek, meme, cilt, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren tüm bu bölgelerde aynı zamanda lokal 1,25(OH)2D₃ üretiminde olmaktadır (42,43).

Vit-D reseptöre bağlandıktan sonra sterol reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile bağlanır. Ortaya çıkan kompleks, DNA dizilerine bağlanır ve gen transkripsiyonunu gerçekleştirir. Ve sonuçta barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretilir. 1,25(OH)2D₃ kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder ve bu etkileri nükleer reseptörlerden bağımsız olarak gerçekleştirir (6,7).

2.2.3. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler

Vit-D üretimini etkileyen faktörler dış ve kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak; enlem derecesi, deniz seviyesi, mevsim, günün saati, bulutlar ve aerosoler olarak sıralanabilir. Kişisel faktörlerden ise; ten rengi, yas, kilo, giyim şekli, güneş kremi kullanımı gibi nedenler sayılabilir (44).

2.2.4. D vitamini İhtiyaçları

D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken (balık, karaciğer, yumurta gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmını ciltte sentezleyerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde Vit-D üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat) çoğunlukla yeterlidir (45,46).

2.2.5. Serum D vitamini Değerlerinin Yorumlanması

D vitamin eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametrelerde kullanılmaktadır. 1,25(OH)₂D vitamin ve 25(OH)D vitamini bugün Vit-D değerini belirlemek için kullanılan biyokimyasal testlerdir. Serum 25(OH)D, Vit-D değerleri için en uygun laboratuvar testi olarak kabul edilir ve aylar öncesinden eksiklik durumunu gösterebilmektedir. Serum 25-(OH) D vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 20-30 ng/ml olması yetersizlik, 31-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (47).

2.2.6. D Vitamini – Hormonun Fonksiyonları

Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları: D vitamini, serum kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki gösterir:

- 1) Barsaklarda direkt etkisi ile dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu sağlamak.
- 2) D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistiktir. Vit-D osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki reseptörler ile osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor- Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür

osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

- 3) Vit-D nin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları: Diyabet gelişimi, maligniteler (meme, prostat, kolon, deri ve pankreas), enfeksiyon hastalıkları (tüberküloz, gribal ve pnömoni) ve kalp hastalıkları insidansı ile serum Vit-D arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Vit-D nin immün sistem üzerine olan etkileride oldukça belirgindir. Başlangıçta periferel kan mononükleer hücrelerinde D vitamin reseptörlerinin tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü ortaya konmuştur (48,49).

T helper (Th1 ve Th2) hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptirler (7). Th1 hücreler hücreyel yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon-gama (INF- γ), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) salgırlarlar. Otoimmün hastalıklarda ise Th1 vücudun kendi proteinlerine karşı yanıt oluştururlar. Th2 hücreleri ise antikör aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (6,7).

Th1 ve Th2 hücreler Vit-D nin ortak hedefleridir. CD4+T hücreler düşük konsantrasyonda VDR eksprese ederler fakat aktive oldukları zaman bu konsantrasyon 5 kat artabilir. Vit-D Th1 hücrelerinin proliferasyonunu, INF- γ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltırken, Th2 hücrelerinden ise IL-4 üretimini arttırır (50). İn vivo ortamda D vitamininin oto-immün hastalıkları baskılamasındaki rolünün IL-2 ve IL-4 sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Vit-D'nin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, bu hücrelerde immunglobulin salgılanmasını baskılaması seklindedir (6,7). Vit-D nin tüm bu özellikleri, otoimmün hastalıkların kontrolünde yeni bir tedavi seçeneği olabileceği görüşünü destekler niteliktedir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 2010- 2013 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 Tıp Fakültesi etik kurulunca onaylandı. Kontrol grubu hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu olan sağlıklı gönüllerden oluşturuldu.

Dışlama kriterleri:

- 1-) İleri düzeyde karaciğer yetmezlik bulguları olanlar.
- 2-) Hepatoselüler karsinom öyküsü
- 3-) Ağır alkol kullanımı
- 4-) Beraberinde hemokromatozis veya Wilson hastalığı tanısı olanlar
- 5-) İmmün yetmezlik sendromu bulunanlar
- 6-) Kanser ya da malabsorbsiyon sendromu olanlar
- 7-) Vit-D ya da Vit-D düzeyini etkileyen ilaç kullananlar

Tüm hastalara OİH tanısı, uluslararası OİH çalışma grubunun önerdiği basitleştirilmiş kriterlere göre konuldu. Yine aynı çalışma grubunun önerdiği şekilde tedavi verildi.

