



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARININ
KLİNİK ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Kenan ÖZENDİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ocak, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARININ
KLİNİK ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Kenan ÖZENDİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Celal ULAŞOĞLU

İSTANBUL
Ocak, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Kenan Özendi'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARININ KLİNİK ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

.....

Üyeler

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 22.01.2019

Yazar Bildirimi

“OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARININ KLİNİK ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Kenan ÖZENDİ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2019

Dr. Kenan ÖZENDİ

İmza: _____

Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Dr. Kenan ÖZENDİ



Teşekkür

Eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkılarından dolayı değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a, Sn. Prof. Dr. İlyas TUNCER'e, Sn. Prof.Dr. Mehmet UZUNLULU 'ya, Sn. Prof. Dr. Mustafa KANAT'a, Sn. Doç. Dr. Banu MESCI'ye

Bilgi, tecrübesiyle, azim ve çalışkanlığıyla örnek aldığım, tez konumun belirlenmesinden bitimine kadar her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Celal ULAŞOĞLU'na

3 yıl önce lenfoma nedeniyle vefat eden sevgili babamın tüm tanı, tetkik ve tedavisi boyunca emeği geçmiş, ilgi alaka göstermiş ve şefkatini esirgememiş isimlerini buraya sığdıramadığım tüm hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve personellerimize,

Zorlu ve yorucu asistanlık döneminde her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Yeliz 'e

Ve hayatıma girdiğinden beri mutluluk, huzur kaynağım olan sevgili oğlum METEHAN'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kenan ÖZENDİ

kenanozendi@gmail.com

Özet

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARININ KLİNİK ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Amaç: Bu çalışmada gastroenteroloji kronik hepatit polikliniğinde takipli otoimmün karaciğer hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin, eşlik eden komorbiditelerinin, gelişen komplikasyonlarının, değişen semptom varlığının ve tedavi yanıtlarının incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada tek-merkez deneyimi olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kronik hepatit polikliniğinde mevcut olan 1824 poliklinik hasta dosyası incelendi. Mayıs 2000 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran otoimmün karaciğer hastalığı olan hastaların takip dosyaları ve elektronik ortamdaki kayıtları tarandı. Kayıtları incelenen hastalardan kriterlere uygun olan 111 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 55 Primer Biliyer Kolanjit (PBC) tanılı hasta, 44 Otoimmün Hepatit tanılı (OİH) hasta, 10 Örtüşen Sendromlu hasta ve 2 Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) tanılı hasta incelendi. Bu hastaların 101'i (%90,9) kadın, 10'u (%9) erkekti. Hastaların genel yaş ortalaması 56,44±13,64 (23-84)'dür. Hastaların polikliniğe en sık başvuru nedeni halsizlik (%58,5), kaşıntı (%36,9) ve karın ağrısı (%33,3) gibi semptomlardı. Hastaların 18'inin (%16,2) ise başka nedenlerle tetkik edilirken karaciğer enzim değerlerinde yükseklik saptanması üzerine otoimmün karaciğer hastalığı açısından araştırıldığı saptandı. 3 hastanın (%2,7) ise dekompanseasyon ile başvurduğu saptandı. Hastaların 41'inde (%36,9) başka otoimmün hastalıkların eşlik ettiği görüldü. En sık eşlik komorbid hastalıklar Osteoporoz (%29,7), Diyabetes Mellitus (%18) ve Esansiyel Hipertansiyon (%24,3) olduğu görüldü. Hastaların 86'sının (%77,4) tedavi yanıtı, 6'sının (%5,4) ise tedavi yanıtı olmadığı görüldü. Tanı anında 5 hastada (%4,5) ve takip sırasında 17 hastada (%15,3) siroz geliştiği izlendi. Sirozlu hastalarda başlangıç semptom ve bulguları kilo kaybı, sarılık, asit, ödem, ensefalopati, hepatosplenomegali ve varis olarak belirlendi. 2 hastada karaciğer transplantasyonu yapıldığı, takip sırasında 13 hastanın eksitus

Özet

olduğu ve bunlarda siroz sıklığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi ($p<0,001$).

Sonuç: Otoimmün karaciğer hastalıkları asemptomatik transaminaz yüksekliğinden akut fulminan karaciğer yetmezliğine kadar farklı spektrumda klinik prezentasyonlara sahiptir. Hastalar biyokimyasal, histolojik ve görüntüleme yöntemleriyle takip edilmelidir. Halsizlik, kaşıntı gibi tedaviye dirençli semptomlar sistematik bir şekilde değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün, karaciğer, klinik, demografik



Abstract

CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF AUTOIMMUNE LIVER DISEASE

Objective: The aim of this study was to investigate the clinical and demographic characteristics, comorbidities, complications, symptom presence of the patients with autoimmune liver disease registered in the chronic hepatitis outpatient clinic in gastroenterology department.

Methods: In this retrospective study as a single-center experience in Istanbul Medeniyet University Goztepe Education and Research Hospital gastroenterology outpatient clinic, 1824 polyclinic patient files were examined. Between May 2000 and May 2018, follow-up files and electronic records of patients with autoimmune liver disease were screened. A total of 111 patients who were in accordance with the research criteria were included into the study.

Results: In our study, 55 patients with primary biliary cholangitis (PBC), 44 patients with autoimmune hepatitis (OIH), 10 patients with overlapping syndrome and 2 patients with primary sclerosing cholangitis (PSK) were evaluated. Of these, 101 (90.9%) were female and 10 (9%) were male.

The mean age of the patients was 56.44 ± 13.64 (23-84). The most common symptoms for presentation were fatigue (58.5%), pruritus (36.9%) and abdominal pain (33.3%). 18 (16.2%) of the patients were investigated for autoimmune liver disease due to elevated liver enzymes. 3 patients (2.7%) were admitted with decompensated liver disease. 41 of the patients (36.9%) were accompanied by other autoimmune diseases. Osteoporosis (29.7%), Diabetes Mellitus (18%) and Essential Hypertension (24.3%) were the most common comorbid diseases. It was seen that 86 of the patients (77.4%) had a sufficient treatment response and 6 (5.4%) were un-responsive to treatment. At the time of diagnosis, cirrhosis was present in 5 patients (%4,5) and 17 patients (%15,3) developed cirrhosis during follow-up. Among the initial symptoms, weight loss, jaundice, ascites, edema, encephalopathy, hepatosplenomegaly and esophageal varices were more common in patients with cirrhosis. Liver transplantation was observed in 2 patients. Thirteen patients had died during follow-up.

Abstract

Conclusion: Autoimmune liver diseases have different clinical presentations ranging from asymptomatic transaminase elevation to acute fulminant liver failure. Patients should be followed with biochemical, histological and imaging methods. Treatment-resistant symptoms such as fatigue and pruritus should be evaluated systematically.

Keywords: autoimmune, liver, clinic, demographic



İçindekiler

Şekil Listesi	xı
Tablo Listesi	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. OTOİMMÜN HEPATİT	2
2.1.1. Tanımlama	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji- Patogenez.....	4
2.1.4. İmmünogenetik Özellikler	4
2.1.5. Potansiyel Tetikleyiciler.....	6
2.1.6. Effektör İmmün Mekanizma.....	7
2.1.7. Regülatör İmmün Mekanizma	10
2.1.8. Klinik Prezantasyon ve Tanı	11
2.1.8.1. Semptom ve Fizik Muayene Bulguları.....	11
2.1.8.2. Laboratuvar	12
2.1.8.3. Otoantikorlar	13
2.1.9. Histoloji.....	16
2.1.10. Tanı.....	19
2.1.11. Klinik Kriterler.....	20
2.1.11.1. Skorlama Sistemi	22
2.1.12. Sınıflama ve Varyantlar	25
2.1.12.1. Tip 1 Otoimmün Hepatit.....	25
2.1.12.2. Tip 2 Otoimmün Hepatit.....	26
2.1.12.3. Diğer Klinik Varyantlar.....	27
2.2. PRİMER BİLİYER KOLANJİT	31
2.2.1. Tanım.....	31
2.2.2. Epidemiyoloji.....	31
2.2.3. Patogenez	31
2.2.4. Klinik Prezantasyon ve Tanı	32
2.2.5. Tedavi.....	34

2.2.5.1. Standart tedavi	34
2.2.5.2. Yorgunluk tedavisi	35
2.2.5.3. Kaşıntı tedavisi	36
2.2.6. Prognoz	36
2.3. PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT.....	37
2.3.1. Epidemiyoloji.....	37
2.3.2. Patogenez	37
2.3.3. Klinik Prezantasyon ve Tanı	38
2.3.4. Tedavi.....	40
2.3.4.1. Standart tedavi	40
2.4. ÖRTÜŞEN SENDROMLAR.....	40
2.4.1. Otoimmün Hepatit ve Primer Biliyer Kolanjitin Örtüşme Sendromu	41
2.4.2. Otoimmün Hepatit ve Primer Sklerozan Kolanjitin Örtüşme Sendromu	42
2.4.3. Primer Biliyer Kolanjit ve Primer Sklerozan Kolanjit: Örtüşme Sendromu veya birliktelik mi?	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	44
3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	44
3.3. ÇALIŞMA	44
3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	58
Kaynaklar	67
Etik Kurul Onayı	89

Şekil Listesi

2.1: Otoimmün hepatitte hastalığında doku hasarı patolojisi	9
2.2: OİH'te KC biyopsisinde çoğunlukla plazma hücrelerin oluşturduğu portal inflamasyon.....	18
2.3: Sentrilobüler (zon 3) inflamasyon ve hepatosit	18
2.4: İnterface hepatit	19
2.5: Otoimmün hepatit tanı algoritması.	21
2.6: Primer Biliyer Kolanjitin histolojik bulguları (77).....	34
2.7: PSK'da soğan zarı görünümünün erken ve geç dönemleri.....	39
4.1: Osteoporoz tanı grup dağılımı	49
4.2: Diyabetes Mellitus tanı grup dağılımı	50
4.3: Esansiyel Hipertansiyon tanı grup dağılımı	50
4.4: Tedaviye yanıt oranları.....	51
4.5: Hastaların kan grupları	53

Tablo Listesi

2.1:	Otoimmün Hepatitin Coğrafi Değişik Bölgelerdeki Epidemiyolojisi.....	4
2.2:	Otoantikörler ve Otoimmün Karaciğer Hastalıklarındaki Hedefleri	15
2.3:	Otoimmün hepatitin ayırıcı tanısı.....	20
2.4:	IAHG' nin yeniden düzenlenmiş tanı puanlama sistemi	23
2.5:	OİH tanısına yönelik basitleştirilmiş kriterler	24
2.6:	Otoantikör tipleri temel alınarak OİH sınıflandırılması	25
2.7:	Primer biliyer kolanjitin histolojik evreleri	33
2.8:	PBC'li hastaların ursodeoksikolik asidin tedavisine verdikleri cevapların değerlendirilmesi	35
2.9:	Chazouilleres ve ark. tarafından önerilen OİH-PBC örtüşme sendromu tanı kriterleri	42
4.1:	Demografik özellikler	46
4.2:	Hastaların polikliniğe başvuru nedenleri	47
4.3:	Tanı anında var olan ve halen devam eden semptom ve bulgular	48
4.4:	Komorbiditeler	49
4.5:	Hastaların almış oldukları güncel tedavi rejimleri.....	51
4.6:	Tanı anındaki semptomların klinik yanıtı göre oranları.....	52
4.7:	Yeni gelişen semptomlar.....	52
4.8:	Hastaların operasyon geçirme oranları	53
4.9:	Hastaların batin ultrasonografi bulguları	54
4.10:	Hastaların tiroid ultrasonografi bulguları	54
4.11:	Hastaların göz muayene bulguları	55
4.12:	Sirozlu hastaların başlangıç semptom özellikleri.....	55

4.13: Hastaların kas iskelet sistemi bulguları.....	56
4.14: Hastaların cilt bulguları	57
4.15: Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları	57
4.16: Eksitus olan hastaların başlangıç semptomları	57



Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ANA	Anti Nükleer Antikor
Anti- Sentromer	Anti Sentromer Antikor
Anti-Scl 70	Anti Skleroderma 70 Antikor
CREST	Kalsinozis, Raynaud fenomeni, Özefagus dismotilite, Sklerodaktili, Telenjiektazi
DBH.....	Diğer Bağ Doku Hastalıkları
GÖRH	Gastroözefajiel Reflü Hastalığı
KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri
PAH	Pulmoner Arter Hipertansiyonu
PG.....	Prostoglandin
RA.....	Romatoid Artrit
RF.....	Raynaud Fenomeni
SLE.....	Sistemik Lupus Eritamatozis
SS.....	Sistemik Skleroz
TGF-beta.....	Doku Büyüme Faktörü beta
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
6-MP	6-merkaptopurin
AAA.....	Anti-aktin antikor
AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışması Birliği (American Associatio for the Study of Liver Diseases)
ALP	Alkalin fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AMA.....	Anti-mitokondrial antikorlar
ANA	Anti-nükleer antikorlar
ANCA.....	Anti notrofil sitoplazmik antikorlar
Anti SLA/LP.....	Anti-cozunebilir karaciğer antijen/karaciğer pankreas antijen
Anti-LC-1	Anti-Karaciğer sitozol antikor tip1

Kısaltmalar

Anti-LKM-1	Anti-karaciğer bobrek mikrozomal antikorları tip 1
Anti-LKM-3	Anti-karaciğer bobrek mikrozomal antikorları tip 3
APC.....	Antijen sunan hücreler
ASGPR	Asiyaloglikoprotein reseptör
ASMA.....	Anti-duz kas antikorları
AST.....	Aspartat aminotransferaz
AZA.....	Azatiyopurin
CIE	Counter immun elektroforez
CTLA-4.....	Sitotoksik T lenfosit antijen-4
CYP2D6	Sitokrom P4502D6
DID.....	Double-dimension immundifuzyon
DsDNA.....	Cift sarmallı deoksiribonukleik asit
EASL.....	Avrupa Karaciğer Çalışması Birliği (European Association for the Study of the Liver)
ELISA.....	Enzim linked immunosorbent assay
FOXP3	Fox kutu-P3 transkripsiyon faktörü
FTCD	Formimino transferaz-siklodeaminaz
GGT	Gammaglutamil transpeptidaz
Gis kanama.....	Gastrointestinal kanama
HCC	Hepatoselluler karsinom
HCV	Hepatit C virüs
Hep2	İnsan epitelyal tip 2
HLA	İnsan lokosit antijeni
IAIHG.....	Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu(International Autoimmune Hepatitis Group)
IB.....	İmmunoblot
IFN.....	İnterferon
Ig	İmmunglobulin

Kısaltmalar

IgG.....	İmmunglobulin G
IIF.....	İndirek immunfloresan
IL.....	İnterlökin
İTregs.....	İnduklenmiş reglatuvar T hücreleri
KC.....	Karaciğer
KCFT.....	Karaciğer fonksiyon testleri
KS.....	Kortikosteroid
LIA.....	Line immuno assay
LSEC.....	Karaciğer sinuzoidal endotelyal hücreler
MELD.....	Son evre karaciğer hastalıkları model skoru (Model for end-stage liver disease)
MF.....	Mikrofilament
MHC.....	Major histokompatibilite kompleksi
MMF.....	Mikofenolat mofetil
NASH.....	Non-alkolik steatohepatit
NK.....	Doğal öldürücü (katil)
NTregs.....	Doğal reglatuvar T hücreleri
OİH.....	Otoimmün hepatit
OSK.....	Otoimmün sklerozan kolanjit
PANNA.....	Periferel anti-nuklear notrofil antikorları
PBC.....	Primer biliyer kolanjit
PSK.....	Primer sklerozan kolanjit
RIA.....	Radio-immun presipitation assay
SL-antijen.....	Soluble liver antijen (cozunebilir karaciğer antijeni)
sn-RNPs.....	Kucuk nuklear ribonukleoproteinler
TCR.....	T hucre reseptörleri
Th0.....	T-helper
Tim-3.....	T-hucre-immunoglobulin-ve-musin-

Kısaltmalar

	domain-iceren-molekul-3
TNF- α	Tumor nekrozis faktor alfa
TPMT	Thiopurin metiltransferaz
UDCA.....	Ursodeoksikolik asit



GİRİŞ ve AMAÇ

Otoimmün karaciğer hastalıkları hepatosit ve biliyer hücreleri hedef alan kontrolsüz inflamatuvar cevabın neden olduğu, otoantikör oluşumu ile karakterize göreceli olarak geniş bir grup karaciğer hastalıklarını içerir. Bu hastalık grubunu esas olarak Otoimmün Hepatit (OİH), Primer Biliyer Kolanjit (PBC), Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) ve bunların örtüşme sendromları oluşturur.

Otoimmün hepatit karaciğerin kronik, ilerleyici, inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Prevelansı 100.000'de 0,1-1,2 olan otoimmün karaciğer hastalıkları kronik karaciğer hastalıklarının %11-23 ünü oluşturmaktadır. Birleşik Devletler’inde ve Avrupa’da yapılan karaciğer transplantasyonların yaklaşık %25’inde altta yatan neden otoimmün karaciğer hastalığı olarak bildirilmiştir. Otoimmün karaciğer hastalıkları asemptomatik transaminaz yüksekliğinden, akut fulminan karaciğer yetmezliğine kadar geniş spektrumlu klinik özelliklere sahiptir. Otoimmün Karaciğer hastalıklarının medikal takibi son derece önemlidir. Zira 10 yıllık HCC gelişme riski %0,7 iken tanı anında 1 yıllık mortalitesi topluma göre 6 kat, 10 yıllık takipte 3 kat daha fazladır. Takipli hastaların ölüm nedenlerinde %65 karaciğer hastalığı ile ilişkili patoloji saptanmıştır.

Bizde kliniğimizde takip edilen otoimmün karaciğer hastalarının klinik ve demografik özelliklerini, tanı anındaki bulgu ve semptomları, tedaviye vermiş oldukları yanıtları, yeni gelişen semptom ve komplikasyonları, eşlik eden morbiditeleri tanımlamayı ve bulguları literatürle karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. OTOİMMÜN HEPATİT

2.1.1. Tanımlama

Otoimmün hepatit sebebi tam olarak bilinmeyen histolojik olarak interface hepatiti ve lenfoplazmositer infiltrasyonun izlendiği, biyokimyasal olarak artmış transaminaz yüksekliği, hipergamaglobülinemi'nin ve otoantikörlerin izlendiği otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tanı için Wilson, kronik viral hepatit, ilaç ilişkili karaciğer hastalığı, alkol dışı karaciğer yağlanması ve PSK, PBC gibi immün-kolangiyopatilerin ekarte edilmesi gerekir. Sentrilobüler nekroz, interface nekrozunun oluşumunun erken safhası veya alevlenme olabileceğini gösterebilir (1). Karaciğerde ilerleyici nekro-inflamatuvar ve fibrotik değişiklikler oluşmasına neden olan temel mekanizma; normal hepatosit membran proteinine ve membran üzerindeki antijenik determinantlara karşı kontrolü sağlayan regülatuvar T lenfosit aktivitesinin yetersiz olmasıdır (2)

İlk defa 1950 yılında, Jan Waldenström tarafından, akneiform döküntü, spider anjiyom izlenen çoğunlukla genç kadınların etkilendiği, karaciğer sentez fonksiyon bozukluğu; hipergamaglobülinemi ve dalgalı seyirli, persistan hepatitle gidiş gösteren karaciğer disfonksiyonu olarak tariflenmiştir (3)

“Otoimmün hepatit” ismi 1950'li yıllarda kullanılmaya başlansada 1993'te bu isim kabul görmüştür. Bu tarihten önce ‘kronik aktif hepatit’, ‘aktif kronik hepatit’ gibi farklı isimler de kullanılmıştır (4).

Takip eden süreçte; lupus eritematozus hücrelerinin varlığı ve serolojik olarak anti nükleer antikor (ANA) ile çift-sarmallı deoksiribonükleik asit (dsDNA) antikorlarının pozitifliğinin saptanması, hastalığın temelinde immün tolerans kaybının yattığının düşünülmesine ve “lupoid hepatit” olarak adlandırılmasına sebep olmuştur (5-6). Takip eden yıllarda ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilerek “kronik aktif otoimmün hepatit” olarak

adlandırılan hastalığın; İngiltere’de 1992 ve Amerika’da 1994 yıllarında gerçekleştirilen iki uluslararası çalışma toplantısında, spontan remisyonlarla ve alevlenmelerle giden dalgalı seyir gösterdiği kabul edilmiştir. Bu hastalık için OİH tanımlaması kullanılmaya başlanmıştır (7-8).

2.1.2. Epidemiyoloji

OİH global olarak tüm yaş gruplarında her iki cinsiyeti etkiler (9). İsviçre’de hastaların %76’sı kadın iken Birleşik Devletler’de kadın/erkek oranı 3,5:1’dir. Erkeklerde pik insidans ergenlik dönemin sonunda izlenirken kadınlarda menapoz sonrası insidans pik yapar (10). OİH nadir bir hastalık olmasına karşın insidansı artmaktadır. Prevelansı ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Epidemiyolojisi ile ilgili pek çok çalışma Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG) Skorum Sistemi oluşturulmadan önce yapıldığı için yeni kriterlere göre gerçek prevelansı bilinmemektedir (11). Norveç’te yapılan bir çalışmada OİH’in insidansı 1,9/100.000/yıl ve prevelansı 16,9/100.000 kişi olarak raporlanmıştır (12). IAIHG skorlama sisteminin kullanıldığı bir çalışmada OİH’in prevelansının Alaska yerlilerinde 35,9/100.000 kişi olduğu bildirirmiştir (13). Daha güncel olarak Danimarka’da yapılan ulusal bir kohort çalışmasında bulunan 1,68 vaka/100.00 kişi insidans; OİH’in 1994-2012 arasında görülme oranının arttığını işaret etmiştir (14). Asya’da OİH vakalarının az olduğu düşünülürken; Japonya’da insidansın 0,08-0,15/100.000 kişi/yıl kadar düştüğü gözlenmiştir (15).

Tip 2 otoimmün hepatit genç erişkinlerde pik yapmaktadır. Tip 1 otoimmün hepatitte kadın erkek oranı 4:1 iken, bu oran Tip 2 otoimmün hepatitte 10:1’lere kadar çıkmaktadır. Erkeklerde daha erken yaşta görülme ve daha sık alevlenme olmasına rağmen, sağ kalım oranları kadınlara oranla daha yüksektir (16).

HCV pozitif hastalarda giderek artan otoantikordlardan dolayı bazı HCV’li hastalar yanlışlıkla OİH tanısını alırken OİH olup akut karaciğer yetmezliği kliniğiyle gelen bazı vakalar kriptojenik siroz düşünülerek gözden kaçmaktadır. Bu şekilde gerçek insidansı elde etmek güç olmaktadır (17).

Afrikan-Amerikalılarda sirozun daha sık görülmesi, tedavi başarısızlığının daha sık olması ve mortalitenin beyaz Amerikalılara göre daha yüksek olması; en düşük sürvinin Asyalı Amerikalılarda görülmesi, hastalığın

coğrafi farklılıklara bağlı olarak değişik hastalık şiddeti göstermesi, değişik prezentasyona sahip olması coğrafi bölgelere göre etiyolojik faktörlerin ve düzenleyicilerinin olması yönündeki şüpheyi doğurmuştur (18).

Tablo 2.1: Otoimmün Hepatitin Coğrafi Değişik Bölgelerdeki Epidemiyolojisi

Yer	Yıl	Her 100.000 Kişide		Kaynaklar
		İnsidans	Prevelans	
Japonya	1997	0,08-0,15	-	Toda ve ark. (15)
Norveç	1998	1,9	16,9	Boberg ve ark. (12)
Alaska	2002	-	35,9	Hurlburt ve ark.(13)
İspanya	2004	0,83 ^a	11,6 ^a	Primo ve ark. (19)
İngiltere	2007	3,0	-	Whalley ve ark. (20)
Yeni Zelanda	2010	2,0	24,5	Ngu ve ark. (21)
Hollanda	2014	1,1	18,3	Gerven ve ark (22)
Danimarka	2014	1,68	23,9	Lisbet ve ark. (23)

^a14 yaştan büyük yetişkinler

2.1.3. Etiyoloji- Patogenez

OİH genetik yatkınlık, antijenik maruziyet, çevresel uyarıların etkisi sonucunda otoantikor oluşumu, imminosit aktivasyonu ve efektör hücre proliferasyonunun sonucudur. Genetik varyasyonlar veya polimorfizmler hastalık riskini azaltır veya artırırlar. Tetikleyici faktör olarak enfeksiyonlar, toksik maddeler ve ilaçlar öne sürülmüştür. Maruziyet anı ile antikor oluşum zamanı arasında çok uzun bir süre olabilir ve antijenik uyarı ortadan kalksa bile hastalığın patogenezini devam edebilir. CD4+ Th hücreleri esas efektör hücrelerdir ve bunların aktivasyonu patogenezdeki ilk basamaktır (1).

2.1.4. İmmünojenetik Özellikler

OİH'e duyarlılığa neden olan yüksek derecede farklılıkların olduğu İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) 6. Kromozomda lokalizedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da esas duyarlılığa neden olan halotip HLA-DRB1*03 ve HLA-DRB1*04 olduğu izlenmiştir (24). Bu ilişki yakın zamanda yapılan ilk OİH

genom projesinde (GWAS) konfirme edildi (25). Japonya'da OİH HLA-DRB1*04 ile güçlü ilişkili olarak izlendi (26). HLA-DR*07 ve HLA-DR*03 halotipleri Birleşik Krallık, Mısır ve Brezilya'da tip 2 OİH ile ilişki saptanmıştır (27-28-29). HLA kanıtlarının yanında sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4), tümör nekroz faktör (TNF) \pm gen promotörü, FAS ile ilişkili kanıtlar da rapor edilmiştir. Yapılan ilk GWAS tip 1 OİH'in CARD10 ve SH2B3 gen varyantlarıyla ilişkili olduğunu gösterdi. Zaten SH2B3 Primer Biliyer Kolanjit ve Primer Sklerozan Kolanjit ile ilişkisi daha önce de gösterilmiştir (30).

Beyaz kuzey Amerikalılarda ve kuzey Avrupalılarda OİH için duyarlılığı gösterilmiş alleller HLA-DRB1*0303 ve HLA-DRB1*0401 dir. Farklı etnik gruplar farklı duyarlı allellere sahiptir ama bu alleller benzer antijen bağlayıcı kısım "paylaşılmış motife" sahiptir. Bu da aynı veya benzer antijenik uyarımı destekler. Kuzey Amerikalılarda ve kuzey Avrupalı OİH'li hastalarda paylaşılmış motif 6 amino asit koddan oluşan LLEQKR dır. Bu sıralama sınıf 2 MHC molekülünün DR β polipeptit zincirin 67 ile 72.pozisyonunda bulunur ve 71.pozisyonunda bulunan Lizin (K) duyarlılığın kritik belirleyicisidir.

Meksikan, Japon, Çin ve Arjantin yetişkinlerinde duyarlı olan allel DRB1*0404 ve DRB1*0405 kuzey Amerikanlılar ve kuzey Avrupalılar ile DR β 71'deki Lizin yerine Arjinin hariç aynı kodu içerirler. Pozitif yüklü Arjinin yapısal olarak Lizine benzemekle birlikte sınıf 2 MHC molekülünün antijen bağlanma özelliğini büyük ölçüde etkilemez.

Kritik 6 amino asit motifi OİH'te peptitlerin bağlanmasını sınırlar. Multipl self antijen veya yabancı antijen tatmin edici minimum yapısal benzerliğe sahip olmadığı için immünojenik peptit olarak sunulur (1).

DRB1*1301 Arjantin, Brezilya, Venezuela ve Peru'da OİH ile ilişkilidir ve bu alel DR β 67-72 pozisyonunda ILEDER'i kodlar. Glutamik asit (E), aspartik asit (D) ve glutamik asit (E) sırasıyla DR β 69, DR β 70 ve DR β 71'de pozisyon alırlar. Sınıf 2 MHC molekülünde kritik yerde bulunan bu negatif yüklü amino asitler global 'paylaşılmış motif' hipotezini kuşkulu hale getirir. Farklı bölge ve etnik gruplarda OİH duyarlılığı bölgesel faktörlere veya Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da saptanandan başka genetik özellikler ile ilgili olabilir. Güney Amerika'da DRB1*1301 uzun süren hepatit A enfeksiyonu (HAV) ile ilişkilidir ve bu aleli taşıyan kişiler kendi çevrelerinden viral ve hepatik antijenlere uzun süre maruz kalanlardan seçilmişlerdir ve bu da

OİH'e duyarlılık oluşturmuş olabilir (31). Farklı coğrafik bölgelerde bireysel duyarlılığa neden olan alelleri inceleme anlayışı hastalığın nedenini bulma yolunu açabilir.

OİH poligenetik bir hastalıktır. Ancak monogenik hastalık olan otoimmün poliglandüler sendrom-1 (OPS-1) ve otoimmün poliendokrinopati kandidiyazis ektodermal displazi sendromlarında (APECED) da OİH tanımlanmıştır. Bu hastalar timusta T hücrelerin toleransında ana rol oynayan otoimmün regülatör gende (AIRE) ve FOXP3 homozigot mutasyonlardan muzdariptir. Bu durumların hepsinin OİH patogenezinde de rol oynayan T hücre regülatör hasarı sonucu olabilir (32-33).

2.1.5. Potansiyel Tetikleyiciler

OİH'e nedeni tam olarak belirlenememiş olsa da çeşitli klinik özelliklere neden olabilecek viral, ksenobiyotik ve ilaçlar hastalığın etkeni olarak önerilmiştir (34). En çok bu tetikleyici faktörlerin epitoplalarının, self-antijenler ile moleküler benzerliği olduğu ve self-toleransı alt ettiği (35), virüsün proinflamatuvar bir uyarı oluşturarak, düzenleyici ağı bozup ve aralıksız otoimmün reaksiyonlara neden olduğu ileri sürülmüştür. Ancak ne moleküler benzerliğin otoimmün hastalıklara neden olduğu, ne de OİH'te immünositlerde çapraz reaksiyonun varlığı insanlarda kanıtlanmamıştır (36). Genetik olarak duyarlılığı olan bireylerde OİH için potansiyel tetikleyicilerden birisi olan yabancı bir antijenin bireyin kendi yapısal komponentlerine çapraz reaksiyon gelişmesine neden olan bir mekanizma da moleküler taklitçiliktir. Moleküler taklitçilik yabancı antijenin kendi antijen gibi tanınması immün tolerans kaybının en yaygın açıklamasıdır. Fakat bu mekanizma otoimmün hastalıkları tam olarak açıklayamamıştır. Moleküler taklitçiliği destekleyen bir durum da hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüse (HCV) bağlı oluşan hepatittir ki kronik inflamasyon sırasında otoimmünite yaygın bir durumdur. Kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olan bireylerde bir noktada otoantikor pozitifliği saptanılmaya başlanır (37-38).

Kronik HCV enfeksiyonların %10'unda anti-LKMB-1 antikor pozitifliği saptanır. Enteresan olarak bu antikor pozitifliği olan grupta antikor titresi ile hastalık şiddeti korele bulunmuştur (39). Tip 2 OİH vakalarında sitokrom P4502D6 (CYP2D6) anti-LKM-1'in esas otoantijenik hedefidir. Anti-LKM-1 antikorlarının HCV, Herpes Sipleks Virüs-1 ve Sitolomegavirüs

(CMV) homolog kısımları ile çarpaz reaksiyon verdiği gösterilmiştir ve böylelikle otoantikor oluşumu için “çoklu vuruş” mekanizması ve sonunda tip-2 OİH gelişimi söylenebilir (40). Bu modelde virüslere kadar pek çok maruz şeye maruz kalma genetik olarak duyarlı bireyde B hücre ve T hücre seviyesinde çarpaz reaksiyon oluşumunu kolaylaştırabilir (41). Neden olabilen diğer virüsler ise hepatit A, hepatit E, ebstein bar virüs ve kızamık virüsüdür.

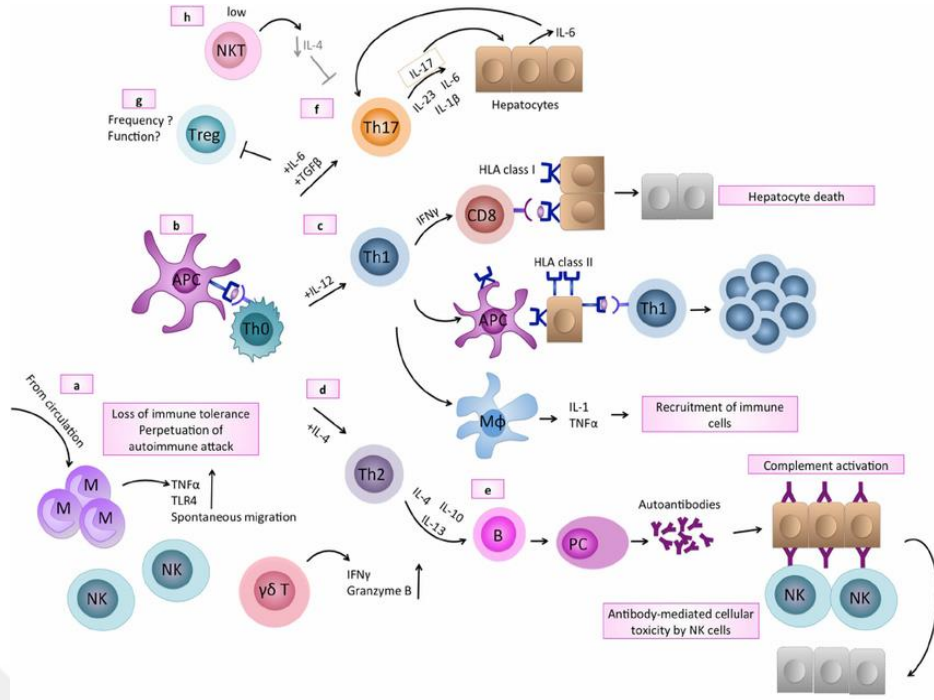
Bazı çalışmalarda otoimmünite gelişmesine neden olan virüs dışı etkenler tesbit edilmiş. Önemli çevresel tetikleyiciler arasında melatonin, propiltiyourasil, diklofenak, statinler, nitrofurantin, ornidazol ve minosiklin gibi antibiyotikler ve adalimumab, infliksimab gibi anti-tümör nekroz faktör (TNF) ajanlar yer alır (42-43). Bu faktörler, her nasılsa bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Çünkü pek çok OİH özelliği gösteren ilaçla indüklenen karaciğer hasarında (DILI) uzun süre immünsüpresif ajan tedavisine ihtiyaç kalmaz (42). İnterferon (IFN) ile tedavi otoimmüniteyi açığa çıkarabilir veya tetikleyebilir. Kronik viral hepatit tedavisinde IFN- α kullanımı OİH' i tetikleyebilir.

2.1.6. Effektör İmmün Mekanizma

OİH'in histolojik parçası olan yoğun lenfosit, plazma hücresi ve makrofajla infiltrasyonu; otoagresif hücrel immünitenin bu zeminde bir neden olabileceğini tahmin edebilir. α/β T hücreleri portal yolu inflamatuvar hücre infiltrasyonunun çoğunluğunu oluşturur. Bunların içinden CD pozitif Th hücreler sitotoksik CD8 pozitif T hücrelerden çok daha fazladır. Makrofaj, B hücre ve doğal öldürücü (NK hücre) hücreler dahi T lenfosit dışı hücreler daha az görülür (44).

OİH'te immün cevap antijen sunan hücre (APC) tarafından otoantijenik peptidin CD4 pozitif lenfosit sunulmasıyla başlar. Eğer uygun yardımcı sinyaller ortamda bulunursa naif CD4 lenfositler Th1, Th2 veya Th17 gibi bir efektör T hücre tipine dönüşürler. İnterferon-3 ve IL-12 bulunmasıyla gerçekleşen antijen sunumu sonrası Th1 farklılaşması olur ve sonunda IFN-3 üretimi gerçekleşir. IFN-3'e cevap olarak hepatositler majör histokompatibilite kompleksi-1 (MHC-1) moleküllerini sayıca artırır ve anormal sayıda MHC-2 moleküllerini eksprese etmeye başlamasıyla CD4 T hücre ileri aktivasyonu ve CD8 T hücre antijen sunumuna karar verilir (45-46).

T hücre sitotoksitesi, monosit farklılaşması ve dendritik hücre (DC) ve makrofaj aktivasyonu ortama salınan IFN-3'ün tetiklemiş olduğu diğer proinflamatuvar olaylardır (46). Bir diğer taraftan Th-2 hücreler tarafından üretilen çoğunlukla IL-4, IL-10 ve IL-13 otoantikör üretimine neden olan B hücre maturasyonundan sorumludur. Karaciğer hasarı otoantikörlerin hücrel sistotoksositeye neden olması ve kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olması aracılığıyla gerçekleşebilir (41). Son olarak farelerde IL-6, TGF- β ve IL-21'e insanlarda IL-6, TGF- β ve IL-1 β 'ya maruz kalma sonucu CD4 T hücrelerden farklılaşmış olan Th17 hücreler IL-17, IL-22 ve TNF- α üretirler (47-48). Th17 hücrelerin OİH'teki rolü tam olarak anlaşılammışken Primer Biliyer Kolanjit (PBC) karakteristiğinde kolanjiopati yaptıklarına dair kanıt olması kolestatik tipte karaciğer hasarı yapmasına işaret eder (49). Bunu destekler şekilde pediyatrik OİH/skleroza kolanjit örtüşme vakalarının serumunda pediyatrik OİH vakalarının serumuna göre daha fazla Th17 hücresi saptanmış (50). Th17 hücreler yetişkin OİH'li hastaların dolaşımında da yüksek saptanır. Ayrıca IL-17 sekresyonu hepatosit tarafından IL-6 üretimini artırır bu da Th17 hücrelerin aktivasyonunu güçlendirir (51).



Şekil-2.1: Otoimmün hepatitte hastalığında doku hasarı patolojisi

- a- OİH hastalarında immunopatogenezi ilk tetikleyicisinin doğal bağışıklık sistemi olduğuna dair ciddi kanıt bulunmamaktadır. OİH'li hastaların periferel dolaşımdaki monositler ciddi spontan migrasyon gösterir yüksek TNF- α , IL-10 üretimi ve artmış TLR-4 ekspresyonu proinflamatuar fenotipin olduğunu önerir. İnterfaz hepatit alanlarında bulunan NK hücreler antikor ilişkili hücre hasarından sorumludur. Sayıca artan $\gamma\delta$ T hücreler önceden duyarlaşmaya gerek kalmadan veya MHC tarafından sunulduktan sonra hepatositteki antijenik hedefleri devam ettirebilirken fazla IFN- γ ve granzim B üretimi yapması efeöktör fonksiyonlarının regülatör etkilerine dominant ettiği ileri sürülebilir.
- b- OİH'te tolerans kaybı daha önceden tepkisiz karaciğer otoantijen ilişkili durumu sonlandırabilir ve antijen sunan hücreler (APC) tarafından self antijenik peptitlerin naive Th0 lenfositlere sunumu gerçekleşir. Ardından bu hücreler Th1'e dönüşür eğer IL-4 varlığında Th2'ye dönüşebilir.
- c- Th1 hücreler belirgin olarak IL-2 ve sitotoksik T lenfositleri (CTL) uyaran IFN- γ sekrete ederler. CTL hepatosit ölümünü başlatan sitokinlerin üretimini yapar. Th1 hücreler aynı zamanda APC'de HLA sınıf 1 molekülleri ve hepatositlerde sınır 2 moleküllerin ekspresyonunu arttırlar. Monosit/makrofaj aktivasyonu yaparak IL-1 ve TNF- α salınmasına neden olurlar. HLA sınıf 2 molekülleri indükleyerek hepatositlerin Th1 hücrelere otoantijenleri sunmaları mümkündür. Böylelikle otoimmün cevap sürdürülür.
- d- IL-4 bulunduğu sayıca artan Th2 hücreler esas olarak IL-4, IL-10 ve IL-13 sitokinleri üretirler
- e- Bu sitokinler B hücrelerin plazma hücrelerine maturasyonunu sağlarlar. Plazma hücrelerin klonal çoğalması fazlaca immünglobülin üretimine neden olur ve bu da normal hepatosit membranların immünglobülinlerce tutulmasına ardından kompleman aktivasyonu ile NK hücrelerin etkisiyle hepatosit ölümüne neden olur.
- f- OİH'e intrahepatik Th17 hücreler sayıca artmışlardır ve IL-17, IL-23, IL-6 ve IL-1 β salgırlar. IL-17, hepatosit IL-6 ekspresyonunu indükleyerek Th17 hücreleri uyarmaya başlar. Böylelikle bir pozitif feedback çarkı oluşur.
- g- Çalışmalar Treg hücrelerin OİH'li hastalarda sayıca azaldığı ve fonksiyonların bozulduğunu rapor etmiştir ama başka bazı çalışmalarda Treg hücrelerin frekans ve fonksiyonlarının bozulmadığını göstermiştir.
- h- NK hücrelerin OİH'li hastalarda frekansının azaldığı böylelikle immünregülatoözelliği olan ve Th17 hücre gelişiminin potent bir inhibitörü olan IL-4'ün daha az üretildiği raporlanmıştır.

*Liaskou ve arkadaşlarının 2014'te Semin İmmünopatolojide yayınladıkları 'Mechanisms of tissue injury in autoimmune liver diseases' adlı derlemeden alınmıştır

2.1.7. Regülatör İmmün Mekanizma

Vücudun kendi antijenlerine karşı self toleransın devam etmesi santral ve periferel mekanizmalar ile gerçekleşir. Bu mekanizmaların hasar uğraması otoimmün hastalıklara yatkınlık oluşturur. Etketör hücre fonksiyon süpresyonunu sağlayan Treg hücreler periferel toleransın devam ettirilmesinde anahtar rol oynarlar (52).

Treg hücreler süpresif fonksiyonlarını anti inflamatuvar sitokin üretimi, APC fonksiyon modülasyonu, hedef hücrelerin öldürülmesi ve bazı metabolik yolların sonlandırılması gibi pek çok farklı mekanizma ile yaparlar (53). Pek çok çalışmada OİH'li hastalarda Treg hücrelerin sayıca defekli olduğu rapor edilmiştir. OİH'li hastaların dolaşımlarında sağlıklı gönüllülere göre daha düşük frekansta CD4poz CD25poz Treg (54-55) CD4poz CD25poz Treg (56) veya CD4poz CD25high CD127neg Treg (57) görülmesi, Treg hücre spesifik transkrip faktörü FOXP3'ün düşük düzeyde ekspresyonunun bir sonucu olduğunu yansıtabilir (58). İlginç olarak periferel Treg hücre frekansı immünsüpresif tedavi altında artmaktadır ama hala sağlıklı gönüllülere göre düşük düzeyde kalmaktadır. Treg hücreler ile ilgili pekçok çalışma pediyatrik OİH'li vakalar üzerinde yapılmıştır. Yetişkin OİH'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada serumda sağlıklı gönüllülere göre CD4poz CD25hig, CD127neg FOXP3 hücre frekansı farklı çıkmamıştır (59). Dahası tedavi edilmemiş yetişkin OİH hastalarının karaciğerinde Treg hücrelerin biriktiği rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada ise steroid ve azatioprin ile beraber sayıca azaldığı rapor edilmiştir (60).

Multi hücre kültürlerinde CD4poz CD25poz Treg hücrelerin magnetik olarak izole edildiğinde CD4poz CD25neg Treg hücreler TNF sitokinini üretememişler. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hastalarda izole edilen CD4poz CD25poz Treg hücreler CD8poz ve CD4poz CD25neg hücre popülasyonlarının proliferasyonunu süprese edememiştir. İlave olarak sağlıklı kontrollerden farklı olarak hastalardan alınan Treg hücreler spontan monosit migrasyonunu arttırmış ve onların TLR-4 ekspresyonunu ve TNF üretimini arttırmıştır. OİH'li hastalardan magnetik olarak izole edilen CD4poz CD25high CD127neg Treg hücrelerinin sağlıklı kontrollere göre proliferasyon süpresyon kapasitelerinin daha düşük olduğu gösterilmiş lakin bu durum flow sitometrik olarak izole edilen CD4poz CD25high CD127neg Treg hücrelerde rapor edilmemiştir. Bu tutarsızlıkların nedeni

açık değil ama hasta demografik özellikleri, klinik fenotip çeşitleri ve ayrıca metodolojideki küçük farklılıklarda eşlik etmiş olabilir (61).

OİH'li hastalardan gelen Treg hücreler, Th1 immün yanıtı inhibe etmede fonksiyon gösteren galektin-9'u (galoktokinaz bağlayıcı protein) daha düşük düzeyde eksprese ederler. Bu defek hatalı T hücre immünglobülin ve musin domain TIM-3 ligand ekspresyonuna eşlik eder. Böylelikle efektör hücre direncinin Treg hücre kontrolünün OİH'te karaciğer hasarına neden olacağı önerilebilir (62).

OİH'li hastalarda Treg hücre hasarının nedenleri tam olarak belli değil ama bir çalışmada OİH Treg hücrelerin ATP/ADP fitrolizis kaskatını sonlandırarak İmmünsüpresif adenozin oluşturan 'ektonükleaz' olarak görev alan CD39 ekspresyonunun daha az olduğu rapor edilmiş. Muhtemelen daha düşük adenozin oluşumuna bağlı; OİH'li hastalardan gelen CD39poz Treg hücreler IL-17 süpresyonunda defektiftir. Dahası OİH'li hastalardan gelen Treg hücreler proinflamatuvar uyarı altında stabil kalmazlar daha fazla efektör hücre dönüşümü gerçekleşir. Bu da OİH ile uyumlu karakterde immün defek oluşmasına katkıda bulunur (63).

2.1.8. Klinik Prezantasyon ve Tanı

2.1.8.1. Semptom ve Fizik Muayene Bulguları

OİH'in prezantasyonun akut olup olmadığı, siroz komplikasyonları gibi tipik özelliklerini karaciğerdeki aktif inflamatuvar bulguları yansıtır (64). Tanı anında kolestatik özellikler olabilir ama genellikle dominant klinik tablo yapmaz. Başlangıçta kaşıntı, hiperpigmentasyon ve kilo kaybı aslına bakarsak tanıyı ekarte eder. Benzer şekilde asit, hepatik ensefalopati ve varis kanaması gibi karaciğer dekompanasyon bulguları Batı ülkelerinde nadiren başlangıç klinik özelliğini oluşturur.

Çabuk yorulma yetişkin hastalarda görülen en yaygın olan semptomdur (%86). Hepatomegali en sık saptanan fizik muayene bulgusudur (%78) ve şiddetli hastalarda sarılık izlenme oranı %69'dur. Splenomegali siroz olsun olmasın sırasıyla %56 ve %32 oranında saptanabilir. Hastaların geldiği ilk vizitte %25-34'ü asemptomatik izlenebilir ve %25'inde fizik muayene normal saptanabilir (65). İnflamatuvar aktivite ile semptomların varlığı arasındaki diskordans en fazla, pediyatrik grupta görülür ki klinik durumları sıkça atta yatan karaciğer hastalığının şiddeti ile örtüşmez. Otoimmün hepatitin

linik fenotipi, hastalık daha erken tanı aldıkça ve nadir manifestasyonlarıyla saptandıkça değişmektedir.

OİH'li hastaların %14-44'ünde eş zamanlı başka bir karaciğer dışı immün hastalık eşlik eder. Bu farklılık muhtemelen değişik yaş gruplarındaki riskten kaynaklanır (66). Örneğin 60 yaş üstü hastalara %42 oranında eş zamanlı tiroid hastalığı veya Romatoid Artrit (RA) eşlik ederken bu oran 30 ve daha genç yetişkin grupta %13'tür. Tam tersi 30 ve daha genç yetişkinlere Ülseratif Kolit (ÜK) veya otoimmün hemoliz 60 yaş ve üstü hastalara göre daha fazla eşlik eder (%13 vs %0).