3.1. LABORATUVAR DEĞERLENDİRİLMESİ

Viral belirteçler ve serum IgG düzeyleri varolan ELİZA kitleleriyle çalışıldı. ANA, AMA, SMA ve anti-LKM lokal laboratuvar standartlarına göre değerlendirildi, 1/40 yada 1/50 ve üstü değerler pozitif olarak kabul edildi. 25(OH)D hormon testi için, API 3200 kütle spektrometrede LC/MS/MS ölçüm yöntemi için yöntem değerlendirme çalışması yapıldı. Bu yöntem 25-OH-vitamininin serum veya plazmada ekstraksiyondan sonra kantitatif olarak ölçülmesine dayanır. API 3200 tandem kütle spektrometresi 5kV voltajında ve 350°C sıcaklığında çözünürlükle çalışan TurboIonSpray elektrospray kaynaklı bir pozitif modda kullanıldı. Analitlerin tesbiti için MRM (multiple-reaction monitoring) modu kullanıldı. Vitamin serum değerleri için üretici firmanın önerdiği değer aralıkları kullanıldı.

3.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Karaciğer biyopsileri patologlar tarafından değerlendirildi. Fibrosis skorlaması METAVİRE göre 5 skala üzerinde yapıldı (51). Fibrosis skoru 0-II erken evre, III-IV ise ileri evre olarak kabul edildi.

3.3. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ

SPSS 18.0 software programı istatistiksel analiz için kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart deviasyonlar şeklinde belirtildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test, oranların karşılaştırılmasında ise ki-kare test kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 43 OİH ve 29 kontrol grubu olmak üzere toplam 72 kişi alındı. Çalışmaya alınan OİH hastaların genel özellikleri Tablo-5 te özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ve OİH hastalar yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı bakımından benzerdi (Tablo-6). Ortalama serum Vit-D düzeyi OİH hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptandı (16.5 ± 9.9 ng/mL karşı 29.3 ± 15.6 ng/mL, $p=0.0001$). Vitamin D <30 ng/mL olan hastalar ele alındığında ise; bu değerin altında olan OİH li hastaların oranı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti (%86 karşı %52, $p=0.002$). OİH hastaları erken ve ileri evre fibrosis açısından değerlendirildiğinde ise, hastalar yaş, cinsiyet ve serum biokimyasal parametreler bakımından benzer özelliklere sahipti. Fakat ortalama Vit-D düzeyi fibrosis skoru yüksek olan hastalarda fibrosis skoru düşük olan hastalara oranla belirgin ölçüde düşük saptandı (21.8 ± 10.3 ng/mL karşı 11.0 ± 5.8 ng/mL, $p=0.001$). Vitamin D <30 ng/mL olan hastalar ele alındığında ise, fibrozis evresi ileri OİH hastalarında bu değerde Vit-D düzeyi fibrozis evresi düşük olan gruba oranla anlamlı derecede farklıydı (%100 karşı %73, $p=0.01$).

Tablo 5. Çalışmaya katılan 43 OİH hastanın genel özellikleri

Yaş (ortalama)	39.9 ± 13.6
Cinsiyet(K/E)	29/14
ALT*	9.1 ±9.4
AST*	9.4 ±12.5
ALP*	2.0 ± 1.6
Albumin	3.7 ± 0.9
IgG düzeyi (gr/dl)	2295.7 ± 1067.1
Kalsiyum	9.3 ± 0.5
INR	1.1± 0.3
Trombosit	220785.7± 74788
ANA (+) / (-)	39/4
SMA (+) / (-)	20 /23
LKM-1 (+) / (-)	1/42
Fibrosis (0-II/III-IV)	22 /21
OİH skoru (olası/kesin)	9/30
25-OH D vitamini (ng/L)	16.5±9.9
Serum 25-OH D vitamini (ng/L) <30/ >30	37/6
* x normalin üst sınırı	

Tablo 6. Çalışmaya katılan OİH ve sağlıklı bireylerin karşılaştırılması

	OİH grup Hasta sayısı=43	Sağlıklı grup Hasta sayısı=29	P
Yaş(ortalama)	39.9± 13.6	41.7 ±10.4	0.58
Cinsiyet(K/E)	29/14	24/5	0.15
25-OH D vitamini (ng/L)	16.5± 9.9	29.3±15.6	0.0001
Serum 25-OH D vitamini (ng/L) <30/ >30	37/6	15/14	0.002

Tablo 7. Çalışmaya katılan OİH hastalarının fibrozis skoruna göre değerlendirilmesi