Otoimmün tiroidits, Graves ve RA en yaygın eşlik eden durumlar olmasına rağmen Çölyak hastalığı %2-4 hastada izlenir (67); bu açıdan tanıyıp tedavi etmek önemlidir. Bazı durumlarda romatolojik (Romatoid artrit, Sistemik Lupus Eritematozus), gastrointestinal (çölyak) ve endokrinolojik (Graves, Otoimmün tiroiditis) rahatsızlıklar OİH tanısını engelleyebilir; bu manifestasyonların altında tedavi edilebilecek bir karaciğer hastalığı araştırılması bu açıdan gereklidir (68-69). Çoklu endokrin organ hasarı, mukokutanöz kandidiyazis ve ektodermal displazili hastalarda otoimmün poliendokrinopati kandidiyazis ektodermal distrofi (APECED) bulunabilir ve bu grubun %10-15'inde otoimmün hepatit eşlik edebilir.

2.1.8.2. Laboratuvar

Serum AST, ALT ve gama globülin seviyeleri hastalığın şiddetini ve kısa süreli prognozunu gösterir. Uzun süre yüksek devam eden enzim seviyeleri tedavi başlamadıkça kötü sonlanım olabileceğine işaret eder. Normal referans limitin 10 katından fazla AST yükselen veya normal limitin 5 katından fazla AST ve normalin 2 katından fazla serum gama globülin yüksekliği eşlik eden tedavisiz hastaların 6 aylık mortalitesi %40 kadar yüksek seyredebilir. Daha düşük enzim anormallikleri kısa vadede daha iyi prognozla ilişkilidir (70). Hafif şiddetli OİH de daha kötüye progrese olabilir ve hafif inflamatuvar aktiviteyi gösteren laboratuvar indeksleri her bir bireyde hastalığın nasıl bir karakter göstereceğini tahmin edemez.

Hafif şiddetli tedavisiz kalan OİH'li hastaların 10 yıllık sürvisi %67 iken asemptomatik hastaların %26-70'i medikal takip sırasında semptomatik hale gelir. Hiperbilirubinemi hastalarının %83'ünde görülürken üst sınırın 3 katını aşan değerler sadece hastaların %46'sında saptanır. Buna benzer serum alkalen fosfataz yüksekliği yaygın bir durumdur (%81) ama

referansın 2 katından fazla yükselmesi %33 ve referansın 4 katından fazla yükselmesi sadece hastaların %10'unda izlenir. Otoimmün hepatitin hipergamaglobülinemisi, çoğunluğu immünglobülin G (IgG) fraksiyonlarından oluşan poliklonal formdadır. Hipergamaglobülinemi izlenmeksizin tanı kuşkuludur. Kriyoglobülinemi bulunabilir ama semptomatik kriyoglobülinemi nadir izlenir.

2.1.8.3. Otoantikolar

OİH tanısı için anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (ASMA) ve anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor tip-1 (anti-LKM-1) mutlaka gerekli olan seroloji tetkikleridir (Tablo:1). ANA ve ASMA ne hastalık ne de organ spesifik değildir ve birlikte saptanıldığında OİH tanı kriteri olarak en iyi performansı sunar. ANA ve ASMA'nın indirekt immünfloresan yöntemiyle birlikte pozitifliğinin sensitivitesi %43, spesifliği %99 ve tanı doğruluğu %99'dur. LKM-1 antikorları genellikle ANA ve ASMA'nın yokluğunda saptanır. Anti-LKM-1 indirekt immünfloresan yöntemiyle çalışıldığında %99 spesifik ve %57 tanı doğruluğu sağlar fakat bu antikorlar kuzey Amerikalı yetişkin OİH'li hastaların %1-4'ünde saptanabilir. Anti-LKM-1 antikorların üretimi HLA DQB1*0201 ile ilişkiliyken HLA DRB1*07 dengesizliği ile sıkıca bağlıdır ve bu antikorların farklı popülasyonlardaki varyasyonu bölgesel genetik faktörlerin prevalansını yansıtabilir.

ANA, ASMA ve anti-LKM-1 kemirgen dokuları veya Hep-2 hücreleri kullanılan indirekt immünfloresan yöntemiyle veya rekombinant veya yüksek pürifiye antijenlerce absorbe edilmiş mikrotiter plakaların kullanıldığı enzim immün assay ile tesbit edilir. İndirekt immünfloresan yöntemi zaman isteyen ve yoğun emek gerektiren test sırasındaki gözlemsel varyasyonlara bağlı ve antijen spesifik olmayan bir tetkiktir. Bu yöntemle çalışılan tetkikler OİH tanısı için kilit taşıdır ve bu yöntemle çalışılan tetkiklerin performans parametreleri iyi tanımlanmıştır. Enzim immün assayler klinik laboratuvarlarda indirekt immünfloresan tetkiklerin yerini alırken bu yeni tetkiklerin parametreleri daha az tanımlanmıştır. Oldukça antijen spesifikler fakat bu assaylerde kullanılan rekombinant antijenler indirekt immünfloresans yöntemindeki antijenlerle aynı olmak zorunda değildir. Sonuç olarak bir assay'in sonuçları diğer assay sonuçları ile eşdeğer olmaz.

Ek tanısal değeri olan diğer tetkikler atipik perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA) ve doku transglutaminaza veya endomisyuma karşı oluşan Ig A tipi antikorlardır. Atipik pANCA tip-1 OİH, PSK ve ülseratif kolitte yaygın izlenir. Granülositlerin sitoplazmalarından ziyade nükleus içindeki antijenleri hedef alırlar. Tekrar aktivite göstermeleri nükleus lamina proteinlerini lokalize edebilir. Atipik pANCA konvansiyonel otoantikorları eksik olan hastaları değerlendirmek için kullanışlı olmuştur. OİH'te saptanabilen veya OİH benzeri karaciğer hasarına eşlik edebilen anti-doku transglutaminaz Ig A veya anti-endomisyum Ig A çölyak hastalığının dışlanması için değerlidir.

Anti-çözünebilir karaciğer antijen (anti-SLA), anti-aktin ve anti-asialoglikoprotein antikoru (anti-ASGPR) hem prognostik hem de tanısal anlamı olan serolojik testlerdendir. SLA'ya karşı oluşan antikorlar selenosistin transportunda görev alan transfer ribonükleoproteine karşı hedef alırlar. Bu antijenik hedef SEPSECS (sep: fosfoserin tRNA, SEC: selenosistein tRNA S: sentez) olarak adlandırılmıştır. SLA'ya karşı gelişen antikorlar HLA DRB1*03 ile sıkıca ilişkilidir ve anti-SLA pozitif hastalar daha ağır kliniğe sahiptir ve de ilaç kesilmesi sonrası daha sık nüks ederler. Ribonükleoprotein A'ya (anti-SSA/RO) karşı oluşan antikorlar anti-SLA pozitif hastaların %98'inde saptanır ve bu sıkı ilişkinin patolojik önemi belirsizdir. Birleşik Devletler'de OİH'li hastaların %15'inde anti-SLA antikorlar saptanır.

Anti-aktin antikorlar esas olarak tanı fonksiyonuna sahiptir ve OİH için yüksek spesifite gösterirler. Buna karşılık anti-aktin pozitif hastaların %99'unda ASMA bulunurken ASMA pozitif hastaların %14'ünde anti-aktin bulunmaz. Sonuç olarak OİH tanısını tek başına anti-aktin pozitifliği desteklemeyebilir. Anti-aktin için önerilmiş bir çalışma yöntemi bulunmamaktadır ve tanı sonuçları ve prognostik özellikler assay bağımlıdır. Geliştirilme sürecinde olan bir assayde hem aktin hem de aktin molekülünün bir komponenti olan α -aktine karşı 'çift reaktif' antikor kullanan test rapor edilmiştir. Bu assay sonucu şiddetli OİH kliniğini ve kötü sonuçları belki açıklayabilir.

Tablo 2.2: Otoantikörler ve Otoimmün Karaciğer Hastalıklarındaki Hedefleri

Otoantikör	Hedef antijenler	Karaciğer hastalığı	OİH'teki değeri	Konvansiyonel method	Moleküler method
ANA	Kromatin	OİH	OİH-1 için tanıtıcı	IIF	ELISA, IB, LIA
	Histonlar	PBS			
	Sentromerler	PSK			
	Siklin A	İlacın indüklediği hepatit			
	Ribonükleo-proteinler	Kronik hepatit C			
	Çift sarmallı DNA	Kronik hepatit B			
Tek Sarmallı DNA	NASH				
ASMA	Mikrofilamentler (filamentöz aktin)	ANA ile aynı	OİH-1 için tanıtıcı	IIF	ELISA
	İntermediate filamentler (vimentin, desmin)				
Anti-LKM-1	Sitokrom P4502D6	OİH-2 Kronik hepatit C	OİH-2 için tanıtıcı	IIF	ELISA, IB, LIA, RIA
Anti-LC-1	Formimino-transferaz	OİH-2	OİH-2 için tanıtıcı	IIF, DID, CIE	ELISA, LIA, RIA
	Siklodeaminaz	Kronik hepatit C	Şiddetli hastalık için prognostik		
SLA/LP	tRNP(SER) Sec	OİH-2	OİH için tanıtıcı		ELISA, IB, RIA
		Kronik hepatit C	Şiddetli hastalık, relaps ve tedavi bağımlılığı için prognostik		
pANNA	Nükleer tabaka proteinleri	OİH	OİH tanısına yöneltici	IIF	
		PSK/OSK			
AMA	2-oksoasit dehidrogenaz Komplekslerinin E2 alt üniteleri, özellikle PDC-E2	PBC	OİH tanısından uzaklaştırıcı	IIF	ELISA, IB, RIA

ANA, anti-nükleer antikörler; ASMA, anti-düz kas antikörleri; anti-LKM-1, anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikörleri tip 1; anti-LC-1, anti-karaciğer sitozol antikörü tip 1; SLA/LP, çözünebilir karaciğer antijeni/karaciğer pankreas; pANNA, periferik anti-nükleer nötrofil antikörleri; AMA, anti-mitokondrial antikörler; OİH, otoimmün hepatit; PBS, primer biliyer siroz; PSK, primer sklerozan kolanjit; OSK, otoimmün sklerozan kolanjit; NASH, non-alkolik steatohepatit; IIF, indirek immünfloresan; DID, double-dimension immündefüzyon; CIE, counter immün elektroforez; ELISA, enzim linked immünosorbent assay; IB, immüno blot; LIA, line immüno assay; RIA, radio-immün presipitation assay

ASGPR'e karşı oluşan antikörler histolojik aktivite ile ilişkili bulunmuştur ve tedaviye ara verdikten sonra nüks (muhtemelen hepatit rezidü inflamasyondan kaynaklı) olan hastaların %88'inde tanımlanmıştır. Bu antikörlerin karaciğer doku incelemesinde kullanımı tedavi sonlanım noktası olabileceğini kanıtlayabilir. Anti-ASGPR antikörleri OİH'te ANA ve ASMA kadar yaygın izlenir ve pek çok hastada klinik paterni pek çok hastada izlenebilir. ASGPR reseptörü 2 subüniteden oluşmuştur (H1 ve H2) ve reseptör üzerinde pek çok antijenik bölge içeren rekombinant H1 odaklı enzim immünoassay testi hastalığın tanısında ve tedavi yanıtı monitörizasyonunda kullanışlı olacağını kanıtlayabilir.

Anti-karaciğer sitozol tip-1 antikörleri (anti-LC1) formiminotransferaz siklodeaminazı hedefler ve rekombinant insan antijeni deneysel fare modellerinde kullanılmaktadır. Anti-LKM-1 pozitif hastaların %32'i ayrıca anti-LC1 eksprese eder ve anti-LC1 erken yaşta hastalık başlangıcı, başka bir immün hastalığın eşlik etmesi, ciddi karaciğer inflamasyonu ve siroza hızlı gidiş ile ilişkili bulunmuştur. Anti-LC1 antikörleri kuzey Amerikalı OİH hastalarında nadiren bulunur.

Tanı koyma spesifikliğinin ve prognostik değerlerin artırılması umuduyla yeni antikörlerin tanımlanmasına devam edilmektedir. Kromatin, çift sarmallı DNA, histon, laktoferrin ve *Saccharomyces cerevisiae*'ye karşı oluşan antikörler bu uğurda değişen başarı oranlarıyla değerlendiriliyor ama henüz herhangi biri standart tanı testi olarak kabul edilmedi.

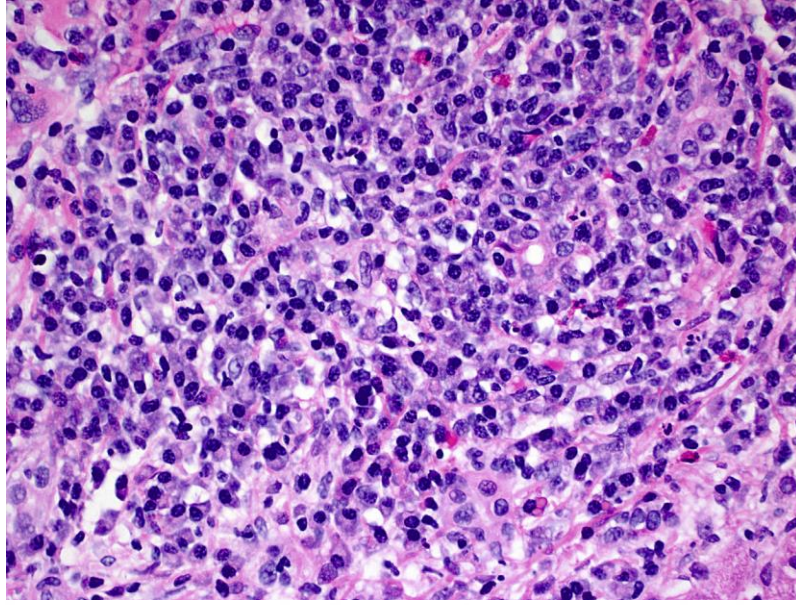
2.1.9. Histoloji

Portal alanın mezenkimal stroması ile karaciğer parankiminin birleştiği alan "İnterface" bölge olup bu alandaki inflamasyon ve hepatosit nekrozu sıklıkla "İnterface" hepatit olarak isimlendirilir. Bu lezyonun eski ismi "piece meal" (güve yeniği) nekrozdur. İnterface hepatiti OİH için karakteristik özellikle olmasına karşın OİH için spesifik değildir (şekil 2.4). Viral, ilaç ilişkili, kalıtsal ve karaciğerin metabolik hastalıkları yine de dışlanmalıdır. Lenfositik veya lenfoplazmatik inflamasyon, hepatosit rozet formasyonu, emperipolesis (bir hücrenin daha büyük bir hücreye penetrasyonu) ve hepatosit şişmesi diğer yaygın bulgulardandır. Panasiner hepatit akut başlayan hastalık sırasında veya tedavi kesilmesi ardından nüks tablosu sırasında görülebilir. Köprüleşme nekrozu ve multi-asiner nekrozu çok şiddetli inflamatuvar aktivitenin göstergesidir.

Plazma hücreleri interface bölgede ve asinüs etrefında bolca bulunabilir fakat OİH'li hastaların %66'sında portal bölgede küme ya da tabakalaşmış plazma hücreleri izlenir. Orta-ağır düzeyde interface hepatitin OİH için %81 spesifite ve %68 pozitif prediktif orana sahiptir. Safra yollarını etrafını infiltre eden lenfoid agregatlar spesmenlerin %7-9'unda izlenir ve muhtemelen aşırı inflamatuvar cevabı gösterir; OİH tanısını dışlamaz.

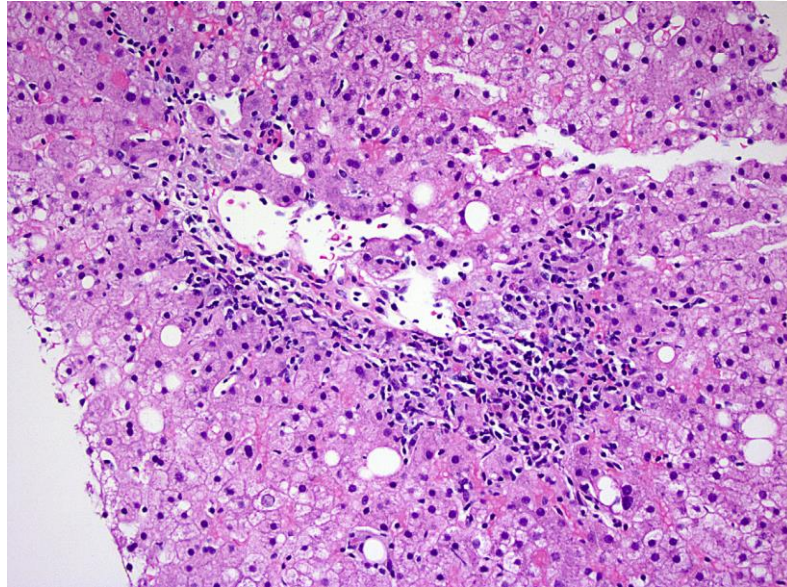
Sentrilobüler nekroz OİH'li hastaların %29'unda saptanır ve siroz olsun olmasın benzer sıklıkta izlenir. Klasik interface hepatit histolojik özelliği, lenfoplazmasitik infiltrasyon ve hepatosit rozet formasyonu akut klinikle gelen hastalarda sentrilobüler nekrozla beraber bulunabilir. Akut prezente olan sentrilobüler nekrozlu hastaların ardışık incelemesi hastalık sürecide tipik interface hepatit paterninin gelişimini göstermiştir.

Akut fulminan OİH'li hastalarda masif hepatik nekrozu yaygındır ve tipik olarak sentrilobüler hemorajik nekroz veya klasik interface hepatit ile ilişkili izlenir. Bu hastaların %93'ünde santral ven etrafında lenfoplazmasitik infiltrasyona "sentrilobüler perivenulitis" eşlik eden hepatosit kaybolması (drop out: dejenere olan hepatositin yerine inflamatuvar hücrelerin geçmesi) ve nekroz bulunur. Ayrıca akut şiddetli fulminan giden OİH'li hastaların histolojisinde %50 vakada lenfoid agregatlar ve %90 vakada plazma hücre infiltrasyonu eşlik eder.



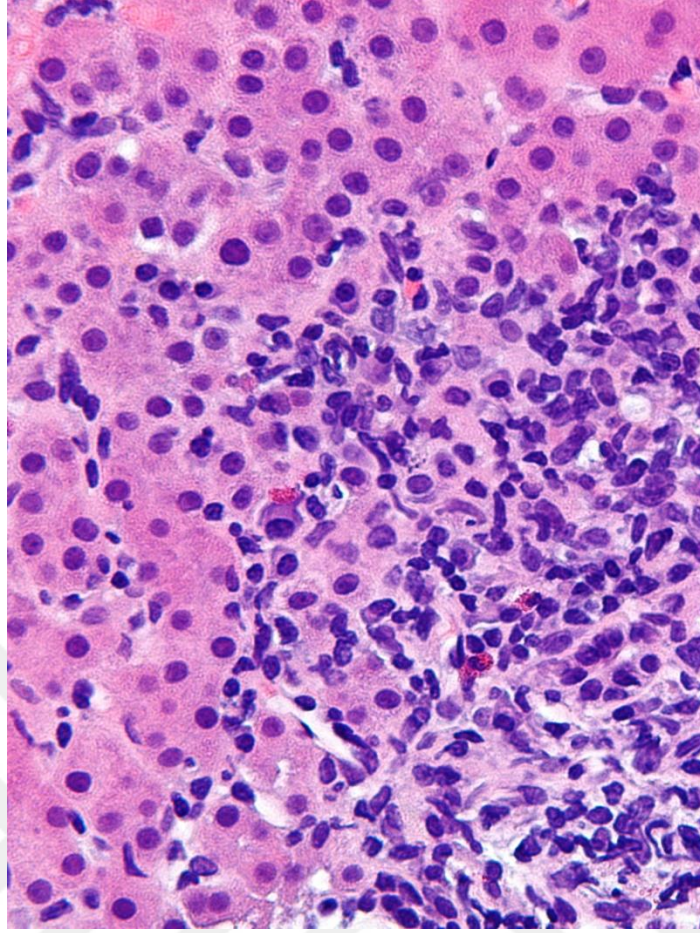
Şekil 2.2: OİH'te KC biyopsisinde çoğunlukla plazma hücrelerin oluşturduğu portal inflamasyon

- * Plazma hücreleri saat kadranı şeklinde nükleus ve soluk boyanan, perinüklear, hilal şeklinde sitoplazma görünüşü ile tanımlanır. Plazma hücreleri OİH için karakteristik hücreler olmakla birlikte patognomonik değildir ve OİH tanısı için gerekli bir koşul değildir. Hematoksilin-eozin ile boyalı orijinal büyütme X 400
- ** Gonzales ve arkadaşlarının 2018'de Surgical Pathology Clinics dergisinde yayınladıkları 'Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis' adlı makaleden alınmıştır.



Şekil 2.3: Sentrilobüler (zon 3) inflamasyon ve hepatosit

- * Gonzales ve arkadaşlarının 2018'de Surgical Pathology Clinics dergisinde yayınladıkları 'Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis' adlı makaleden alınmıştır.



Şekil 2.4: İnterface hepatit

* Portal alan mononükleer infiltrat tarafından genişler; sınırlı plakalar bozulur ve inflamatuvar süreç asinus içine yayılır. Hematoksilen-eozin ile boyalı orijinal büyütme X 200 (Gonzales et al.)

FibroScan (transient elastografi) kullanımı kronik viral hepatitlerde karaciğer fibrozis derecesini değerlendirmede non-invazif yöntem olarak geniş kullanım alanı bulmuş ve bu konuda ülkemizde ve dünyada pek çok merkez tecrübe kazanmıştır. Ama FibroScan tecrübesi otoimmün karaciğer hastalıkları üzerine sınırlı kalmıştır. FibroScan otoimmün KC hastalıklarında 6 ay (akut fazların yüksekliği yanlış pozitifliğe sebep olacağından) geçtikten sonra fibröz oluşumunun monitörize edilmesinde veya OİH'tin regresyonunu değerlendirmede kullanılabilir ama bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (199).

2.1.10. Tanı

OİH tanısı; tipik otoantikorların saptanması, histolojik değerlendirme, karakteristik klinik ve biyokimyasal özelliklerin varlığı ve kronik hepatit ile siroza neden olan diğer hastalıkların dışlanması ile konur (şekil 2.5).

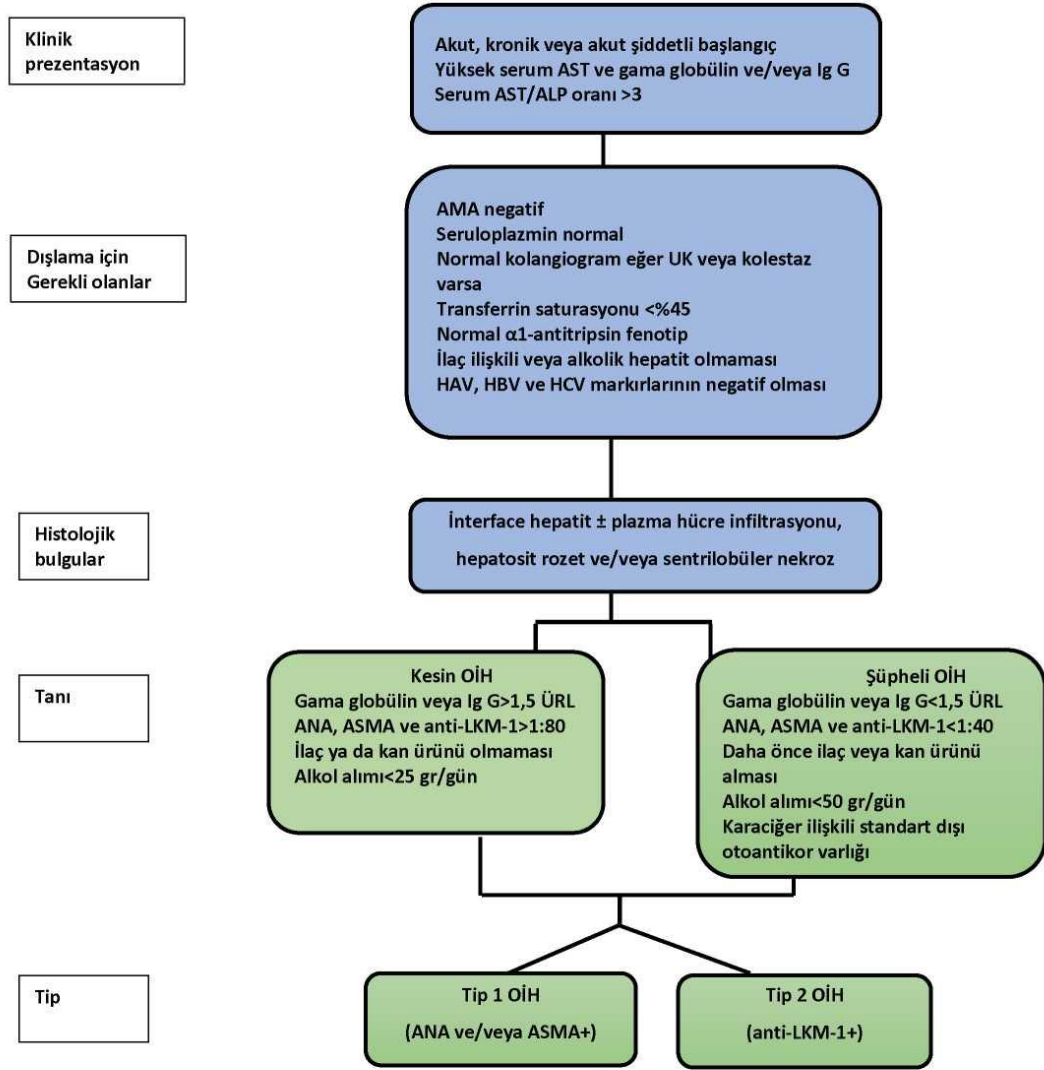
OİH tanı kriterleri, Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG= International Autoimmune Hepatitis Group) tarafından 1992'de yayınlanmış, 1999'da ise güncellenmiştir (71). Akut veya nadirende olsa fulminan prezentasyon tanımlanmış (72) ve kronik hastalık aktivite tanımı için 6 ay süre gerekliliğinden vaz geçilmiştir. Safra kanalı hasarı ve duktopeni gibi kolestatik histolojik değişiklikler uyumsuz kabul edilirken minör safra yolu değişikliklerinin tanıyı dışlayamayacağı belirtilmiştir (73).

Tablo 2.3: Otoimmün hepatitin ayırıcı tanısı

Diğer otoimmün karaciğer hastalıkları
-Primer Biliyer Kolanjit
-Primer Sklerozan Kolanjit (küçük safra yolu primer sklerozan kolanjiti dahil)
-IgG4 ilişkili kolanjit
Kronik viral hepatitler
-Kronik viral hepatit B (hepatit delta eşlik etsin/etmeksizin)
-Kronik hepatit C
İnsan immün yetmezlik virüsüne bağlı kolanjit
Alkol ilişkili karaciğer hastalığı
İlaç ilişkili karaciğer hasarı
Granülomatöz hepatit
Hemokromatozis
Alkol dışı karaciğer yağlanması (NASH)
α 1-antitripsin eksikliği
Wilson hastalığı
Sistemik lupus eritematoz
Çölyak hastalığı

2.1.11. Klinik Kriterler

Kesin OİH tanısı için diğer benzer hastalıkların dışlanması, immün reaktiviteyi gösteren laboratuvar bulguları, interface hepatit gibi histolojik özellikler gereklidir (71). Bulgular kesin OİH tanısını tam desteklemiyorsa şüpheli OİH tanısı konulur (71) (Şekil 2.5). Geleneksel otoantikörleri negatif ama anti-ASGPR, anti-SLA, anti-aktin veya anti-LC1 antikörleri olan hastalar şüpheli OİH olarak kabul görür.



Şekil 2.5: Otoimmün hepatit tanı algoritması.

Tanı için belirgin serum AST yüksekliği ve diğer hastalıkların dışlanması gereklidir. AMA negatif olmalı, ülseratif kolit veya kolelitiazisi olanlarda kolanjiografi negatif olmalı, viral serolojik markırlar negatif olmalıdır. Histolojik olarak interface hepatiti, laboratuvarında immün reaktiviteyi gösteren anormal yüksek serum gama globülin veya immünglobülin Ig G ve ANA, ASMA ve anti-LKM-1 antikoru olmalıdır. İmmün reaktivitenin derecesi; alkol kullanımı, ilaç ve kan ürünü gibi karıştırıcı etiyolojik faktörler ve OİH tanısının kesin veya muhtemel olacağı ayrımı ve tanımı yapılmalıdır. Dominant olan otoantikorlara göre sınıflama yapılır.

2.1.11.1. Skorlama Sistemi

Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG= International Autoimmune Hepatitis Group) tarafından önerilen orijinal skorlama sistemi OİH'in çeşitli manifestasyonlarına odaklanır ve glukokortikoid tedavi öncesi ve sonrası ayrı değerlendirilebilen tanı koyma gücü yüksek bir skorlama sistemini amaçlamıştır (Tablo:2.4) (71). Hastalığın her bir komponentine denilerek atipik özellikler tanımlanabilir ve izole tutarsızlıklarla ilişkili biaslardan kaçınılabılır. Orijinal skorlama sistemi klinik çalışmalara alınan hasta popülasyonlarının karşılaştırılabilirliğini sağlar. Sistemik şekilde tüm hastalık özelliklerini içeren bir platformu amaçlarken az ya da atipik manifestasyonları olan hastalara tanı koymaya odaklanır. Orijinal skorlama sistemi farklı tanı indekslerini içermez ve OİH'e benzeyen diğer karaciğer hastalıkları arasında ayırıcı tanı yapmak için kullanılmamalıdır. Skorlama sistemi, araştırma için geliştirilmiş olan değeri her bir hastaya aynı evrensel değerlendirme yapabilmeyi sağlayan klinik bir uygulamadır.

Tablo 2.4: IAHG' nin yeniden düzenlenmiş tanı puanlama sistemi

PARAMETRE	ÖZELLİK	PUAN
Cinsiyet	Kadın	+2
ALP: AST (veya ALT) oranı	>3	-2
	1,5-3	0
	<1,5	+2
Serum globülinler veya IgG	>2,0	+3
	1,5-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	<1,0	0
ANA, ASMA veya anti-LKM-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Pozitif	-4
Aktif viral enfeksiyon belirleyicileri	Pozitif	-3
Hepatotoksik ilaç öyküsü	Var	-4
	Yok	+2
Alkol ortalaması	<25g/gün	+2
	>60g/gün	-2
Histolojik özellikler	İnterface hepatit	+3
	Plazma hücreleri	+1
	Hepatosit rozetleri	+1
	Yukarıdakilerin hiç biri yok	-5
	Biliyer değişiklikler	-3
	Atipik değişiklikler	-3
İmmün hastalıklar	Tiroidit, kolit, diğerleri	+2
HLA	DR3 veya DR4	+1
Diğer otoantikorların seropozitifliği	Anti-SLA/LP, Aktin, ASGPR, pANNA	+2
Tedavi yanıtı	Remisyon	+2
	Relaps	+3

Tedavi öncesi puan >15: kesin OİH; 10-15: şüpheli OİH; Tedavi sonrası puan >17: kesin OİH; 12-17: şüpheli OİH.

ALP, alkalin fosfataz; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin amino-transferaz; IgG, immünglobülin G; ANA, anti-nüklear antikor; ASMA, anti-düz kas antikor; anti-LKM-1, anti-karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 antikorları; AMA, anti-mitokondriyal antikorlar; anti-SLA/LP, çözünebilir karaciğer antijen/karaciğer pankreas;

ASGPR, asiyaloglikoprotein reseptör; pANNA, periferik anti-nüklear nötrofil antikor; HLA, insan lökosit antijeni

* Alvarez ve arkadaşlarının 1999'da yapmış olduğu çalışmadan uyarlanan farklı etiyolojiyi düşündüren başka özellikler

En son basitleştirilmiş puanlama sistemi klinik uygulamaları kolaylaştırmak için IAIHG tarafından önerilmiştir (74). Bu sistem klinik pratikte kullanılması amaçlanarak belirlenmiştir ve dört kriter içerir.

Bunlar; otoantikolar, immünglobülin G, histoloji ve viral hepatitin yokluğudur (Tablo:2.5). Orijinal skorumlama sistemi tanı için daha yüksek sensitiviteye sahiptir (%100 vs %95), fakat basitleştirilmiş puanlama sistemi daha yüksek spesifiteye (%90 vs %73) ve prediktibiliteye (%92 vs %82) sahiptir (75). Orijinal skorumlama sistemi hastalığa ait tüm komponentleri değerlendirme şansını verdiği için az ya da atipik bulgularda kullanışlıdır. Basitleştirilmiş puanlama sistemi ise karışık immün ya da immün dışı bulguları olan hastalarda OİH'i dışlamak için kullanışlıdır. Bu puanlama sistemleri prospektif klinik çalışmalarda onaylanmamıştır ve skorlamadan gelen tanı asla klinik kararı geçersiz kılmaz. Buradan hareketle skorumlama sistemini kullanarak 'kesin' ve 'şüpheli' OİH tanısı belirtme keyfidir ve şüpheli OİH vakaları tipik olarak daha az baskın inflamatuvar değişiklik gösterir (76).

Tablo 2.5: OİH tanısına yönelik basitleştirilmiş kriterler

Değişken	Eşik değeri	Puan
ANA veya ASMA	≥ 1:40	1
ANA veya ASMA	≥ 1:80	2
Veya anti-LKM-1	≥ 1:40	2
Veya anti-SLA	Pozitif	2
IgG veya Gamaglobulin	>ÜRL	1
	>ÜRL 1.10 katından fazla	2
Karaciğer histolojisi	OİH ile uyumlu	1
	OİH için tipik	2
Eşlik eden Viral hepatit	Yok	2
	Var	0

≥7: kesin OİH , ≥ 6: olası OİH

IgG, immünglobülin G; ANA, anti-nükleer antikor; ASMA, anti-düz kas antikor; anti-LKM-1, anti-karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 antikorları; AMA, anti-mitokondriyal antikor; anti-SLA, çözünebilir karaciğer antijen ÜRL: Üst Referans Limit

Hennes EM, et al. Hepatology 2008;48:169-76; EASL CPG AIH. J Hepatol 2015;63:971-1004

Tablo 2.6: Otoantikor tipleri temel alınarak OİH sınıflandırılması

	TİP 1 OİH	TİP 2 OİH
Karakteristik otoantikorlar	ANA ve veya ASMA (%70-%80) pANCA (%50-%96) Anti-SLA veya Anti LP antijen antikorları (%10- %30)	Anti-LKM-1 antikoru (%100'e kadar) (Kuzey Amerika'da nadiren tespit edilir*) Anti-LC-1 antikoru (%20-%70) Anti-LKM-3 antikoru
Coğrafi değişim	Dünya çapında	Dünya çapında
Başlangıç yaşı	Her yaşta	Sıklıkla çocukluk çağında ve genç erişkinlerde
Kadın-erkek oranı	3-4:1	9:1
Klinik fenotip	Değişken	Sıklıkla şiddetli
Başlangıçtaki histopatolojik özellikler	İlmlı hastalıktan siroza kadar değişik özellikte	Sıklıkla ilerlemiş inflamasyon ve yaygın siroz
Tedavi başarısızlığı	Nadir	Sık
Tedavi kesimi sonrası relaps gelişimi	Değişken	Sık
Uzun süre tedavi gereksinimi	Değişken	Yaklaşık % 100

ANA:anti-nükleer antikorlar; ASMA, anti-düz kas antikorları; anti-LKM-1, anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikorları tip 1; anti-LKM-3, anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikorları tip 3; anti-LC-1, anti-karaciğer sitozol antikoru tip1; anti-SLA, çözünebilir karaciğer antijeni; LP, karaciğer pankreas; AAA, anti-aktin antikoru.

*OİH' te konvansiyonel otoantikorların ölçümü için en sık kullanılan method immüno Floresan yöntem olsa da özellikle Amerika' da olmak üzere çoğu laboratuvar da ELISA kullanımı artmıştır ve anti-LKM-1 antikoru hatalı bir şekilde AMA olarak tespit edilebilir (77).

2.1.12. Sınıflama ve Varyantlar

Farklı serolojik özellikleri olan 2 tip OİH profili vardır (78). Hiçbirine ne özel bir neden ne de spesifik bir tedavi farklılığı veya özel bir davranış paterni tanımlanmamıştır. Klinik tanımlayıcı şeklinde kullanışlıdır ve çalışma popülasyonlarının homojen kalmasını sağlamak üzere çalışılmıştır. Buna ek olarak OİH klasik olmayan bir yolla da olabilir ve başka bir hastalık ile örtüşme da yapabilir.

2.1.12.1. Tip 1 Otoimmün Hepatit

Tip 1 OİH ANA ve/veya ASMA ile karakterizedir (Tablo 2.6) (79). OİH tanısı için anti-aktin antikoru ASMA'ya göre daha yüksek spesifiteye fakat daha düşük sensittiviteye sahiptir. Atipik pANCA tip 1 OİH'li hastaların %90'ı gibi

yüksek bir kesiminde genellikle yüksek titrede bulunurlar lakin tip 2 OİH’te saptanmaz (80).

Tip 1 OİH her iki cinsiyette herhangi bir yaşta olabilir (66). Hastalık infantlarda tanımlanmıştır ve muhtemelen ileri yaşlılarda tanı atlanıyordur. Kadın erkek oranı 3,5:1’dir ve eşlik eden ekstra hepatit immün hastalık yaygındır (%14-44). Otoimmün tiroidit (%12), Graves hastalığı (%6), Ülseratif Kolit (%6), RA, Pernisiyöz anemi, Sistemik Skleroz, Coombs pozitif hemolitik anemi, Çölyak hastalığı, otoimmün trompositopenik purpura, Sistemik kriyoglobülinemi, lökositoklastik vaskülit, nefrit, eritem nodozum, SLE ve fibröz alveolitis OİH’e tanı aşamasında veya klinik seyrinde tek başına veya birden fazla olmak üzere eşlik edebilir. ÜK olanlarda veya kolestaz özelliği olanlarda kolanjiyografi PSK’yı ekarte edebilir (81).

Tip 1 OİH vakaların %40’ında semptomların ani başlamasıyla ilişkilidir ve akut şiddetli fulminan bir seyrinde tezahür edebilir (82). Akut viral veya toksik hepatitten prezentasyonu ayırt edilemeyen %8 hastada kronik hastalığın özellikleri bulunmaz. Tip 1 OİH’in oto-antijen hedefleri bilinmemektedir. HLA DRB1*0301 ve HLA DRB1*0401 Kuzey Amerikalılarda ve Kuzey Avrupada bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (83-84). Büyük Britanya ve Birleşik Devletler’de beyaz hastaların %80’inden fazlasında HLA DRB1*0301 ve/veya HLA DRB1*0401 bulunurken etkilenmemiş beyaz toplumda %42 saptanır. Güney Amerikada özellikle çocuklarda HLA DRB1*0301 esas duyarlı alel gibi gözükmemektedir (85).

2.1.12.2. Tip 2 Otoimmün Hepatit

Tip 2 OİH anti-LKM-1 ekspresyonu ile karakterizedir (Tablo 2.6) (64). Etkilenmiş kişilerin çoğunluğu çocuktur (2-14 yaş) fakat Avrupa’da özellikle de Almanya ve Fransa’da hastaların %20’si yetişkinlerden oluşur (86). Birleşik Devletler’de tip 2 OİH nadirdir, sadece 18 yaş üstü hastaların %4’ünde anti-LKM-1 antikoruna saptanır (87). Bölgesel prevalans farklılıkları belki hastalığın genetik predispozisyonundaki etnik farklılıklar ile ilişkili olabilir (88).

Tip 2 hastalar tip 1 hastalara göre daha gençtir ve farklı klinik ve laboratuvar özelliklere sahip olabilir. Otoimmün tiroid, Vitiligo ve tip 1 DM gibi otoimmün hastalıkların eşlik etmesi yaygındır. Tip 1 OİH’te olduğu gibi akut veya fulminan prezentasyon mümkündür ve erken tanı ve tedavisi

önemlidir (72). HLA DQB1*0201, HLA DRB1*07 ve HLA DRB1*03 çalışmalarında tip 2 OİH için duyarlılığı oluşturduğu saptanmıştır. HLA DQB1*0201, HLA DRB1*07 dengesizliği ile bağlantılıdır ve HLA DRB1*03'ün hastalığın genetik belirleyicisi olduğunu öne sürmüştür (89). Anti-LKM-1 ekspresyonu HLA DRB1*07 ile ilişkilendirilmiştir ve tip 2 OİH'in farklı yönleri muhtemelen farklı genetik belirleyicilere bağlıdır (90).

Tip 2 OİH'in hedef antijeni sitokrom P450 2D6'dır (CYP2D6) (91). CYP2D6'nın anti-LKM-1 tarafından tanınan 5 epitopu vardır (92). CYP2D6 molekülünün 193-212. amino asitleri kapsayan pozisyon hastaların %93'ünde anti-LKM-1'in hedefidir. CYP2D6 ile hepatit C virüs, sitomegalovirüs ve herpes simpleks tip 1 virüs genomları arasında homolog kısımlar bulunmaktadır. Bu moleküler benzerlik çarpaz reaksiyon veren antikorların oluşumuna neden olabilir ve tekrarlayan viral enfeksiyonların self-tolerans kaybına ve OİH gelişmesine sorumlu olduğu hipotezi destekler (93).

2.1.12.3. Diğer Klinik Varyantlar

OİH asemptomatik kişilerde saptanabileceği gibi akut şiddetli prezentasyonu olanlarda da saptanabilir. Farklı etnik gruplarda manifestasyonları değişiklik gösterebilir. Tanı kriterleri bu çeşitli klasik olmayan prezentasyonlara da odaklanarak esnetilmeli; farklı klinik durumlar hızlı tanımlanmalı ve uygun tedavi sağlanmalıdır.

Asemptomatik Hastalar

OİH hastaların %34 ile %45'inde asemptomatik kalabilir. Orta-ağır interface hepatit histolojik bulguları (%91 vs %95) ve fibrozis oranları (%41 vs %44) asemptomatik ve semptomatik hastalarda benzerdir ve asemptomatik hastaların %26 ile %70'e yakını semptomatik hale gelir (94). Asemptomatik hastalar spontan şekilde iyileşebilir fakat bu önceden tahmin edilemez, genelde tam iyileşmez ve çok yavaşça ilerler. Siroza ilerleme ve karaciğer yetmezliği medikal takip sırasında görülebilir ve orta şiddetli asemptomatik tedavisiz izlenen OİH'li hastaların 10 yıllık sürvisi tedavi verilen ciddi semptomatik OİH'li hastaların sürvisinden daha düşüktür (%67 vs %98) (95).

OİH'in inflamatuvar aktivitesi spontan şekilde dalgalanmalar gösterebilir yani OİH agresif olabilir ve semptom durumu, hastalık şiddeti ne olursa olsun tedaviyi hak eder. Tedavi kaynaklı yan etkiler hastaların %12'sinde

olur ve bu ihtimal asemptomatik hastalarda geleneksel glikokortikoid tedavinin başlanmasını caydırabilir. Prednizolon bazlı rejimlerden ziyade budesonid (günde 3 kez, 3 mg) ile azatiyoprün kombinasyonu komplike olmamış, sirotik olmayan hastalarda daha iyi tolere edilebilir (96).

Akut Şiddetli (Fulminan) Otoimmün Hepatit

OİH akut viral veya toksik hepatit olarak yanlış anlaşılabilen akut şiddetli veya fulminan klinikle prezente olabilir (72). Akut prezentasyon; daha önceden olan kronik hastalığın alevlenmesini, acil tedavi gerektiren yeni başlayan klinik durumu, infeksiyon veya toksik hasar ile çakışmış “kronik hastalık zemininde akut hasarı” ve daha önce verilmiş immün modülatör tedavi veya geçirilmiş viral enfeksiyonu takip eden akut hastalık kliniğini yansıtır olabilir. Akut karaciğer yetmezliği ile gelen Kuzey Amerikan yetişkinlerinin %6’sını akut şiddetli (fulminan) prezente olmuş OİH’li hastalar temsil eder (97).

Akut şiddetli (fulminan) prezentasyon ağır karaciğer inflamasyonunu gösteren belirgin bir şekilde yükselmiş serum aminotransferaz seviyesi, masif hepatik nekroz, lenfoid folliküller, plazma hücre infiltrasyonları ve sentrilobüler nekrozu (santral perivenulitis) sıklıkla içeren histolojik değişikliklerle karakterizedir (98). Tanı koyma ile ilgili zorluklar esasen tipik laboratuvar ve histolojik bulguların tanımlanmamasından kaynaklıdır. Serum Ig G seviyeleri akut şiddetli (fulminan) OİH hastalarının %25 ile %39’unda normal seviyede iken ANA gözükmez ya da %29- %39 hastada düşük titrede ($\leq 1: 40$) saptanır (99, 100). Uluslararası tanı puanlama sistemleri klinik tanısı zor vakaları da destekleyebilir (101). Karaciğerin MR ya da BT’si asiti, splenomegali ve ilerlemiş fibrotik yüzey nodül karakteristiğini ve atta yatan kronik hastalığı gösterebilir (102). Kontrastsız BT tetkikinde karaciğerde heterojen parankim yoğunluğu azalması akut şiddetli (fulminan) OİH’i işaret edebilir (103). Akut karaciğer yetmezliği ile gelen OİH’li hastaların %65’inde ve geç başvurmış viral akut yetmezliğiyle gelen hastaların sadece %5’inde karaciğerde heterojen sinyal kaybı alanları bulunur (104).

Glukokortikoid tedavi %36 ile %100 arasında değişen oran ile başarılıdır (105) ve bu başarı farkı erken tanı ve tedavinin başlanması farkını yansıtır (106). 2 haftalık glukokortikoid tedavi ile iyileşememe veya karaciğer inflamasyonunu gösteren klinik veya laboratuvar parametrelerin

kötüleşmesi ve herhangi bir zamanda kolestaz gelişiminde karaciğer transplantasyon değerlendirilmesi yapılmasını meşru kılar (107). Karaciğer transplantasyonu akut şiddetli/fulminan) prezentasyonda etkilidir ve 5 yıllık hasta ve graft sürvisi sırasıyla %56 ve %51dir (108).

Otoantikör Negatif Otoimmün Hepatit

Sebebi tanımlanamamış kronik hepatitli yetişkin hastaların %13'ünde OİH için uluslararası puanlama kriterlerinin tutmasına karşın ANA, ASMA ve anti-LKM-1 antikörleri saptanmaz (109). Bu hastalar yaygın olarak kriptojenik kronik hepatit olarak tanımlanır ve belki de tedaviden görecekları faydadan dışlanmış olurlar. Otoantikör negatif hastalar klasik OİH hastalar gibi benzer yaş, cinsiyet, eşlik eden immünolojik hastalıklar, histolojik özellikler ve laboratuvar bulgulara sahiptir (110). Ayrıca bu hastalar benzer frekansta HLA B8, DRB1*03 ve A1-B8-DRB1*03 pozitifliğine sahiptir ve glukokortikoid tedaviye otoantikör pozitif muadilleri gibi iyi yanıt verirler (111). Bu hastalar geleneksel antikör testleri dışında kalan başka antikörlere, suprese olmuş veya ekspresyonu gecikmiş antikora veyahut tanımlayıcı bilinmeyen bir antikora sahip olabilirler (112). Wilson hastalığı, Çölyak ilişkili karaciğer hastalığı ve ilaç ilişkili karaciğer hastalıkları, otoantikör negatif OİH hastalığına benzeyebilir ve uygun histopatoloji, klinik, laboratuvar testleri ve öykü özellikleriyle dışlanması gerekmektedir. Atipik pANCA ve anti-SLA serolojik testleri kullanılarak bu hasta grubu tekrar değerlendirildiğinde %15 ile %25'ini klasik OİH olarak sınıflanabilir (113). Doku transglutaminaz Ig A ve Endomisyum Ig A, Çölyak ilişkili karaciğer hastalığını destekler. Buna karşılık geciken konvansiyonel otoantikörlerin sero-negatif hastalarda bulunması da OİH olasılığını artırır (112).

IAIHG'nin kapsamlı tanı puanlama sistemleri otoantikör negatif hastaların glukokortikoid tedavi öncesi ve sonrası OİH olasılığını desteklemede kullanışlı olabilir (24). Tüm otoantikör negatif hastalar OİH açısından adaydırlar çünkü güvenilir bir şekilde alternatif tanıları dışlamak için 3 aylık glukokortikoid tedavi verilmelidir. Tedavi verilen hastaların %67 ile %87'sinde iyileşme olması OİH tanısıyla tutarlı olduğunu göstermiştir (101).