	Erken evre fibrozis (skor 0-II) Hasta sayısı=22	İleri evre fibrozis (skor III-IV) Hasta sayısı=21	P değeri
Yaş(ortalama)	45.1±13.4	42.9±13.3	0.39
Cinsiyet(K/E)	17/5	12/9	0.16
ALT*	8.1 ±12.9	11.4 ± 10.6	0.19
AST*	11.4± 23.8	10.5± 9.2	0.16
ALP *	1 ± 0.3	2.1 ± 2.0	0.59
Albumin	3.8 ±1.1	3.7± 0.8	0.39
IgG düzeyi (gr/dl)	2044.7± 592.3	2557.7± 1475.9	0.13
Kalsiyum	9.4 ± 0.5	9.2± 0.5	0.09
INR	1.2 ±0.3	1.27± 0.2	0.01
Trombosit	262.4 ± 97293.3	202153.9 ± 71919.9	0.001
ANA (+) / (-)	20/2	19/2	0.96
SMA (+) /(-)	9/13	11/10	0.65
LKM-1(+)/(-)	0/22	1/20	0.30
25-OH D vitamini (ng/L)	21.8 ± 10.3	11± 5.8	0.001
Serum 25-OH D vitamini (ng/L) <30/ >30	16/6	21/0	0.01
* x normalin üst sınırı			

5. TARTIŞMA

Vit-D reseptörlerinin T ve B hücrelerinin yüzeyinde saptanmasından sonra, oto-immün hastalıkların patogeneğinde bu vitaminin rolü önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir (52,53). Kuzey ülkelerinde insanların güneşe daha az maruziyeti ve neticesinde gelişen düşük Vit-D düzeyi ile artmış oto-immün hastalık sıklığı bu hastalıkların etiolojisinde Vit-D rolünü önemli oranda destekleyen bir klinik gözlemdir (54).

Günümüze kadar gelen çalışmalarda düşük Vit-D düzeyi SLE, romatoid artrit, sistemik sklerozis, tiroid hastalıkları, diabetes mellitus ve Crohn's hastalığı olanlarda sağlıklı bireylere nazaran belirgin oranda düşük bulunmuştur (55-61). Bütün bu hastalıklar arasında, multipl skleroz Vit-D nin rolünün ve patogeneğindeki öneminin en iyi açıklanabildiği hastalıktır. Multipl sklerozlu hastalarda serum Vit-D düzeyi, artmış demiyelizasyon ve gliozisle karakterizedir. Ayrıca Vit-D düşük olan multipl skleroz hastalarında relaps ve tedaviye bağımlılık daha fazla oranda görülmektedir(62).

Bununla birlikte tüm bu oto-immün hastalıklarda ayrıca VDR geninde çeşitli bölgelerinde mutasyonlar saptanmış ve bunlarında oto-immün hastalıkların patogeneğindeki rolüne dikkat çekilmiştir. Tüm bu veriler ışığında otoimmün karaciğer hastalıklarında da serum Vit-D düzeyinin ve VDR gen mutasyonlarının hastalık patogeneğinde rol oynayabileceğini düşünmek realistik bir yaklaşım sayılabilir. Fakat gerek OİH gerekse kolestatik karaciğer hastalıkları olan primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit te serum Vit-D ile ilgili çalışmalar patogeneğindeki olası rolü açıklama için yeterli değildir (43).

Vogel ve ark. OİH ve PBS li hastalarda yapılan çalışmalarda VDR geninde saptadıkları BsmI polimorfizimi PBS hastalarında, Fok polimorfiziminide OİH hastalarında kontrol grubundan anlamlı ölçüde fazla buldular (63). Yine Fan ve ark. yaptıkları çalışmada OİH ve PBS li hastaların FokI, BsmI, ApaI ve TaqI genlerinde polimorfizm saptadılar (64). Fakat literaturde yapılan bu çalışmalarda tanı anında

Vit-D düzeyi ile ilgili yorum yapılmamış ve diğer çalışmalarda da başlangıçtaki serum Vit-D düzeyi değerlendirilmemiştir. Biz yaptığımız bu çalışmada ise yeni tanı almış OİH hastalarında Vit-D düzeyini değerlendirdik ve sonuç olarak OİH hastalarında vit-D düzeyini sağlıklı insanlara göre belirgin ölçüde düşük saptadık. Bu sonuçlar diğer oto-immün kökenli hastalıklarda olduğu gibi OİH inde patogenezinde serum Vit-D nin rol oynadığını düşündürmektedir..