İlaç İlişkili Otoimmün Benzeri Hepatit

OİH tanısını almış hastaların %9'unda ilaç ilaç ilişkili karaciğer lezyonu vardır (42). Minosiklin, nitrofurantoin, metildopa, dihidralazin, halotan, tienilik asit ve oksifenistatinin klasik OİH'ten ayırt edilemeyen ilaç ilişkili karaciğer hasarı çok iyi tanımlanmıştır. Pekçok diğer ilaç, takviyeler ve toksinlerin ilaç ilişkili otoimmün benzeri hepatite neden olduğu izlenmiştir. İmmün modülatör ilaçlardan rikombinan interfereon- α , anti-CTLA-4 ve pulse metilprednizolon 'latent' OİH için yatkınlık oluşturabilir (114).

Minosiklin ve nitrofurantoin günlük pratikte OİH benzeri akut idyosenkrotik karaciğer hasarına neden olabilen majör ilaçlardır ve vakaların %90'ından sorumludurlar (115). İlaç ilişkili otoimmün benzeri hepatitli hastaların çoğu kadındır (%80-%90), %69'unda sarılık oluşur, %18'i 65 yaş ve üstüdür, akut başlangıç tipiktir (ilaç maruziyeti sonrası medyan 42 gün; dağılım 20-117 gün); hipersensitivite bulguları (ateş, döküntü, eosinofili) %15-%20'sinde bulunur. Portal ve peri portal lenfosit, plazma ve eosinofil içeren interface hepatiti histolojik özelliğini oluşturur. Portal nötrofil ve intraselüler kolestaz özellikle ilaç ilişkili otoimmün benzeri hepatiti uyarken portal ve intraasiner plazma hücreleri, hepatosit rozet oluşumu ve emperiyopolesis (bir hücrenin daha büyük bir hücreye penetrasyonu) özellikle OİH'e yönlendirir (116). İlaç ilişkili otoimmün benzeri hepatitte, hepatik fibrozis belki olabilir ama siroz çok nadirdir (42).

Kodlanmış tanı ölçekleri ve yapılandırılmış uzman görüşlerine göre nedensellik değerlendirilmesi kusurlu olabilir ve ilaç ilişkili otoimmün benzeri hepatit tanısı en iyi klinik karar ile konulur (117). Tanıya giden anahtar yolu ilaca maruziyet ile hastalık başlangıcı sıralaması ve ilaç sonlanımı sonrası hastalık davranış paterni oluşturur. İlaç ilişkili otoimmün benzeri hepatit tipik olarak ilaç stoplanması ardından düzelir ve nüks etmez (114). Klasik OİH ise kendi kendine süren mekanizmalara sahiptir ve ilaç bırakılması sonrası devam eder.

İlaç ilişkili otoimmün benzeri hepatit, prezentasyonun ciddiyetinin ve tanının kesin olmamasından dolayı yaygın olarak ilaç bırakılması ve glukokortikoidler ile tedavi edilir. Kliniğin iyileşmesi karakteristiktir ve glukokortikoid kesilmesi sonrası nüks (OİH'i belirtir) veya olmaması (ilaç ilişkili otoimmün benzeri hepatiti belirtir) ile nihai karar verilir. OİH'li hastalarda glukokortikoid kesilmesi ardından yaygın olarak nük izlenir

(%50-87). OİH tanımlayıcıları ilaç maruziyeti sonucu latent OİH kliniğinin tam klasik fenotipe dönüşmüş olma ihtimalini dışlayamaz (118).

2.2. PRİMER BİLİYER KOLANJİT

2.2.1. Tanım

Primer biliyer Kolanjit, (PBC) kronik ve ilerleyen intrahepatik safra kanal yıkımıyla kronik kolestaza neden olan; portal inflamasyona ve fibrozis sonucu aşama aşama siroz ve karaciğer yetmezliğine neden otoimmün bir hastalıktır. İlk tanımlama olan Primer Biliyer Siroz terimi klinik açıdan yanlış algılamalara yol açtığı için kolanjit olarak değiştirilmiştir (119).

2.2.2. Epidemiyoloji

Hastalık dominant olarak kadınlarda fazla görülür (1:10) ve 40 yaş üstü kadınlarda prevalansı 1/1000'dir (120). En yüksek prevalans ve insidans oranları Büyük Britanya, İskandinavya ve Birleşik Devletler'inin kuzey orta batı bölgelerinden rapor edilmiştir (121). PBC'nin insidansının arttığı öne sürülmektedir. Birleşik Krallık'ta Sheffield kentinde 1980'dan 1999'a kadar insidans 100.000 hasta yılında 2,05 vakaya (122) ve Newcastle kentinde 1976'dan 1994'e kadar insidans 100.000 hasta yılında 1,1'den 3,2'ye yükseldiği bildirildi (123).

2.2.3. Patogenezi

Hem genetik faktörlerin hem de kimyasal ajan, bakteri ve virüs gibi çevresel faktörlerin PBC patogeneziinde önemli rolleri vardır. Genel olarak elimizdeki veriler PBC vakalarının %1-6'sının ailesinde en az 1 benzer hasta olduğunu işaret ediyor (124). Uyum oranı monozigot ikizlerde PBC için %63'tür ki bu oran monozigot ikizlerde gösterilen otoimmün hastalık oranlarının en yüksek olanıdır. Geniş tabanlı genom çalışmalarından önce tekrar gösterilebilir neden olarak sadece sınıf 2 HLA lokusları vardı (HLA-DRB1*08, *11, *13). Geniş tabanlı genom teknolojisiyle beraber HLA'nın en güçlü ilişkili olduğu konfirme edildi ve etkisi HLA'ya eşit olan pek çok risk içeren lokuslar tanımlandı (IL12A, IL12RB2, STAT-4, IRF5-TNPO3, 17q12.21, MMEL1, SPIB ve CTLA-4). Bu bulgular doğal ve adaptif immün sistemin hastalığın gelişimindeki önemini kollektif şekilde destekler (120).

Oto-reaktif pürivat dehidrojenaz kompleks (PDC)-E2 spesifik T hücrelerin PBC'li hastaların karaciğer dokularında ve bölgesel lenf nodlarında sayıca

artış göstermesi, anti-mitokondrial cevabın hem direk etiyolojiyi gösterebileceği gibi hem de ilişkili diğer çevresel ve genetik tetikleyicilere işaret edebileceğini gösterir (125).

2.2.4. Klinik Prezantasyon ve Tanı

Hastaların çoğunluğu tanı anında asemptomatiktir. Hastalık progrese oldukça halsizlik ve kaşıntı en önemli semptom olmaya başlar. Halsizlik en yaygın semptomdur ve PBC'li hastaların %78'inde bulunmaktadır. Halsizlik hastalığın şiddetiyle veya hastalığın süresiyle veya histolojik bulgularla ilişkili değildir ve pekçok hastada yönetimi gayet zordur. Kaşıntı, halsizliğe göre daha spesifik PBC semptomudur ve eskiden PBC'li hastaların %20-70'inde izlenirdi. Kaşıntı lokal ya da yaygın olabilir, genellikle geceleri kötüleşir, avuç içi ve ayak tabanlarında olmaya eğilimlidir. Kaşıntı yüne maruziyetle, diğer kimyasal maddelerle kontak olunca, sıcakta veya hamilelik sırasında sık sık şiddetlenir. Sicca sendromu, hipotiroidizm, vitamin D eksikliği, osteopeni ve hiperkolesterolemi PBC'li hastalarda görülebilen medikal durumlar araştırılmalı ve uygun şekilde yönetilmelidir (125).

Artmış serum alkalenfosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT) ve yüksek konjuge bilirubin gibi anormal karaciğer fonksiyon testi olan bireyler atta yatabilen PBC açısından araştırılmalıdırlar. İmmünolojik olarak hastaların majör bir kısmında (%95) anti-mitokondriyal antikor (AMA) pozitifliği ve artmış serum immünglobülin M (Ig M) seviyeleri saptanır (126). AMA reaktivitesi klasik olarak immünflorans yöntemiyle çalışılır ve 1:40<ve daha yüksek titre pozitif olarak kabul edilir (127). Anti-mitokondriyal cevap oluşturan hastalık spesifik olarak, bir enzim ailesi olan 2-okso-asid dehidrojenaz kompleksi içinde yer alan tüm enzimlerle ve alifatik yan zincir 2-okso-asid dehidrojenaz kompleksi ve 2-okso-glutarik asid dehidrojenaz kompleksi olan PDC-E2 ilede etkileşime girebilir. Bu enzimler keto asid substratlarının oksidatif dekarboksilasyonunu kataliz ederler ve mitokondrinin iç zarında lokalizedirler (125).

Artmış ALP ve yüksek titrede AMA veya AMA-M2 saptanan hastalar karaciğer biyopsisi olmasa da Avrupa Karaciğer Çalışma Cemiyeti'nin (EASL) tanı klavuzuna göre PBC olarak değerlendirilebilirler (127). PBC'li bireylerin %30-50'sinde ANA titresi saptanabilir (AMA negatif PBC kolunda biraz daha sık olmak üzere), fakat bu durumda ANA reaktivitesi OİH'in

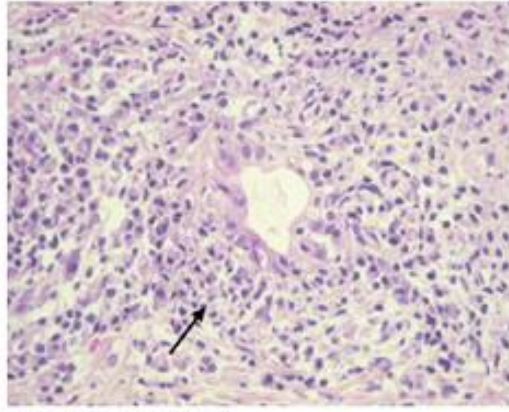
tersine çoğunlukla antijen spesifiktir (anti gp-210 ve anti sp-100'e karşı) (128).

Tablo 2.7: Primer biliyer kolanjitin histolojik evreleri

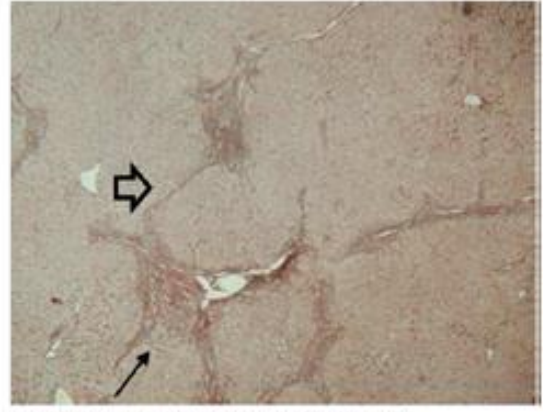
Evre	Histolojik bulgular
1 Portal trakt inflamasyonu	-Çoğunlukla lenfoplazmatik infiltratların oluşturduğu portal trakt inflamasyonu Septal ve interlobüler safra kanallarında florid safra kanal hasarı
2 Peri portal fibrozis	-İnterface hepatit olarak tanımlanan peri portal lezyonların hepatik parankime yayılması
3 Köprüleşme fibrozis	-Hepatik parankim yapısının çok sayıda fibröz septa tarafından bozulması. İnterlobüler safra kanallarının%50'den fazla kaybolması şeklinde tanımlanan duktopeninin daha sık izlenmesi
4 Siroz	-Rejeneratif nodüllerinin olduğu siroz tablosu.

*Lindor ve ark. 2009 yılında Hepatology adlı dergide 'Primary biliary cirrhosis' isimli makaleden uyarlanmıştır.

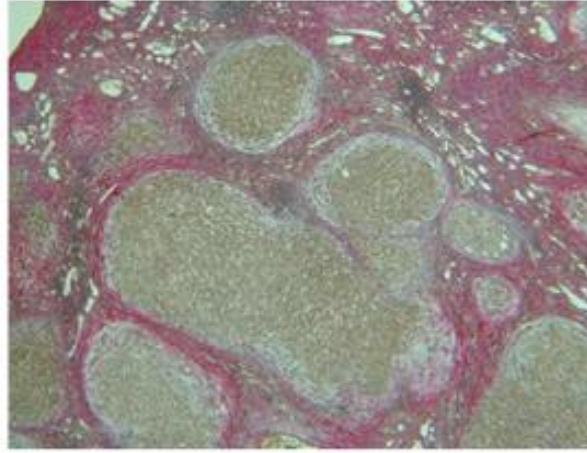
PBC tanısında KC biyopsisine nadiren ihtiyaç kalır. Ancak PBC/OİH örtüşme sendromundaki hastaların karaciğer hasarı derecesinin anlaşılması için biyopsiye ihtiyaç olabilir. PBC'de karaciğer histolojisi 4 evreye ayrılmıştır (Tablo 2.7). Son zamanlarda karaciğerdeki fibröz oranı, Transient Elastografi veya Fibroscan gibi invaziv olmayan yöntemlerle belirlenebilir. Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP) ve Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP), PSK ve diğer biliyer patolojileri dışlamak için gerekli olabilir.



Lenfositik Kolanjit siyah ok



Periportal (ince ok) Köprüleşme fibrozisi(kalın ok)



Sirotik karaciğer tablasu

Şekil 2.6. Primer Biliyer Kolanjitin histolojik bulguları (77)

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Standart tedavi

Ursodeoksikolik asid (UDKA) PBC'li hastalarda onaylanmış tek tedavi seçeneğidir ve karaciğer biyokimyasal testlerinde iyileşme, histolojik progresyonu azaltma, özefajial varis oluşumunu geciktirme ve transplantasyonsuz sürvinin uzaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (126-129). UDKA'nın 13-15mg/kg dozunun faydalı olduğu kanıtlanmıştır. PBC'li hastalarda UDKA'in tedavi yanıtını değerlendirmek için geçerliliği gösterilmiş Barcelona, Paris I and II, Rotterdam ve Toronto gibi pek çok risk skorlaması geliştirilmiştir (131-132).

Tablo 2.8: PBC'li hastaların ursodeoksikolik asidin tedavisine verdikleri cevapların değerlendirilmesi

Kriter	Biyokimyasal cevap
Barcelona	Serum ALP > %40'dan fazla azalma veya ALP normalleşmesi (1 yıl içinde)
Paris I	Serum ALP $\leq 3 \times \text{ÜRL}$, AST $\leq 2 \times \text{ÜRL}$ ve serum bilirubin <1 mg/dl (1 yıl içinde)
Paris II	Serum AST ve ALP $\leq 1,5 \times \text{ÜRL}$ ve serum bilirubin <1 mg/dl (1 yıl içinde)
Rotterdam	Anormal olan serum bilirubin ve albüminin normalleşmesi (1 yıl içinde)
Toronto	Serum ALP <1,67 \times ÜRL (2 yıl sonunda)

AST: alkalenfosfataz, AST: Aspartat transaminaz, ÜRL: üst referans limit

Ursodeoksikolik asit hidrofobik bir safra asitidir ve insanlarda normal olarak safrada %53 oranında bulunur. Kolestazi olan hastalarda endojen safra asitlerinin üretiminde azalma vardır ve bu hastalarda UDKA'nın emiliminde azalma vardır. Oral UDKA alımından sonra ince barsak ve kolonda emilimi gerçekleşir ve karaciğere portal yoldan transfer edilir. UDKA'nın emilimi yemek tüketimi sonrası alkalen pH'dan ötürü artar. PBC'li hastalara 13-15 mg/kg UDKA verilmesi primer safra asitlerinin %40-50 zenginleşmesini sağlar (133).

Başka ilaçlar da test edilmiştir lakin hiçbir ilaç tek başına fayda vermemiştir. Başlıca klorambusil, penisilamin, siklosporin, kortikosteroidler, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, talidomid, metotreksat, malotilat ve kolşisin denenmektedir (125).

2.2.5.2. Yorgunluk tedavisi

Yorgunluk ile mücadele çok zor olabilir veatta yatan başka durumlar araştırılmalıdır. Anemi ve tiroid fonksiyon bozuklukları gibi medikal sorunlar araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Yorgunluk için özellikle önerilen bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır ve bazı hastalarda KC transplantasyonunda sonra bile yorgunluk olabilir. Jones ve ark. yapmış oldukları bir çalışma 100-200 mg/gün verilen Modafinil'in yorgunlukta

önemli derecede iyileşme olması ve gün içinde uyuklamanın azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (134).

2.2.5.3. Kaşıntı tedavisi

PBC hastalarında kaşıntı için uygun az sayıda tedavi seçeneği vardır. Kolestiramin emilemeyen bir reçine örneğidir ve kaşıntı yönetiminde ilk sıra tedavide yer alır. Kolestiraminin önerilen dozu her defasında 4 gram, gün içinde en fazla 16 gram/gündür ve UDKA'dan 2-4 saat önce ya da sonra alınması önerilir. Genel olarak kolestiramin iyi tolere edilir ama bazı hastalar şişkinlik, konstipasyon ve isal rapor etmişlerdir (125).

Rifampisin P450 enzim indükleyicisi olmakla beraber PBC'li hastaların kaşıntısı için kullanılmıştır. Önerilen dozu 150 mg günde 1 ya da 2 kez bilirubin seviyesine göre ayarlanır. Rifampisin yan etkileri önemli bir sorun olarak kalmaktadır. Çünkü toksik hepatit, hepatik yetmezlik, hemoliz ve akut böbrek hasarı gibi yan etkileri olan vakalar bulunmaktadır. Bu açıdan hastalar tedavi sürecinde sıkıca takip edilmektedir. Rifampisin ciddi depresyonu olan hastalarda serotonin geri alımı inhibitörü ilaçlar (SSRI) ile birlikte kullanılmamalıdır çünkü SSRI dozlarını azaltmaktadır.

Opioid antagonisti Naltrekson günlük 50 mg dozunda kullanıldığında PBC'li hastalarda kaşıntı için etkili bulunmuştur. Sertralin (SSRI), Etanercept (anti-TNF- α inh) ve Amitriptilin ise diğer nadir kullanılan ilaçlardır. Kaşıntı tedavisinde zorlanılan bir grup hastada ise plazmaferez denenebilir.

2.2.6. Prognoz

UDKA tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal cevabı değerlendirmek için pek çok kriter kullanılabilir. UDKA'ya bağlı 1 yıllık biyokimyasal cevap, tedavinin çok erken yılında bile olsa prognostik açıdan önemli bilgiler verebilir (Tablo 2.8) (133). Tedaviden 1 yıl sonra AST ve ALP \geq 1,5 üst referans limit (ÜRL) ve normal bilirubin seviyesinde olan erken evredeki hastalar, karaciğer yetmezliği veya siroza progrese olma açısından çok düşük riske sahiptirler. Bu hasta grubunda 10 yıl transplantasyonsuz sürvi oranı %90 iken diğer hastalarda %51dir (p <0,001) (135). Hastaların %40'ında UDKA'ya suboptimal cevap alınabilir ve sonrasında ek tedavilere ihtiyaç duyulur. Dekompanse karaciğer sirozunda tedavi seçeneği karaciğer transplantasyondur ve hastaların %20'sinde PBC transplantasyon sonrası nüks eder (136).

2.3. PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) primer olarak büyük, geniş safra kanallarını etkileyen nadir bir karaciğer otoimmün hastalığıdır. Kronik inflamasyon sonucu hepatik biliyer sistemde fibrotik yapışıklıklar ve ardından yer yer genişlemelerle beraber kronik kolestaz gelişimi hastalığa neden olur. Kronik kolestaz sonuç olarak karaciğer sirozuna neden olabilir ve ardından karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyona gelişebilir. PSK safra kesesi de dahil olmak üzere safra kanal sisteminin herhangi bir kısmını tutabilir (137).

2.3.1. Epidemiyoloji

40 yaş civarı medyan yaştaki erkeklerde daha yaygındır ve daha çok Kuzey Avrupa kökenlileri etkiler. PSK ile ilişkili bulunmuş atta yatan risk faktörü olarak görülen en önemli hastalık İnflamatuvar Barsak Hastalığıdır (İBH) ve İBH'lı vakaların %75'inde PSK görülür (138). PSK'lı hastaların yaklaşık %60-80'inde altta yatan çoğunlukla sağ kolon tutulumu olan ÜK vardır ve hastaların %4'ünde ÜK ile PSK birlikte vardır (139).

Birleşik Krallık'ta yapılan yakın zamanda yapılan bir çalışmada PSK'nın insidansının 0,42 vaka/100.000 hasta yılı olduğu gösterildi (140). Ama gerçek insidansın daha yüksek olduğu düşünülüyor çünkü nadir bir hastalık olan PSK için uzman görüşü ve invaziv tanı tetkikleri gerekmektedir.

2.3.2. Patogenez

PSK patogenezinde hangi mekanizmanın kesin olduğu bilinmemektedir ama multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan, çeşitli çevresel uyarıların tetiklemiş olduğu bireylerde PSK geliştiği düşünülmüş. Birinci derece yakınlarında PSK olanlarda 9-39 kat artmış PSK gelişim riski vardır ve en yakın ilişkili olarak HLA DRB1 ve DRQ1 saptanmıştır. Gut (gastrointestinal sistem) ve karaciğer aksis teorisi, PSK patogenezinde önemli olduğu öne sürülmüştür (141). İntestinal mikro floranın manipüle edilmesi konağın immün ve metabolik fonksiyonlarını değiştirir (142). Mikrobial floranın inflamasyonlu, geçirgenliğin arttığı gut segmentlerinden

transloke olarak portal dolaşımına karaciğer ve biliyer sisteme gelmesiyle, immün sistemin aktive olacağı ve biliyer sistemde inflamasyona neden olacağı hipotezi, PSK patogeneğinde ortaya atılmıştır. Buna göre mukozal C-C Motif Kemokin Receptör 9 (CCR9) ve alfa4beta7 taşıyan lenfositlerin portal sistemde yer alması biliyer sistemde hasara neden olur. Son günlerde mukoza ilişkili T hücre ve lenfoid hücrelerin doğal bağışıklığın parçası olarak PSK'nın patogeneğinde etkili olduğu öne sürülmüştür (143). Gut kökenli PSK patolojisinde hepatobiliyer varsayımları tetikleyiciler henüz kesinleşmesinde mikrobiyal metabolitler ve peptidoglikan (bakteri hücre duvarı polimeri, PG), lipopolisakkarit (endotoksin, LPS) gibi ürünler (patojen ilişkili moleküler paternler, PAMPs) muhtemel aday olarak düşünülmüştür (144).

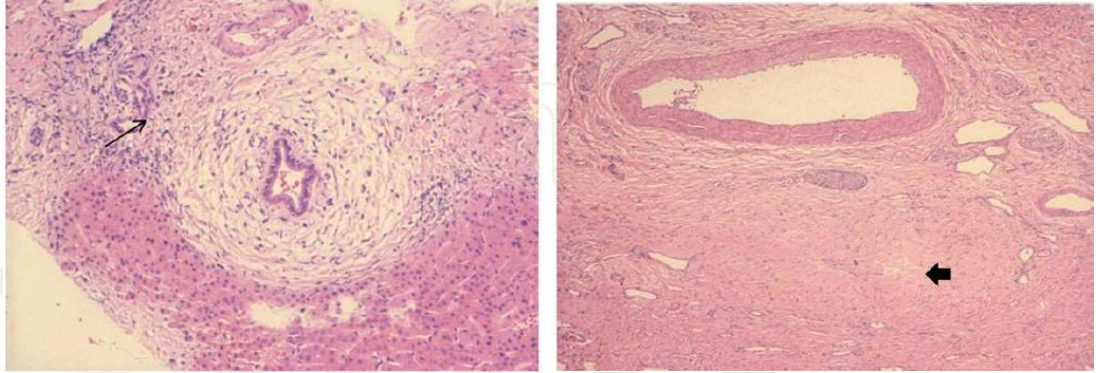
2.3.3. Klinik Prezantasyon ve Tanı

Hastalığın erken evrelerinde klinik takipte sırasında hastaların %15-40 kadarı asemptomatiktir. İleri evrede hastalar kaşıntı, sarılık, yorgunluk ve karın ağrısı en yaygın semptom olmaya başlar. Altta yatan İBH olup anormal karaciğer fonksiyon testleri özellikle de yüksek ALP olan hastalar PSK açısından incelenmelidir. Vakaların %95'inde ALP 3-10 × ÜRL katına çıkar ve diğer enzimlerden AST ve ALT 2-3 × ÜRL katına çıkar. Bilirubin hastaların %60'ında normal limitlerde kalmaya eğilim gösterir. PSK'lı hastaların %69-95'i, ülseratif kolitli hastaların %50-80'i ve Crohn kolitli hastaların %10-20'si pozitif perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlara (pANCA) sahiptir (138).

Mayo risk skorlaması PSK için kullanılır ve yaş, bilirubin, albümin, AST ve varis kanama öyküsü kullanılarak skor puan hesaplaması yapılır. Mayo skorlaması PSK'lı hastalarda 4 yıllık sürvi hesaplaması için geliştirilmiştir. Mayo risk skor: $(0,0295 \times \text{yaş}) + (0,5373 \times \text{total bilirubin mg/dL}) - (0,8389 \times \text{serum albümin g/dL}) + (0,5380 \times \text{AST IU/L}) + (1,2426 \times \text{varis kanama öyküsü; yok:0, var:1})$. 0 ve altındaki puan düşük risk, 0 ile 2 puan arası orta risk ve 2'den yüksek puan yüksek risk grubunu oluşturur.

PSK araştırılmasında ilk tercih olan ve invaziv olmayan MRCP tercih edilerek tanı konfirme edilir. ERCP çoğunlukla biliyer stent uygulaması, dilatasyon ve biliyer fırçalama gibi tedavi amaçlı işlemler için kullanılır. Kontrast kolangiografi diffüz, çok sayıda yapışıklıklar ve safra kanallarının fokal dilatasyonlarıyla şekillenen boncuklu görünümü ortaya çıkarır. MRCP

ve ERCP tetkiklerinin sağladığı güvenilir tanı özelliklerinden ötürü artık karaciğer biyopsisine çok nadiren ihtiyaç duyulur (138). Sadece küçük safar kanalı PSK ve OİH örtüşme sendromu ayırıcı tanısı için parankim biyopsisi belki ihtiyaç olur. Periduktal konsantrik fibrozis 'soğan zarı görünümü' PSK'nın klasik histopatolojik bulgusudur ama bu özellik PSK'da yaygın olarak izlenmez (145).



Şekil 2.7: PSK'da soğan zarı görünümünün erken ve geç dönemleri

Biliyer siroz gelişimine ek olarak PSK'da komplikasyon olarak safra kanallarının dominant yapışıklığı, kolanjit, kolangiokarsinoma, IBH'lı hastalarda kolan dizplazisi ve kanseri, safra kesesi polipleri, safrakesesi kanseri ve hepatik osteodistrofi izlenir. PSK'lı hastaların %10-15'inde kolanjit gelişir. Kolangiokarsinomların yaklaşık yarısına PSK tanısının ilk yılında konulur ve ardından yıllık kanser riski %0,5-1,5 arası değişir. Şüpheli dominant yapışıklıklar endoskopik ultrason (EUS), biyopsi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile araştırılmalıdır.

İmmünglobülin G4 (IgG4) ilişkili kolanjit PSK'ya benzerdir ve biliyer yapışıklıklar, lenfoplazmatik infiltrasyon ve yüksek serum Ig G4 seviyelerin bulunmasıyla karakterizedir. Ig G4 yüksekliği PSK'lı hastaların %12'sinde görülebilmektedir (146). Bu iki hastalığın kolangiogramda görünüşleri benzer olduğu için serum Ig G4 seviyesi ve pankreas görüntülemesi yapılması önemlidir. PSK'nın tersine Ig G4 ilişkili kolanjit veya pankreatit steroid tedavisine iyi cevap verdiği için ayrımı yapmak çok önemlidir.

2.3.4. Tedavi

2.3.4.1. Standart tedavi

Güncel olarak PSK'lı hastaların yönetiminde etkili bir tedavi bulunmamaktadır sadece son evre PSK için KC transplantasyon uygulanmaktadır. Transplantasyon için zaman belirlemek oldukça zorlayıcı bir süreçtir. Çünkü PSK'lı hastalar son dönem karaciğer yetmezliği modeli (MELD) kriterlerini bazen tam olarak doldurmazken hızlıca klinikleri kötüleşebilir. Bu yüzden tecrübeli merkezlere hastaların erken yönlendirilmesi önemlidir. Elimizdeki veri UDKA'nın hastaların total mortalitesine olumlu katkı yaptığına dair bir kanıt sağlamasa da kolestazi olan PSK'lı hastalara UDKA verilmiştir. Çalışmalarda 10-15 mg/kg/gün dozlarında kullanıldığında biyokimyasal ve histolojik düzelmeye izlenmiştir (147, 148). 2 çalışmada yüksek doz UDKA kullanımı (17-23mg/kg/gün ve 28-30mg/kg/gün) mortalite veya KC transplantasyon üzerinde fark oluşturmamış sadece yan etkiler daha fazla izlenmiştir. Bir meta analizde yüksek ve düşük doz UDKA arasında yorgunluk, mortalite, histoloji düzelmeleri ve kolangiokarsinoma gelişimi arasında fark izlenmemiş sonuç olarak rutin yüksek doz UDKA önerilmemiştir (139-149).

PSK zemininde gelişen biliyer sepsis için antibiyotikler kullanılmış bazı klinisyenler direnç gelişmiş vakalarda antibiyotikleri dönüşümlü olarak kullanmıştır. Bu konuda metronidazol ve vankomisin ile yapılan çalışmalarda her ikisinin de etkili olduğu ancak vankomisinde daha az yan etki ve daha fazla ALT ve ALP düzelmeleri izlenmiştir (150).

2.4. ÖRTÜŞEN SENDROMLAR

Örtüşme sendromları, OİH' in primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) özelliklerinin eşlik ettiği değişik tiplerini tanımlamak için kullanılır (151). Şimdiye kadar örtüşme sendromlarının standardize edilen tanı kriterleri elde edilmemiştir. Halen bu örtüşme sendromlarının temel otoimmün karaciğer hastalıklarından ayrı antite veya varyant olup olmadığının tartışması sürmektedir. Örtüşme sendromları daha çok klinik tanımlardır, kolestatik özellikleri sayesinde ayırt edilirler. Karışık özelliklere, değişken tedavi yanıtlarına sahiptirler. Bu bakış açısıyla IAIHG, örtüşme özellikleri olan hastaların ayrı tanı antiteleri ile sınıflandırılmamaları,

belirgin olan hastalıkların bir parçası olarak düşünölmelerini savunmuştur (152).

2.4.1. Otoimmün Hepatit ve Primer Biliyer Kolanjitin Örtüşme Sendromu

OİH ve PBC en yaygın görölen otoimmün karaciğer hastalıklarıdır. OİH' te karaciğer fonksiyon testleri tipik olarak hepatik özellikteyken, PBC' de baskın olarak kolestatik özelliktedir. OİH ve PBC' nin eş zamanlı özelliklerinin birlikte bulunması en sık görölen ve en kolay tanınan örtüşme sendromudur. Bazı çalışmalarda ikisinin sırayla ardışık gelişebileceği ve OİKH sonrası KC transplantasyonundan sonra oluşabileceği rapor edilmiştir. OİH ve PBC' nin aynı anda bulunduğunda diğer tüm hasta gruplarından daha fazla semptomatik portal hipertansiyon, mortalite ve KC transplantasyon açısından riske sahip olunur. Her iki hastalığın da özelliklerine sahip hastalar 1970' lerden bu yana tanımlanmıştır (153).

Hastalarda hem yüksek transaminaz seviyesi hemde kolestaz bulguları ve artmış Ig G ve Ig M izlenir. Histolojik olarak hem interface hepatit hemde safra kanal hasarı saptanılır. Serolojik olarak ANA, ASMA, AMA ve anti-dsDNA saptanabilir.

PBS-OİH örtüşme sendromunun tanısı için onaylanan puanlama sistemi yoktur. Ancak yapılan çalışmalar sonrasında, örtüşme sendromu tanısına dayanak sunan, %92 duyarlılığa ve %97 özgüllüğe sahip olan Paris kriterleri bildirilmiştir (154).

Paris kriterlerine göre örtüşme sendromu tanısı için, her bir hastalık komponentinin, en az üç özelliğinin ikisinin varlığı gerekmektedir.

Tablo 2.9: Chazouilleres ve ark. tarafından önerilen OİH-PBC örtüşme sendromu tanı kriterleri

	Kriterler
PBC	ALP \geq ÜRL'den 2 kat yüksek veya GGT \geq ÜRL'den 5 kat yüksek olması
	AMA pozitifliği
	Histolojik olarak destrüktif kolanjit bulguları olması
OİH	ALT normalin üst sınırından \geq 5 kat yüksek olmalı
	Ig G normalin üst sınırından \geq 2 kat yüksek olmalı, veya ASMA pozitif olmalı
	Karaciğer biyopsisinde interface hepatit olmalı

ÜRL: üst referans limit, ALP: Alkalenfosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, AMA: Antimitokondriyal Antikor, ASMA: Anti Düz Kas Antikoru (158)

Bu kriterler, 2009 yılında Avrupa karaciğer çalışması birliği (EASL= European Association for the Study of the Liver) tarafından yayınlanan kolestatik karaciğer hastalıkları yönetimi kılavuzunda birleştirilmiştir. Ancak PBS-OİH örtüşme sendromu tanısında histolojik olarak interface hepatitin var olması gerektiği vurgulanmıştır (12).

2.4.2. Otoimmün Hepatit ve Primer Sklerozan Kolanjitin Örtüşme Sendromu

OİH ve PSK örtüşme sendromu son dekatta bazı yayınlarda çocuklar ve yetişkinlerde tanımlanmaya başlanmıştır. OİH ve PSK örtüşme sendromunun prezentasyonu çocuklar ve yetişkinler arasında çok küçük farklılıklar içerebilir. Çocuklarda OİH ve PSK örtüşmesinin özellikleri yetişkinlere kıyasla daha yaygındır ve otoimmün sklerozan kolanjit (OSK) olarak adlandırılır (155).

OİH-PSK örtüşmesi; ANA ve/veya ASMA seropozitifliği, hipergamaglobulinemi ve interface hepatit yani klasik OİH' in tipik özelliklerinin kolestatik biyokimyasal değişiklikler ve histolojik olarak fibröz, destrüktif kolanjit, duktopeni, portal ödem ve/veya biliyer staz ile birleşmesi ile karakterizedir (156). Örtüşme sendromu ile tek başına PSK arasındaki en önemli fark örtüşme sendromunda görülen daha belirgin Ig G seviyesidir. Bu bulguların olduğu ve kortikosteroid tedavisine inatçı olan hastalarda kolanjiografi düşünülmelidir. İnflamatuvar barsak hastalıkları

ile birlikte olma sıktır ancak yokluğu tanıyı dışlamaz. Tanı, intrahepatik ve/veya ekstrahepatik değişikliklerin kolanjiografik olarak gösterilmesi ile desteklenir (157). Yakın zamanda Sitokeratin 7 boyama incelemesinin erken intrahepatik biliyer tıkanıklığı gösterebileceği rapor edilmiştir.

Serum ALP düzeyinin normalin üst sınırını ≥ 2 kat aştığı veya serum ALP/ALT oranının 1,5' in üstüne çıktığı ve histolojik olarak çoklu safra kanal lezyonları ve kolanjiografide safra kanalında fokal daralma ve genişlemeler gibi PSK bulguları varlığı örtüşme sendromu varlığını düşündürür (81-158).

Her iki tip örtüşme sendromu varlığında kortikosteroid ile birlikte düşük dozda ursodeoksikolik asit (13-15mg/kg/gün) tedavisi Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışması Birliği (AASLD= American Association for the Study of Liver Diseases) (145) ve EASL (127) tarafından onaylanmıştır.

2.4.3. Primer Biliyer Kolanjit ve Primer Sklerozan Kolanjit: Örtüşme Sendromu veya birliktelik mi?

OİH-PBC ve OİH-PSK örtüşme sendromlarından farklı olarak PBC-PSK örtüşme sendromu için kanıtlar sınırlıdır ve sadece tek vakadan oluşan raporlarda yer alır. Yakın zamanda 17 yıldır PBC tanısıyla takip edilen 64 yaşında kadın hastanın kliniğinde safra kanalında tipik yapışiklikler ve dilatasyonlar ve tipik boncuk görünümü izlenmiş ve ardından kolestaz kliniği ağırlaştığı için ERCP yapılmış. Sklerozan safra yolu hasarı primer olarak düşünülse bile başka bir karaciğer hastalığının geç dönem lezyonu olarak yakalanması zordur.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu retrospektif çalışmada tek-merkez deneyimi olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kronik hepatit polikliniğinde mevcut olan 1824 poliklinik hasta dosyası incelendi. Mayıs 2000 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran otoimmün karaciğer hastalığı olan hastaların takip dosyaları ve elektronik ortamdaki kayıtları tarandı. Kayıtları incelenen hastalardan kriterlere uygun olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi lokal Etik Kurulu tarafından 17.05.2018'de 2018/0186 karar no ile onaylandı.

3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- 1) 18 yaşından büyük olmak
- 2) Kadın ya da erkek otoimmün karaciğer hastalığı tanısı olmak
- 3) Kronik Karaciğer polikliniğinde takip dosyası olmak

3.3. ÇALIŞMA

Dosya ve kayıtları mevcut olan toplam 111 hastanın (13 tanesi exitus) verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada polikliniğe başvuran ya da takipli olan hastaların demografik verileri ve tıbbi anamnezlerinin bulunduğu bilgi formları incelendi. Formlardan yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aile öyküsü, tanı yaşı gibi demografik verilerin yanında; sigara, alkol kullanımı öyküleri; tanı anında hangi semptomların olduğu, medikal takip sırasında bu semptomların hangilerinin azaldığı veya yeni ortaya çıkan semptom ve komplikasyonlar gibi tıbbi bilgileri takip notlarından elde edildi. Elektronik ortamdaki tetkikleri ayrıntılı incelenen hastaların tanı için gerekli viral belirteçler, immünglobülinler ve otoantikolar; glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid,

ALT, AST, GGT, ALP, LDH, bilirubin, albumin, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) gibi biyokimyasal sonuçları veritabanından çalışma formuna kayıt edildi.

3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Hasta verilerinin analizi SPSS 22.0 programı ile yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı bilgiler ortalama (normal dağılım göstermeyenlerde ortanca), sıklık ve yüzde olarak verildi.

Değişkenler ortalama±standart deviyasyonlar şeklinde belirtildi. Normal dağılımı olan sürekli değişkenlerin ortalamaları Student-T testi ile normal dağılımı olmayan değişkenlerin ortalamaları ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik verilerin birbiriyle karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Bir kategorik değişken üzerinde etkisi olan kategorik ya da sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için öncelikle basit lojistik regresyon yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler tek tek bulundu. Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler çoklu logistik regresyon analiziyle değerlendirilerek en yüksek düzeyde ilişkiye sahip olan değişkenler tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) <0,05 olarak kabul edilmiş ve sonuçlar %95 güvenlik aralığı ile birlikte verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya otoimmün karaciğer hastalığı tanısı konularak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kronik hepatit polikliniğinde takibe alınmış 111 hasta alındı. Bu hastaların 101'i (%90,9) kadın, 10'u (%9) erkekti. Hastaların genel yaş ortalaması 56,44±13,64 (23-84)'dür. 30 Mayıs 2018 günü itibariyle takipli olan 111 hastanın 13'ünün eksitus olduğu görüldü.

Tablo 4.1: Demografik özellikler

Demografik özellikler	PBC	OİH	Örtüşme S.	PSK
Hasta sayısı	55	44	10	2
Cinsiyet (E/K) n	3/52	5/39	0/10	2/0
%	%5,45/%94,54	%11,3/%88,6	%0/%100	%100/%0
Yaş ortalaması	59,58±11,1	52,11±15,7	59,3±12,9	51±5,6

Hastalardan PBC grubunda tanı alma yaş ortalaması 50,93±12,2; OİH grubunda 43,6±16,1; Örtüşme sendromu grubunda 49,64±11,2; PSK grubunda 43,5±2,8 ve genel ortalama tanı alma yaşı 47,81±14'dir. PBC grubunda tanı alma yaş ortalaması OİH grubuna göre daha yüksek çıktı (p=0,042). PBC grubunda yaş ortalaması OİH grubuna göre daha yüksek saptandı (p=0,007).

PBC grubunda hastalar ortalama 8,65 yıl, OİH grubunda 8,75 yıl, PSK grubunda 7,5 yıl, Örtüşen grupta ise hastalar ortalama 9,67 yıl takip edildi. Genel ortalama takip süresi 8,76 (min: 0,25-max: 25) yıldır. Otoantikör tiplerine göre yapılan otoimmün hepatit sınıflandırmasına göre OİH hastalarının %7'si Tip 2 OİH olarak saptandı.

Hastaların polikliniğe en sık başvuru nedeni halsizlik (%58,5), kaşıntı (%36,9) ve karın ağrısı (%33,3) gibi semptomlardı. Hastaların 18'inin

(%16,2) ise başka nedenlerle tetkik edilirken karaciğer enzim değerlerinde yükseklik saptanması üzerine otoimmün karaciğer hastalığı açısından araştırıldığı saptandı. 3 hastanın (%2,7) ise dekompanseasyon ile başvurduğu saptandı. Daha az sayıda olgunun ise kserosiz, dispeptik şikayetler, ekimoz, miyalji gibi non-spesifik semptomlarla polikliniğe başvurduğu saptandı.

Tablo 4.2: Hastaların polikliniğe başvuru nedenleri

Başvuru semptomu	Hasta sayısı n=111 (%)
Non-spesifik semptomlar	13 (%11,7)
Tesadüfen saptanan KC enzim yüksekliği	18 (%16,2)
Halsizlik	65 (%58,5)
Kaşıntı	41 (%36,9)
Karın ağrısı	37 (%33,3)
Bulantı	35 (%31,5)
İkter	33 (%29,7)
Dekompanseasyon	3 (%2,7)

Sigara içen 13 hasta, bırakan 10 hasta var. İçenlerle bırakanların, hiç içmeyenler ile kıyaslayınca gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Etanol kullanımı olan 2 hasta, bırakan ise 1 hasta var.

Başlangıç semptom ve bulgu dağılımında tanı grupları ve cinsiyete göre anlamlı düzeyde fark yoktu. Tanı gruplarına göre semptom ve bulgu dağılımı Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3: Tanı anında var olan ve halen devam eden semptom ve bulgular

Semptomlar	PBC		OİH		Toplam
	Tanı anında	Geçmeyen	Tanı anında	Geçmeyen	
Halsizlik	32	3	25	5	65
Kaşıntı	25	9	12	2	41
Karın ağrısı	15	2	18	4	37
Bulantı	19	1	12	1	35
İkter	16	4	17	10	33
Artralji	12	3	10	2	25
Kusma	13	1	9	0	24
Ödem	8	5	15	9	23
Assit	7	5	11	10	18
Ensefalopati	4	4	12	9	16
Kilo kaybı	9	0	5	0	14
İshal	6	0	5	0	11
Ateş	5	0	3	0	11
Anoreksi	8	0	2	0	10
Hepatomegali	6	4	4	4	10
Splenomegali	4	3	4	4	9
Varis	3	3	5	5	8
Gis kanama	5	3	0	0	6
Titreme	2	0	3	0	5
Abortus	2	0	2	0	5
Epistaksis	1	0	0	0	2

Kilo kaybı tanı alma yaşı 50'den küçük olanlarda daha fazla iken ($p=0,49$) gis kanama tanı alma yaşı 50'den büyük olanlarda daha fazla izlendi ($p=0,01$).

Ailesinde otoimmün karaciğer hastalığı olan tek hasta (annesi PBC tanılı) ve bunun haricinde ailesinde otoimmün hastalık olan 15 kişi izlendi.

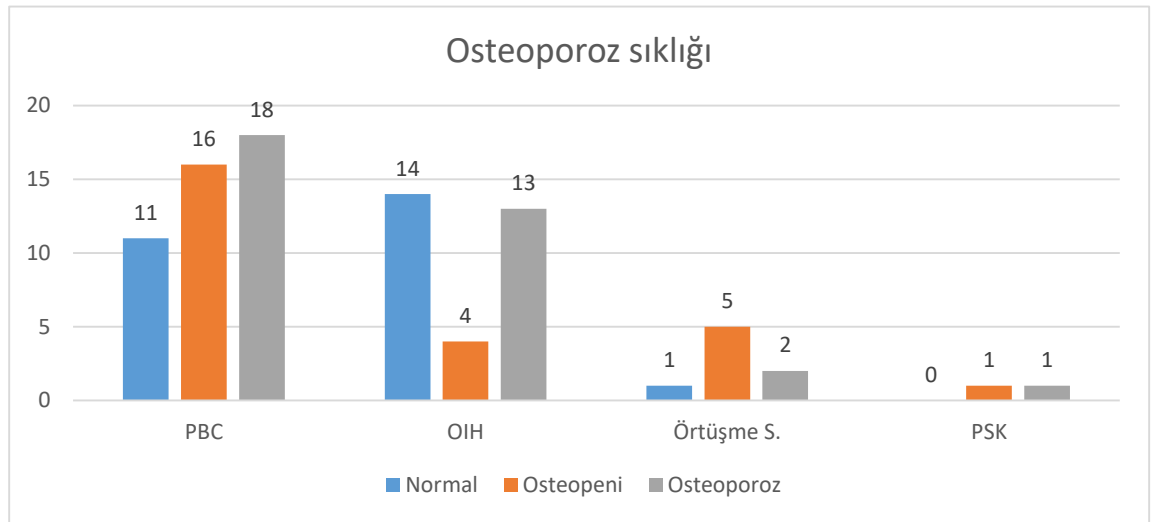
Hastaların 21'inde Hashimoto tiroiditi, 6'sında Romatoid artrit, 2'sinde Çölyak hastalığı, 1'inde Vitiligo, 1'inde Psoriasis, 1'inde İnflamatuvar barsak hastalığı, 2'sinde Sjogren hastalığı, 3'ünde Graves hastalığı, 1'inde Skleroderma, 1'inde Sistemik Lupus Eritematozus, 1'inde Raynaud fenomeni ve 1'inde de Tip 1 Diyabetes Mellitus gibi otoimmün hastalıklar eşlik ettiği izlendi.

Tablo 4.4: Komorbiditeler

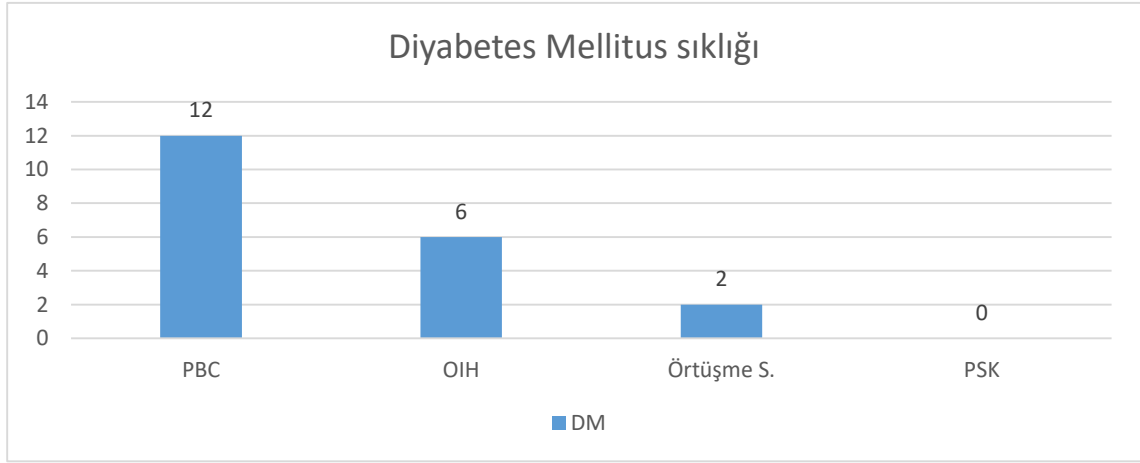
Komorbiditeler	n=111 / %
Osteoporoz	33 / %29,7
Esansiyel hipertansiyon	27 / %24,3
Diyabetes mellitus	20 / %18
Hipotiroidi	10 / %9
Dislipidemi	5 / %4,5
Koroner arter hastalığı	3 / %2,7
Serobro vasküler hastalık	1 / %0,9
FMF	2 / %1,8
SLE	1 / %0,9
Malignite	4 / %3,6

Komorbiditesi olmayan 35 (%31,5) hasta olduğu izlendi. Komorbiditesi olmayanlarda 40 dk ve üzeri egzersiz yapma oranı daha fazla saptandı ($p=0,007$). 1 ve daha fazla komorbitesi olanlarda ise siroz daha sık saptandı ($P=0,007$). Komorbite olmaması ile eksitus olma, tedavi yanıtı, semptom dağılımı arasında fark yoktu.