Vit-D eksikliği tüm kronik karaciğer hastalıklarında önemli bir yer tutmaktadır. Karaciğer hastalarının yaklaşık %64-92 sinde serum Vit-D düzeyi düşük bulunmuştur (65). Ayrıca Vit-D düzeyi bu kişilerde hastalık progresyonu ile ters ilişki göstermiştir (65,66). Vit-D nin önceleri sadece kolestatik karaciğer hastalıklarında emilim bozukluğuna bağlı olarak düşük olduğuna inanılmaktaydı fakat; sonraki çalışmalarda diğer kronik karaciğer hastalıkları etyolojilerinde de serumda Vit-D düşüklüğü saptandı (67). Ayrıca bu çalışmalarda Vit-D eksikliğinin bu hastalarda birden fazla sebebe bağlı ortaya çıktığı gösterildi.

Petta ve ark. hepatit-C li hastalarda yaptıkları çalışmada serum Vit-D düzeyi ile hastaların karaciğer histolojisi arasında anlamlı ölçüde ters ilişki saptadılar. Bu çalışmada, ayrıca Vit-D düzeyi düşük olan hastaların hepatit-C tedavisine kalıcı yanıt oranında düşük bulundu (68). Benzer şekilde Arteh ve ark. hepatit-C li hastaların serumunda Vit-D düzeyini kontrol grubuna oranla oldukça düşük buldular (69). Bu çalışmada da hepatit-C ye bağlı siroz gelişen hastalarda Vit-D düzeyi siroz olmayan hepatit-C lilere nazaran anlamlı düzeyde düşüktü.

Yağlı karaciğerli hastalarda da serum Vit-D düzeyini değerlendiren çalışmalar bildirilmiştir. Targher ve ark. yaptıkları çalışmada karaciğer yağlanması olan hastalarda serum Vit-D düzeyi yaş ve cinsiyet bakımından uygun sağlıklı kişilerden belirgin oranda düşük bulundu(70).

Bizim kendi çalışmamızda, OİH li hasta grubunu karaciğer patolojisine göre ileri ve erken evre olarak sınıflandırdığımız zaman ileri evre hastalığı olan OİH lilerde serum Vit-D düzeyi erken evre hastalığı olanlardan belirgin oranda daha düşük izlendi. Bizim ilk defa OİH li hastalarda yaptığımız bu çalışmanın sonucu

diğer karaciğer hastalıklarında yapılan çalışmalarla elde edilen verileri destekler niteliktedir.

Tüm bu bilgiler ışığında halen kesin olamayan veri ise, kronik karaciğer hastalarında Vit-D tedaviye ilave edildiği zaman tedavi başarısına nasıl bir katkı sağlayacaktır. Gerek bizim, gerekse önceki çalışmalarda belirtildiği gibi Vit-D nin sentez basamaklarında karaciğer önemli bir yer tutar. Bir başka ifadeyle kronik karaciğer hastalıklarında gelişen Vit-D eksikliği bütün bu olaylar için neden mi yoksa sonuç mu olduğu tam belli değildir. Fakat günümüzde varolan tedavi kılavuzları özellikle OİH li hastalarda artmış osteoporoz riski nedeniyle Vit-D tedavisi önermektedirler.

VDR gen polimorfizminin bizim hastalarda değerlendirilememesi çalışmamızın önemli bir eksiği gibi görünmektedir. Çalışmamızda OİH de Vit-D eksikliğinin saptanması hem bu çalışmanın devamı, hemde yeni çalışmaların planlanmasında yol gösterici nitelikte önemli bir veri olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vit-D' nin tüm diğer oto-immün hastalıklarda olduğu gibi OİH inde patogenezinde rolü muhtemeldir.

Vit-D düzeyi OİH li hastalarda karaciğer patolojisi ile ters korelasyon göstermektedir. İleri evre fibrozis gösteren hastalarda Vit-D düşüklüğü daha belirgindir.

Yeni tanı alan OİH li hastaların tümünde Vit-D düzeyi bakılmalı ve bu hastalar steroid tedavisi alacağı için ilave Vit-D ile desteklenmelidirler.

VDR gen polimorfizmi ile birlikte yapılacak çalışmalar Vit-D nin OİH deki rolünü daha iyi açıklayabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: new guidelines, new therapies. *Dig Dis.* 2012;30 Suppl 1:11-9.
- 2- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, ve ark. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
- 3- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, ve ark. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
- 4- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, ve ark. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–938.
- 5- Cline J. Calcium and vitamin d metabolism, deficiency, and excess. *Top Companion Anim Med.* 2012;27:159-64.
- 6- Abrams SA, Coss-Bu JA, Tiosano D. Vitamin D: effects on childhood health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:162-70.
- 7- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1137-42.
- 8- Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013;33:338-52.
- 9- Schaefer EA, Pratt DS. Autoimmune hepatitis: current challenges in diagnosis and management in a chronic progressive liver disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:84-9.
- 10- Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959 10;17063:65-9.