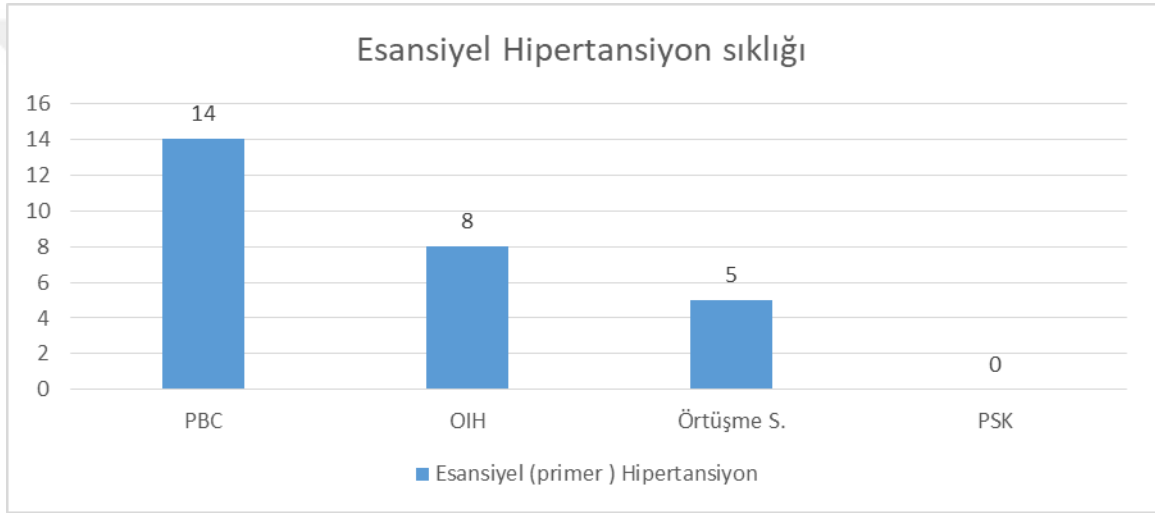
En sık eşlik eden 3 hastalık olan Osteoporoz, Diyabetes Mellitus ve Esansiyer Hipertansiyonun tanı Grup dağılımları sırasıyla şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'de verilmiştir.



Şekil 4.1: Osteoporoz tanı grup dağılımı



Şekil 4.2: Diyabetes Mellitus tanı grup dağılımı



Şekil 4.3: Esansiyel Hipertansiyon tanı grup dağılımı

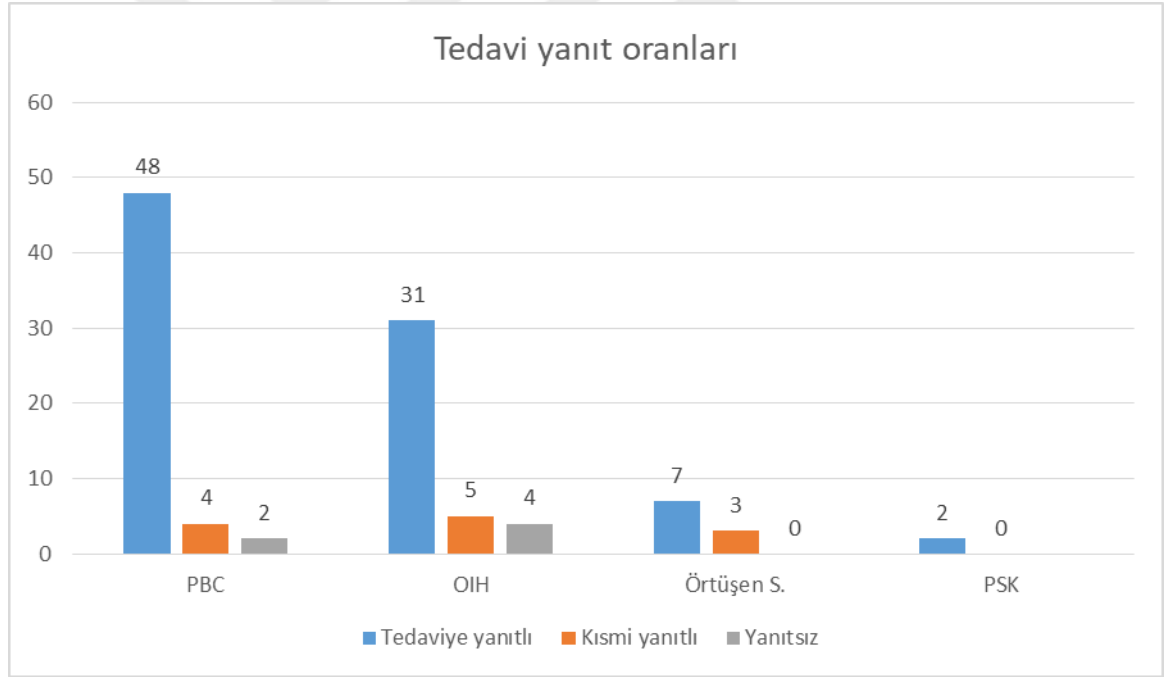
Yaşa göre düzeltme yapınca osteoporoz varlığı hasta yaşı, geç yaşta tanı alma ve daha uzun hastalık süresi ile ilişkili olduğu görüldü. Osteoporoz sıklığında tanı gruplarına göre ve cinsiyete göre fark görülmedi. Kadınlarda osteoporoz oranı %39,2, erkeklerde %33,3 idi. Steroid kullanan hastalarda osteoporoz daha sık rastlanmadı.

En çok tercih edilen ilaçların ursodeoksikolik asit (%73) ve azatiyopurin (%25) olduğu saptandı. En az tercih edilen ilacın Mikofenolat mofetil olduğu, sadece 2 olguda (1 olguda KC transplantasyonu nedeniyle ve 1 olguda Azatiyopurin alternatifi olarak) tercih edildiği görüldü. Hastalara güncel klavuzlara göre verilmiş olan ilaç grupları Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5: Hastaların almış oldukları güncel tedavi rejimleri

Tedavi rejimi	Hasta sayısı n=109 (%)
UDCA	65 (%59,6)
AZA+UDCA	11 (%10)
AZA	7 (%6,42)
AZA+KS	6 (%5,5)
AZA+KS+UDCA	4 (%3,66)
UDCA+KS	3 (%2,75)
KS	2 (%1,8)
MMF	2 (%1,8)
Tedavi kesilen	11 (%10)

KS: Kortikosteroid; AZA: Azatiyopurin; UDCA: Ursodeoksikolik asit; MMF: Mikofenolat mofetil



Şekil 4.4: Tedaviye yanıt oranları

Tedavi yanıt oranları tanı grupları ve seçilen tedavi ajanlarına göre anlamlı fark çıkmamıştır.

Tanı anındaki semptomların hastaların vermiş oldukları klinik yanıtla göre analizi tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6: Tanı anındaki semptomların klinik yanıtı göre oranları

Tanı anındaki semptom sıklığı	Tedaviye yanıtı (%) n=88	Tedaviye yanıtı (%) n=6	P değeri
Kilo kaybı n=14	%11,5	%100	P=0,007
İkter n=33	%22,7	%100	P<0,001
Assit n=18	%5,7	%83,3	P<0,001
Ensefalopati n=16	%4,5	%83,3	P<0,001
Gis kanama n=6	%4,6	%66,7	P<0,001
Ödem n=23	%11,4	%83,3	P<0,001
Hepatomegali n=10	%8	%50	P=0,039
Varis n=8	%0	%75	P<0,001

Takip sırasında yeni gelişen artralji, ödem, assit ve ensefalopati tedaviye yanıtı olan hastalarda klinik olarak yeterli olmasa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az saptanmıştır; p değerleri sırasıyla (0,006), (0,018), (P<0,001) ve (P<0,001).

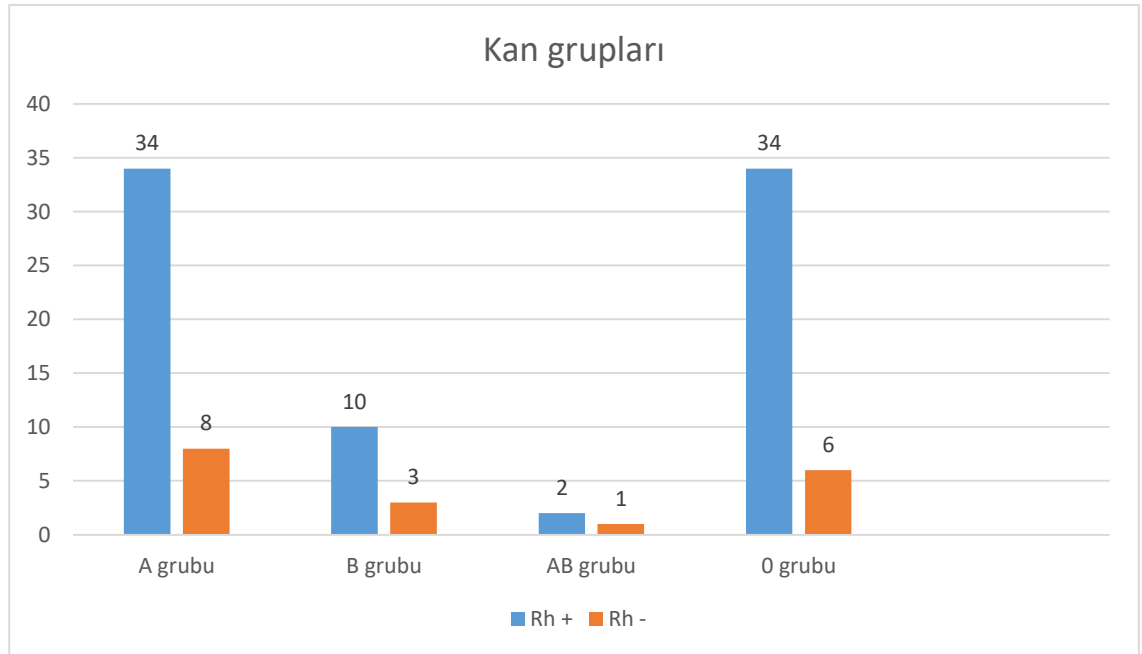
Tablo 4.7: Yeni gelişen semptomlar

Semptom	Yeni semptom gelişen olgu sayısı n	PBC n=55	OİH n=44	Örtüşme S. n=10
Halsizlik	2	1	1	
Karın ağrısı	1		1	
Mide bulantısı	1	1		
İshal	2	1		1
Kaşıntı	5	4	1	
Kilo kaybı	1		1	
Artralji	1	1		
Assit	1		1	
Ödem	1	1		
Ensefalopati	2	2		
Gis kanama	1			1
Hepatomegali	22	14	8	
Splenomegali	12	8	4	
Varis durumu	3	2	1	
Ksantelazma	2	2		

Hastaların operasyon öyküleri sorgulandığında en çok operasyonun kolelitiazis nedeni kolesistektomi ve ardından jinekolojik nedenlerle operasyon geçirdikleri saptandı. Diğer operasyon oranları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8: Hastaların operasyon geçirme oranları

Operasyon	PBC	OİH	Toplam
	n=55	n=44	n=111 / %
Kolesistektomi	7	6	15 / %13,5
Uterin fibrinoid op.	3	2	5 / %4,5
Myomektomi	4	3	7 / %6,3
Tiroid op.	3	2	6 / %5,4
Appendektomi	4	1	5 / %4,5
Meme op.	1	2	4 / %3,6
Kolon op.	3	0	3 / %2,7
Nefrolitotomi op.	1	1	2 / %1,8
KC transplantasyon op.	1	1	2 / %1,8
Tonsillektomi	0	2	2 / %1,8
Splenektomi	1	0	1 / %0,9
Hemoroid op.	0	1	1 / %0,9
Diz artroplastisi	0	0	1 / %0,9



Şekil 4.5: Hastaların kan grupları

Hastaların batın görüntülemelerinde prevalansı giderek artan dislipidemi, metabolik sendrom ve Diyabetes Mellitus ve kronik karaciğer hastalığı sebebiyle en çok hepatosteatoz ve hepatomegali saptandı. Sadece hastaların %37'sinde ek özellik saptanmadı. Diğer batın görüntüleme bulguları Tablo 4.9'da verildi.

Tablo 4.9: Hastaların batın ultrasonografi bulguları

Ultrasonografi bulguları	n=100
Hepatomegali	32
Splenomegali	9
Granüler	24
Sirotik Karaciğer	17
Safra taşı	4
1.Derece yağlanma	32
2.Derece yağlanma	20
3.Derece yağlanma	4
Normal	37

Hastalara çekilmiş olan tiroid görüntülemelerinde en sık bulgu parakimde heterojenite görünümü ve tiroid nodülleri olduğu görüldü. 19 hastada Levotiroksin kullanım anamnezi alındı.

Tablo 4.10: Hastaların tiroid ultrasonografi bulguları

Bulgular	n=82
Parankim heterojenite	61 (%74,3)
Tek tiroid nodülü	18 (%21,9)
Tiroid nodülleri	23 (%28)
Tiroid malignite	1 (%1,2)
Tiroidektomi	3 (%3,65)
Normal inceleme	13 (%15,8)

Dosya incelemesi sırasında bir hastada şüpheli nodüler yapı görülmesi üzerine yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi patolojisi papiller tiroid neoplazmı geldi.

Hastalarda saptanan en sık göz bulgusu katarakt ve ardından kurugöz gelmektedir. Hastaların şikayetlerinin bir kısmını ise gözde hassasiyet oluşturduğu izlendi. Diğer göz bulguları tablo 4.11’de verildi.

Tablo 4.11: Hastaların göz muayene bulguları

Göz bulguları	Göz sayısı n=156
Katarakt	20 / %12,8
Kuru göz	18 / %11,5
Hassasiyet	4 / %2,56
Üveit	4 / %2,56
Diyabetik retinopati	4 / %2,56
Korneal lezyon	2 / %1,28
Episklerit	2 / %1,28
Makula dejenerasyonu	2 / %1,28
Makula ödem	2 / %1,28
Blefarit	2 / %1,28
Arkus senilis	2 / %1,28
Konjonktival nevüs	2 / %1,28
Sinek uçuşmaları	2 / %1,28
Normal	90 / %57,6

Tablo 4.12: Sirozlu hastaların başlangıç semptom özellikleri

Semptom	n / %	p değeri
Kilo kaybı	n=9 / %44,4	p=0,023
Sarılık	n=22 / %63,6	p=0,001
Assit	n=22 / %77,3	p<0,001
Ödem	n=22 / %68,2	p<0,001
Ensefalopati	n=22 / %59,1	p<0,001
Hepatomegali	n=13 / %38,5	p=0,003
Splenomegali	n=15 / %33,3	p=0,003
Varis	n=16 / %50	p<0,001

İlk başvuru anında siroz saptanan 5 hastanın medikal takip sırasında eksitus oldukları görüldü. Takip sırasında 22 (%19,8) hastada siroz geliştiği görüldü. Sirozlu hastalarda Anti-HAVIgG ve Anti-Hbs pozitifliği daha düşük görüldü (p=0,032), (p=0,015). Sirozlu hastalarda ANA ve AMA otoantikör titreleri daha düşük saptandı (p=0,036), (p=0,034). Sirozlu olgularda serum albümin, kolesterol, Ca, E vitamin düzeyi ve trombosit sayısı, lenfosit sayısı anlamlı derecede düşük çıkarken serum kreatin, üre, bilirubin, globülin, LDH, Ca 19-9, ferritin, Protrombin zamanı, IgA, RF pozitifliği ve nötrofil sayısı anlamlı olacak şekilde yüksek çıktı.

Hastaların kas iskelet sistemi değerlendirilmesinde en sık miyalji ve genel kas hassasiyeti olduğu görüldü. Bu açıdan yönlendirilen hastaların 12'sinde (%16,9) Fibromiyalji saptandı. Diğer bulgular Tablo 4.13'de verildi.

Tablo 4.13: Hastaların kas iskelet sistemi bulguları

Bulgular	n=71 / %
Fibromiyalji	12 / %16,9
Lumbarji	7 / %9,8
Miyalji	3 / %4,2
Epikondilit	1 / %1,4
Miyofasiyal ağrı sendromu	1 / %1,4
Postür bozukluğu	1 / %1,4
Normal	46 / %64,7

Fibromiyalji 30 dk ve üzeri yürüyüş yapanlarda daha az bulundu (p=0,023). İstatiksel anlamlı olmasa da fibromiyalji erkek hastalarda görülmedi (n=10 / %9).

Tablo 4.14: Hastaların cilt bulguları

Bulgular	n=59 / %
Kserosis	21 / %35,5
Vitiligo	1 / %1,69
Psoriasis	1 / %1,69
Akne	2 / %3,3
Hipopigmentasyon	3 / %5
Seboreik dermatit	2 / %3,3
Spider anjiom	1 / %1,69
Telenjektazi	1 / %1,69
Allerjik dermatit	1 / %1,69
Raş	1 / %1,69
Hiperpigmentasyon	1 / %1,69
Paronişi	1 / %1,69
Pannikülit	1 / %1,69
Normal	23 / %38,9

Tablo 4.15: Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları

Bulgu	n=71 / %
PBC uyumlu	30 / %42,2
OİH uyumlu	27 / %38
Örtüşme sendromu uyumlu	6 / %8,4
Sirotik	2 / %2,8
Tanımlayıcı olmayan	6 / %8,4

Tablo 4.16: Eksitus olan hastaların başlangıç semptomları

Semptomlar	n / %	p
İkter	n=13 / %100	p<0,001
Assit	n=13 / %100	p<0,001
Ödem	n=13 / %100	p<0,001
Ensefalopati	n=13 / %100	p<0,001
Gis kanama	n=13 / %15,3	p=0,003
Hepatomegali	n=13 / %23	p=0,003
Splenomegali	n=13 / %38	p<0,001

Takip sırasında eksitus olan hastalarda siroz sıklığı anlamlı düzeyde izlendi (p<0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Otoimmün karaciğer hastalıkları klinik, serolojik ve karaciğer patoloji bulgularına göre iyi tanımlanmıştır. Bu hastalık grubunu esas olarak Otoimmün Hepatit, Primer Biliyer Kolanjit, Primer Sklerozan Kolanjit ve bunların örtüşme sendromları oluşturur. Diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha fazla görülmektedir. Beuers ve ark. 2004 yılında yayınladıkları makalede kadın/erkek oranı OİH için 4/1, PBC için 9/1 ve PSK için 1/2 olarak bildirildi (159). Başka bir yayında PBC için kadın/erkek oranı 15/1 (160); Koşar ve ark 2002'de Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada OİH için kadın/erkek oranı 7/1 (161) olarak bildirildi. Bizim grubumuzda da kadın/erkek oranının PBC için 14/1 ve OİH için 8/1 olması literatürle uyumlu bulunmuştur.

Tip 2 OİH anti-LKM-1 ekspresyonu ile karakterizedir (64). Avrupa'da özellikle de Almanya ve Fransa'da hastaların %20'si yetişkinlerden oluşur (162). Birleşik Devletler'de tip 2 OİH nadirdir, sadece 18 yaş üstü hastaların %4'ünde anti-LKM-1 antikoru saptanır (87). Bölgesel prevalans farklılıkları belki hastalığın genetik predispozisyonundaki etnik farklılıklar ile ilişkili olabilir (88). Çalışmamızda Tip 2 OİH hasta oranının %7 olması literatürdeki oranlara uygundu.

OİH hastalarının tanı alma yaşının 4 dekat öncesine kadar bimodal yaş dağılımı gösterdiği, ilk pikini 1.-3. dekatlarda ve 2. pikini ise 4.-5.dekatlarda yaptığı bildirilse de son yayınlarda hastalığın çocukluk çağından 80'li yaşlara kadar yaygın bir yaş aralığında izlenebileceği bildirilmiştir (163-164). Perez ve ark. 2013'de yayınladıkları bir makalede PBC'li hastaların 1970'lerde tanı alma yaş ortalamasının 46,9 iken 2010 yılında 57,3'e yükseldiğini bildirmiştir (165). Çalışmamızda PBC grubunda tanı alma yaş ortalaması 50,93±12,2; OİH grubunda 43,6±16,1; Örtüşme sendromu grubunda 49,64±11,2; PSK grubunda 43,5±2,8 ve genel ortalama tanı alma yaşı 47,81±14'dir(min 23-maks 84). Çalışmamızda PBC'li hastaların OİH'li hastalarına göre daha ileri yaşta tanı aldıkları görüldü (p=0,042). Çalışmamızdaki hastaların ortalama takip süresi 8,76 yıldır.

PBC prevelansı 1.91-40.2/100000, OİH prevelansı 11.6-35.9/100000 ve PSK 0-16.2/100000 olduğu bildirilmiştir (166). Çalışmamızda tanı grup oranlarının prevelans oranları ile benzer özelliklere sahip olduğu görüldü.

Prince ve ark. 770 PBC hastanın verisini yayınladığı bir çalışmada tanı anında hastaların %61'inin asemptomatik ve 10 yıllık takip sonunda halsizlik, kaşıntı, sarılık ve assit semptomlarının kümülatif toplamı sırasıyla %46, %46, %17, %17 olduğu saptanmış. Asemptomatik olan hastaların sürvisi semptomatiklerden farklı görülmemiş (167). Asemptomatik dönemin 8-10 yıl sürebileceği ve Mayo Klinikteki bir çalışmada %78'inin zamanla semptomatik olduğu bildirildi (168). Asemptomatik hastalarda bile hepatomegali %10, splenomegali %6 oranında görülebileceği bildirildi (169) (170). Çalışmamızda hastalarımızın %16'sının asemptomatik olduğu bunlarında çoğunda takip sırasında semptom geliştiği izlendi.

PBC tanılı hastalarda halsizlik ve kaşıntı en sık görülen semptomdur. Halsizlik hastalık ciddiyeti, cinsiyet, yaş, histolojik evre ve hastalık süresi ile korele değildir (171). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış ama otonom disfonksiyonuyla ilgili olabilir (172). Halsizlik muhtemelen multifaktöriyel olabildiği için anemi, hipotiroidizm, depresyon ve uyku bozuklukları araştırılmalıdır.

Kaşıntı PBC hastalığı için daha spesifik semptomdur ve lokal ya da yaygın olabilir. Hastaların %20-60'ında görüldüğü belirtildi (173). Bazı hastalarda hamilelik döneminde ve hormon replasman tedavisiyle kaşıntı artabilir. Bazı hastalarda kaşıntı geceleri kötüleşebilir. Kaşıntının nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır. Kaşıntıya neden olan maddelerin karaciğerde yapıldığı ve safra yollarına atıldığına inanılmaktadır. Kolestaz durumunda bu maddeler artarak dokularda birikmektedir (174). 1950'lerde hastaların %80'inde başlangıçta sarılık semptomu varken yeni yayınlarda sarılık oranının asemptomatiklerde %10 ve semptomatiklerde %50-60 olduğu belirtildi (175). Araştırmamızda hastalarda en sık ortaya çıkan semptomların halsizlik %58,5 ve kaşıntı %36,9 olması literatür ile benzer olduğu görüldü.

Ksantoma ve ksantelezma hastaların %15'inde görülebileceği gibi ilk bulgu olarak sadece hastaların %1'inde saptanmıştır. Semptomatiklerde daha fazla görülmektedirler (176). Hasta grubumuzda ksantelazma sadece 3 hastada (%2,7) görülmüştür. Literatürde ksantelazmanın kolesterol seviyesi özellikle 600'ün üstüne çıkınca arttığı bildirildi. Hasta grubumuzda

kolesterol oranları daha düşük olduğu için ksantelazmanın düşük olabileceği düşünöldü.