- 11- Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:58-72.e4.
- 12- Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991;88:1370–1378.
- 13- Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, ve ark. Cytochrome P4502D6 (193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type-1 positive liver disease. *J Immunol* 2003;170:1481–1489.
- 14- Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver* 2001;21:225–232.
- 15- Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999;341:2068–2074.
- 16- Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ ve ark. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:2028–2035.
- 17- Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, Farrant JM, Duthie A, Mieli-Vergani G ve ark. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994;19:609–615.
- 18- Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F ve ark. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:844–850.
- 19- Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, Granito A, Guidi M, Ferri S ve ark. Evidence of a genetic basis for the different geographic occurrences of liver/kidney microsomal antibody type 1 in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007;52:179–184.

- 20- Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;31:49–53.
- 21- Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, et al. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2006;176:4484–4491.
- 22- Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, et al. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004;41:31–37.
- 23- Czaja AJ. Emerging opportunities for site-specific molecular and cellular interventions in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2712-26.
- 24- Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* 2005;40:127–164.
- 25- Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29:241–253.
- 26- Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Büschenfelde KH, ve ark. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2000;355:1510-5.
- 27- Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, Purnak T, Muratori L, Quarneti C, ve ark. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver Int.* 2013;33:190-6.
- 28- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006 5;354:54-66.
- 29- Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48:1540-8.
- 30- 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;42:53-62.

- 31- 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;35:75–81.
- 32- Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, ve ark. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:208-13.
- 33- Czaja AJ. The Overlap Syndromes of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*.2013;58:326-43.
- 34- Bonder A, Retana A, Winston DM, et al. Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis–Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:609-12.
- 35- 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;59:246–249.
- 36- Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009;29:315–330.
- 37- Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;60:1611-29.
- 38- Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2012;57:2248-66.
- 39- Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004; 12:19- 23.
- 40- Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das kristallisierte Vitamin D₂, *LJ Ann Chem* 1932; 492: 226.

- 41- Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R ve ark. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89- 90: 449- 52.
- 42- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J Clin Nutr* 2004; 80: 1689- 96.
- 43- Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013: S2210-7401(13)00128-9.
- 44- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287– 9.
- 45- Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 26- 32.
- 46- Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94- 111.
- 47- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-8.
- 48- Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: S1678- 88.
- 49- Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ. 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221:1181- 3.
- 50- Mahon BD, Wittke A, Weaver V. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4-positive T cell. *J Cell Biochem* 2003; 89: 922- 32.

- 51- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–293.
- 52- Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001 Dec;15(14):2579-85.
- 53- Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179:1634-47.
- 54- Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafirir Y, Altman A, ve ark. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J.* 2010;12:751-6.
- 55- Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sanchez-Castanon M, Lopez-Hoyos M, ve ark. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature *Autoimmun Rev*, 10 (2011), pp. 490–494.
- 56- Hajas A, Sandor J, Csathy L, Csipo I, Barath S, Paragh G, ve ark. Vitamin D insufficiency in a large MCTD population *Autoimmun Rev*, 10 (2011), pp. 317–324.
- 57- Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, ve ark. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases *Cell Mol Immunol*, 8 (2011), pp. 243–247.
- 58- Papiha S.S., Pal B. Gc (vitamin D binding protein) subtypes in rheumatoid arthritis *Hum Genet*, 70 (1985), pp. 278–280.
- 59- Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas A.G, Hoyos Lopez M, Rozman B, Efes I, ve ark. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*, 39 (2012), pp. 234–239.

- 60- Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepany T, ve ark. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D. *Ann Rheum Dis*, 69 (2010), pp. 1155–1157.
- 61- Eloranta J.J, Wenger C, Mwinyi J, Hiller C, Gubler C, Vavricka S.R ve ark. Association of a common vitamin D-binding protein polymorphism with inflammatory bowel disease *Pharmacogenet Genomics*, 21 (2011), pp. 559–564.
- 62- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832-8.
- 63- Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;35:126-31.
- 64- Fan L, Tu X, Zhu Y, Zhou L, Pfeiffer T, Feltens R, ve ark. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:249-55.
- 65- Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 513–20.
- 66- Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: Is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 417–21.
- 67- Monegal A, Navasa M, Guanabens N. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 148–54.

- 68- Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51:1158-67.
- 69- Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2624-8.
- 70- Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:517-24.