Portal hipertansiyon PBC'nin yaygın bir komplikasyonudur ve %50'den daha azında varis kanaması ve assit gelişir. Eski bir çalışmada 265 PBC hastasında 1 yılda %16, 3 yılda %31 yeni varis saptanmış ve varislerin %48'inde kanama saptandığı bildirildi. Küçük bir çalışmada 30 erkek ve 30 kadın hastanın klinik prezentasyonlarında farklılık saptanmadığı (177) gibi İngiltere'den başka bir çalışmada gastrointestinal kanama, hepatomegali, splenomegali ve ksantoma gibi semptomların kadın ve erkek hastalar arasında sıklık açısından fark görülmediği bildirildi (178). Tanı anındaki semptomların dağılımında ise sadece kadınlarda kaşıntının daha sık olduğu göröldü. Karaciğer dışı bulgulardan sadece Sjogren sendromu kadınlarda daha sık göröldü. Çalışmamızda kadınlarda daha sık görölen herhangi bir semptom veya bulguya rastlanılmadı.

Lee ve ark. kısa bir süre önce yayınladıkları 16 klinik çalışmanın meta analizinde PBC hastalarının halsizlik şikayetlerini sadece karaciğer transplantasyonunun azalttığı ve diğer güncel tedavilerden ursodeoksikolik asitin halsizlik riskini azaltmadığı bildirildi (179). Çalışmamızda literatürle paralel olarak PBC tanılı 3 hastada (%5,45) ursodeoksikolik asit kullanımına rağmen halsizlik şikayetinin devam ettiği izlendi. Karaciğer transplantasyonu olan 2 hastada ise halsizliğin olmadığı göröldü.

PBC hastalarının dekompanseasyon (assit, varis kanaması veya hepatik ensefalopati) oranlarının 1970'lerde %18,5 iken 2000'li yıllara gelince %5,8'e gerilediği bildirildi (180). Murillo ve ark. 44 yıldır takip ettikleri PBC tanılı hastalarda asemptomatik transaminaz yüksekliği ile başvuran hasta oranının yaşlı grupta daha sık görölmeye başladığını bildirdiler. Tam tersi daha genç yaşdaki hastalar daha fazla semptomla tanı almaya başladı. Tanı alma yaşının yükselmesi belki hastalığın doğasının değişimi ile ilgili olabilir ve bu yaşlı nüfusta yeni risk gruplarına işaret edebilir (180). Çalışmamızda %2,7 hastanın dekompanseasyon ile başvurduğu ve takip sırasında bu oranın %17,1'e yükseldiği göröldü.

Osteoporoz, PBC hastalarında en sık görölen kemik hastalığıdır. Hastaların üçte birinde görölen osteoporoz, kalsiyum, vitamin D ve bifosfonatlar ile tedavi edilmelidir (181). Osteoporoz ile ilişkili durumlar yaş, düşük VKİ ve ileri histolojik evredir. Menon çalışmasında tek bağımsız değişken olarak bilirubin saptandığı bildirildi (182). Çalışmamızda hastalarımıza eşlik eden

en sık komorbidite osteoporoz (%29,7) saptandı. Hastaların bilirubin değerlerinin osteoporoz ile ilişkisi saptanmadı.

OİH'li hastaların yaklaşık %12-35'i asemptomatik transaminaz yüksekliği ile tanı almaktadır (183). Kogan ve ark. çalışmasında ise asemptomatik hasta oranı %25-34 olarak verildi ve bu hastaların geriye dönük incelemesinde %25-85'inde orta derecede hastalık saptandı (65).

Kessler ve ark. tarafından OİH'li hastaların nadiren fulminan karaciğer yetmezliği ile prezente olabildiği bildirildi (82). Crapper ve ark. tarafından ise akut ataklar şeklinde prezentasyon olabileceği ve sarılık, halsizlik, artralji ve ateşin ani bir şekilde başlayabileceği saptandı (184). Davis ve ark. tarafından ise hastalığın kronik zeminde gelişebildiği; karaciğer inflamasyonunu gösteren halsizlik, artralji, ateş, sarılık ve belirgin yükselmiş transaminaz seviyesi ile prezente olduğu bildirildi (185).

Czaja ve ark. tarafından kronik prezentasyonun özellikle splenomegali, assit, hipoalbüminemi ve trombositopeni eşlik etmesiyle anlaşıldığı bildirildi (186). Çalışmamızda OİH tanılı hastaların tanı anında %38,6'sında sarılık, %56,8'inde halsizlik, %22,7'sinde artralji ve %6,8'inde ateş görüldü.

OİH'li hastalar spesifik olmayan ve değişen derecede halsizlik, uyukulu olma, titreme, keyifsizlik, anoreksi, sağ üst karın ağrısı, küçük eklemleri etkileyen artralji ve kaşıntı gibi semptomlar ile prezente olabilir. Fizik muayenede patolojik bulgu olmayabileceği gibi hepatomegali splenomegali, sarılık ve kronik karaciğer hastalığı semptomları olabilir (34).

Czaja ve ark. sirozlu hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hipoalbüminemi (%69) ve hipergamaglobülineminin (%67) en sık görülen bulgular olduğu ama spesifitesinin yüksek olmadığı bildirildi. Trombositopeni, hepatik ensefalopati ve assit bulunmasının siroz tanısı için yüksek spesifite ve sensitiviteyi gösterdiği bildirildi (186). Çalışmamızda sirozlu olgularda serum albümin, kolesterol, Ca, E vitamin düzeyi ve trombosit sayısı, lenfosit sayısı anlamlı derecede düşük çıkarken serum kreatin, üre, bilirubin, globülin, LDH, Ca 19-9, ferritin, protrombin zamanı, IgA anlamlı olacak şekilde yüksek çıktı.

Ülkemizde 81 OİH hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların polikliniğe başvuru nedeni olarak sarılık %40,7, halsizlik %37, karın ağrısı %10 olarak bildirilmiş. Tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği %28,4 hastada varken %1,2 hastada dekompanseasyon sonucu poliklinik başvurusu olduğu bildirildi. Çalışmamızda poliklinik başvuru nedenleri

halsizlik %58,5, kaşıntı %36,9, karın ağrısı %33 ve tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği %16,2 iken dekompanasyon %2,7 hastada görülmesi literatür ile benzerdi.

Birleşik Devletlerde yayınlanan bir makalede otoimmün karaciğer hastalıklarında son dönem karaciğer hastalığı, tedaviye dirençli semptomlar, hepatoselüller karsinom gelişmesi durumunda ve akut karaciğer yetmezliği gelişmesi durumunda karaciğer transplantasyon endikasyonu olduğu bildirilmiştir (82). Yine Birleşik Devletler'de ve Avrupa'da yapılan karaciğer transplantasyonlarının %25'inde otoimmün karaciğer hastalıklarının olduğu bildirildi (187). Çalışmamızda akut karaciğer yetmezliği ile transplantasyon yapılan OİH'li bir kadın hasta ve tedaviye yanıtızsızlıktan ötürü transplantasyon yapılan bir PBC tanılı hasta görüldü. Hastalarda literatüre ve bildirilere uygun ve benzer endikasyonla transplantasyon yapıldığı görüldü.

Hastaların 21'inde Hashimoto tiroiditi, 6'sında Romatoid artrit, 2'sinde Çölyak hastalığı, 1'inde Vitiligo, 1'inde Psoriasis, 1'inde İnflamatuvar barsak hastalığı, 2'sinde Sjogren hastalığı, 3'ünde Graves hastalığı, 1'inde SLE, 1'inde Skleroderma, 1'inde Raynaud fenomeni ve 1'inde Tip 1 Diyabetes Mellitus gibi otoimmün hastalıklar eşlik ettiği izlendi. Floreani ve ark. 2012'de İtalya'da 361 PBC hastası üzerine yapmış oldukları çalışmada hastaların %20,4'ünde Hashimoto tiroiditi, %9,9'unda Romatoid artrit, %1,4'ünde Çölyak hastalığı, %3,2 Graves hastalığı bildirilmesi çalışmamızla uyumluydu (160). Bu çalışmada eşlik eden karaciğer dışı otoimmün hastalıklar özellikle kadınlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görülmüş. Bizim çalışma grubumuzda istatistiksel olmasa da sayısal olarak eşlik eden otoimmün hastalıklar kadınlarda daha fazla görüldü.

Hastaların tiroid ultrasonografi incelemelerinde parankim heterojenitesi (%74,3), nodüller (%28), tiroid kanseri (%1,2) ve tiroidektomize olgular (%3,65) izlendi. 21 (%18,9) Hashimoto tiroiditi, 3 (%2,7) Graves hastalığı tesbit edildi. Normal tiroid ultrasonografi özellikleri sadece %15,8 hastada izlendi. Avrupada 2 farklı merkezde yürütülen 150 PBC hastasının olduğu bir çalışmada ise %10 Hashimoto tiroiditi, %1,6 Graves hastalığı, %2,4 multinodüler guatr, %0,8 tiroid kanseri ve %1,3 diğer tiroid durumları saptanmış olup verilerimiz ile benzerdir Çalışmamızda tiroid ultrasografi bulguları açısından tanı grupları ve tedavi yanıtları arasında ilişki saptanmamıştır. Söz konusu literatürde ise tiroid patolojisinin eşlik edip

etmemesi tedavi yanıtını, histolojik evreyi, hepatik dekompanseasyon ve karaciğer transplantasyon endikasyonunu değiştirmemiş olup sürviyi kısaltmamıştır (188).

Hastalarımızın göz bulguları içinde en sık rastlanılanı katarakt 20 gözde (%12,5) izlendi. Kuru göz 18 gözde (%11,5), hassasiyet 4 gözde (%2,56), üveit 4 gözde (%2,56) ve diyabetik retinopati 4 gözde (%2,56) diğer sık rastlanılan göz bulguları oldu. Citirik M. ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 36 otoimmün karaciğer hastasının göz bulguları 20 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Çalışmada 9 gözde (%12,5) katarakt, 6 gözde maküler pigment değişikliği, 1 gözde (%1,3) üveit saptanmış. Kontrol grubuna göre Schirmer testi ciddi derecede düşük, hassasiyet daha fazla saptanması; tanı gruplarımızdaki hastalarımızın göz kuruluğu semptomları ve diğer göz bulgularının literatür ile uygun olduğunu gösterdi (189).

Çalışmamızda yer alan 111 hastamızın 47'sinde operasyon öyküsü izlenmedi. En sık geçirilmiş operasyonlar çalışmamızda PBC grubunda kolesistektomi (%12,7), appendektomi (%7,2), kolon operasyonu (%5,45) ve uterin fibrinoid operasyonu (%5,45) olarak izlendi. Literatürde 1032 PBC hastasının verilerinin analiz edildiği bir çalışmada ise operasyon öyküsünde en sık tonsillektomi ardından kolesistektomi (%27), appendektomi (%25), kolon operasyonu (%18) ve uterin fibrinoid operasyonu (%17) olması PBC grubunun operasyon sıklık sırasının literatüre benzediğini gösterdi (190).

Çalışmamızda yer alan hastaların kan grup oranları, tanı grubu ve cinsiyete göre anlamlı fark görülmedi. Hastalarda görülen en sık kan grupları sırasıyla A Rh+ (%31,1), 0 Rh + (%31,1), B Rh + (%9,1) ve en az görülen kan grubu AB Rh - (%0,9) olarak saptandı. Türk Kızılay kan merkezinin resmî sitesinde yer alan bilgilere göre Türkiye'de en sık görülen kan grupları sırasıyla A Rh + (%37), 0 Rh + (%30), B Rh + (%14) ve en az görülen kan grubu AB Rh- (%1) oranları çalışmamız ile benzer çıktı. Rh pozitifliğinin %85 olması da çalışma grubumuzla benzerdi (191).

Hastaların dosyalarına işlenmiş olan batın ultrasonografi kayıtlarında hepatomegali (%32), splenomegali (%9), granüler görünüm (%24), sirotik görünüm (%17) ve safra taşı (%4) gibi otoimmün karaciğer hastalıklarına spesifik olmayan bulgular izlendi. Literatüre baktığımızda özellikle PBC için ultrasonografik bulguların çoğunlukla portal hipertansiyon, siroz ve ileri karaciğer yetmezliği ile ilişkili olduğu görünmektedir (192). OİH için karakteristik ultrasonografik özellikler tanımlanmamakla beraber başlangıç

olarak ultrason ile siroz varlığı ve komplikasyonları incelenebilir. Büyümüş perihepatik lenf bezlerinin OİH'te, diğer PBC, PSK, sarkoidozis ve hepatit c gibi inflamatuvar karaciğer hastalıklarında görülmesi tipik bulgudur. Çalışmamızda yer alan batın usg bulgularında da bu yönde, tanı grubu için spesifik özellikler saptanmamıştır. Literatüre uygun olarak OİH'li 2 vakada perihepatik lenf nodu saptanmıştır (193).

Krawitt ve ark. 2008'de yayınladıkları bir çalışmada dünya genelinde artan Diyabetes Mellitus, dislipidemi ve obezite prevalansı sonucu OİH tanılı hastalarda steatoz sıklığının arttığı bildirildi. Çalışmamızdaki hastaların %4'ünde 3.derece olmak üzere toplamda hastaların %56'sında steatoz saptandı.

Çalışmamızda romatoid faktör pozitifliği, Tip 2 OİH tanılı hastalarda daha sık görüldü (p=0,032). Literatürde Sherlock ve Scheuer'in 100 PBC hastasında 5'inde RF pozitifliği bildirdiği görüldü (194). Çalışma grubumuzdaki PBC hastalarında RF tespit edilmedi. Çalışma grubumuzdaki OİH hastalarımızda RF görülürken Anti-CCP antikor pozitifliği görülmedi. Fusconi ve arkadaşlarının 133 tip 1 OİH grubunda 12 (9%) hastada Anti-CCP antikor pozitifliği bildirdiği görüldü (195). Çalışmamızdaki bu farklılığın hastalığın etiolojisinde bölgesel etkilerin ve farklı antikor tiplerinin rol oynayabileceği düşünüldü.

Çalışma grubumuzda fibromiyalji 12 (%16,9) hastada saptanmıştır. Erkek hastalarda fibromiyalji anlamlı olmasa da saptanmamıştır. Tanı grupları arasında ve semptom varlığı açısından sıklık farkı bulunmamıştır. Literatüre baktığımızda Nadya Al-Harthy ve arkadaşlarının 327 PBC hastası üzerine yaptıkları bir çalışmada 18 (%6) hastada fibromiyalji saptanmış (196). Bu açıdan verimiz literatüre benzerdir. Ama bu çalışmada halsizlik semptomu fibromiyalji ile korele bulunmasına karşın bizim grubumuzda başlangıçta veya takip sırasında yeni gelişen halsizlik semptomu ile fibromiyalji arasında korelasyon izlenmedi.

Çalışmamızda siroz 22 hastada görüldü. Tanı anında siroz olan 5 hasta medikal takip altında eksitus oldu. BOBERG ve ark. Norveç otoimmün karaciğer hastalıkları kohort çalışmasında 63 hastanın tanı anında 7'sinde siroz bildirmeleri çalışmamızla benzerdi (12). Takip sırasında eksitus olan hastaların siroz sıklığı da anlamlı düzeyde yüksek izlendi (p<0,001).

Siroz grubunda anlamlı düzeyde Anti-Hav IgG ve Anti-Hbs pozitifliği daha düşük izlendi. Otoimmün karaciğer hastalarının HAV (%51) ve HBV (%86)

enfeksiyonuna duyarlılığı yüksek ve bu enfeksiyonların insidansı 1.3-1.4/1000 hasta yılıdır. Bu hasta grubunda aşılama oranları HBV için %11 ve HAV için %13'dür. Bu gözlemler tedavi öncesi aşılama gerektirmektedir (197). Birleşik Devletler Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) resmi internet adresinde kronik karaciğer hastalarına Hep B ve Hep A aşılarının yapılmasını morbidite açısından öneriyor (198).

Çalışmamızda cilt tutulumu değerlendirdiğimiz hastalarda en çok kserosis bulgusu 21 (%35,5) hastada saptandı. Vitiligo 1 (%1,69) hastada, psoriasis 1 (%1,69) hastada, hipopigmentasyon 3 (%5) hastada ve pannikülit 1 (%1,69) hastada saptandı. Herr ve ark. 1996'da Almanya'da PBC'li hastalar üzerine yaptıkları çalışmalarında %1 oranında pannikülit saptandığını bildirdi (200). Wong ve ark. yaptığı 2017'de Birleşik Krallık'ta yaptıkları bir çalışmada OİH'li 6 (%1) hastada vitiligo bildirdi (201). Zachou ve ark. 2016'da Yunanistan'da OİH'li hastaların 4'ünde (%2,5) psoriasis olduğunu bildirdi (202). Corpechot ve ark. 2010'da Fransa'da yayınladıkları bir çalışmada PBC hastalarında %2 vitiligo ve %6 psoriasis olduğunu bildirdi (203). Bulgularımızın literatürdeki veriler ile benzer olduğu görüldü.

TEZİN KISITLILIKLARI

- Çalışmamızın hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak yapılmış olması ve dosyalarda yer almamış bilgiler olasılığı tezin kısıtlılığıdır. Çok merkezli daha fazla sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalar bu açıdan yararlı olacaktır.



Kaynaklar

1. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 10th edition, Chapter 90 Autoimmune Hepatitis; p.1493-1511.
2. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2007;1(1):113-28.
3. J.L.W. Blutprotein und Nahrungseiweiss. Deutsch Gesellshaff Z Verdau Stoffwechselkr 15:113-9. 1950.
4. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993;18:998-1005.
5. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. Lancet. 1956;271(6957):1323-6.
6. Joske RA, King WE. The L.E.-cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. Lancet. 1955;269(6888):477-80.
7. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology. 1972;63(5):820-33.
8. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. Lancet. 1973;1(7806):735-7.
9. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 2002; 97:2051-7.
10. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study. Scand J Gastroenterol 2008; 43:1232-40.

Kaynaklar

11. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
12. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
13. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402-2407.
14. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612-617.
15. Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *Journal of hepatology*. 1997;26(6):1207-12.
16. 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. *Journal of hepatology*. 2008;48(1):140-7.
17. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:320-329.
18. Albert J Czaja (2014) Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 7:4, 365-385.
19. Primo J, Merino C, Fernandez J, Moles JR, Llorca P, Hinojosa J. [Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the area of the Hospital de Sagunto (Spain)]. *Gastroenterologia y hepatologia*.

- 2004;27(4):239-43. Epub 2004/04/02. Incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune en el area sanitaria del Hospital de Sagunto.
20. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med.* 2007;7(2):119-24.
21. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2010;25(10):1681-6.
22. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, et al. Autoimmune hepatitis STUDY group. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Oct;49(10):1245-54.
23. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.* 2014 Mar;60(3):612-7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.020.
24. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
25. de Boer YS, van Gerven NM, Zwiers A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, Beuers U, et al. Genome-wide Association Study Identifies Variants Associated with Autoimmune Hepatitis Type-1. *Gastroenterology* 2014.
26. Seki T, Ota M, Furuta S, Fukushima H, Kondo T, Hino K, Mizuki N, et al. HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology* 1992;103:1041-1047.

Kaynaklar

27. 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;45:844-850.
28. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S, Longhi MS, Cheeseman P, et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 2006;130:868-882.
29. Elfaramawy AA, Elhossiny RM, Abbas AA, Aziz HM. HLA-DRB1 as a risk factor in children with autoimmune hepatitis and its relation to hepatitis A infection. *Ital J Pediatr* 2010;36:73.
30. Webb GJ, Siminovitch KA, Hirschfield GM. The immunogenetics of primary biliary cirrhosis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:42-52.
31. Fainboim L, Canero Velasco MC, Marcos CY, et al. Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2001; 33:1512-7.
32. Webb GJ, Hirschfield GM. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity. *J Autoimmun* 2015.
33. Webb G, Chen YY, Li KK, Neil D, Oo YH, Richter A, Bigley V, et al. Single-gene association between GATA-2 and autoimmune hepatitis: A novel genetic insight highlighting immunologic pathways to disease. *J Hepatol* 2016;64:1190-1193.
34. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *The New England journal of medicine*. 2006;354(1):54-66. Epub 2006/01/06.
35. NR R. Fundamental concepts of autoimmunity and autoimmune disease. In Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M, eds. *Autoimmune liver diseases*, 2nd ed. New York: Elsevier Science Publishers, 1998; 1-20.

36. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *The New England journal of medicine*. 1999;341(27):2068-74.
37. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, Vegnente A, Mieli-Vergani G, Vergani D. Mimicry between the hepatitis B virus DNA polymerase and the antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1999;162:1802 -1810.
38. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, Pensati P, Iorio R, Grant P, Garson J, et al. Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2003;133:404-413.
39. Lenzi M, Bellentani S, Saccoccio G, Muratori P, Masutti F, Muratori L, Cassani F, et al. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut* 1999;45:435-441.
40. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, Bianchi F, et al. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003;170:1481-1489.
41. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:653-664.
42. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040-2048.
43. Rodrigues S, Lopes S, Magro F, Cardoso H, Horta EVAM, Marques M, Mariz E, et al. Autoimmune hepatitis and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A single center report of 8 cases. *World J Gastroenterol* 2015;21:7584-7588.

Kaynaklar

44. Senaldi G, Portmann B, Mowat AP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Immunohistochemical features of the portal tract mononuclear cell infiltrate in chronic aggressive hepatitis. *Arch Dis Child* 1992;67:1447-1453.
45. Senaldi G, Lobo-Yeo A, Mowat AP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Class I and class II major histocompatibility complex antigens on hepatocytes: importance of the method of detection and expression in histologically normal and diseased livers. *J Clin Pathol* 1991;44:107-114.
46. Delneste Y, Charbonnier P, Herbault N, Magistrelli G, Caron G, Bonnefoy JY, Jeannin P. Interferon-gamma switches monocyte differentiation from dendritic cells to macrophages. *Blood* 2003;101:143-150.
47. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009;361:888-898.
48. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
49. Harada K, Shimoda S, Sato Y, Isse K, Ikeda H, Nakanuma Y. Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2009;157:261-270.
50. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. PWE-281 Different effector T cell responses may account for different patterns of liver injury in childhood autoimmune liver disease. *Gut* 2012;61 Suppl 2:A412.
51. Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, Han X, Qiu D, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PLoS One* 2011;6:e18909.

Kaynaklar

52. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Regulatory T cells: Mechanisms of suppression and impairment in autoimmune liver disease. *IUBMB Life* 2015;67:88-97.
53. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008;8:523-532.
54. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004;41:31-37.
55. Longhi MS, Ma Y, Mitry RR, Bogdanos DP, Heneghan M, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, et al. Effect of CD4+ CD25+ regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005;25:63-71.
56. Ferri S, Longhi MS, De Molo C, Lalanne C, Muratori P, Granito A, Hussain MJ, et al. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:999-1007.
57. Liberal R, Grant CR, Holder BS, Cardone J, Martinez-Llordella M, Ma Y, Heneghan MA et al. In autoimmune hepatitis type 1 or the autoimmune hepatitis-sclerosing cholangitis variant defective regulatory T-cell responsiveness to IL-2 results in low IL-10 production and impaired suppression. *Hepatology* 2015.
58. Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, Arora SK, Mieli-Vergani G, Vergani D, Ma Y. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2006;176:4484-4491.
59. Peiseler M, Sebode M, Franke B, Wortmann F, Schwinge D, Quaas A, Baron U, et al. FOXP3+ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and not reduced in frequency. *J Hepatol* 2012;57:125-132.

60. Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F, Wilms A, Baumann AK, Schlue J, Olek S, et al. Intrahepatic regulatory T cells in autoimmune hepatitis are associated with treatment response and depleted with current therapies. *J Hepatol* 2014;61:1106-1114.
61. Grant CR, Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Regulatory T-cells in autoimmune diseases: challenges, controversies and--yet--unanswered questions. *Autoimmun Rev* 2015;14:105-116.
62. Liberal R, Grant CR, Holder BS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology* 2012;56:677-686.
63. Grant CR, Liberal R, Holder BS, Cardone J, Ma Y, Robson SC, Mieli-Vergani G, et al. Dysfunctional CD39 regulatory T cells and aberrant control of T helper type 17 cells in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2013.
64. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36:479-97.
65. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: A study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:75-81.
66. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006; 43:532-8.
67. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Reviews Allergy Immunol* 2009; 36:62-70.
68. Cindoruk M, Yetkin I, Karakan T, et al. The prevalence of autoimmune hepatitis in Hashimoto's thyroiditis in a Turkish population. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65:143-5.

Kaynaklar

69. El-Shabrawi M, El-Karakasy H, Mohsen N, et al. Celiac disease in children and adolescents with autoimmune hepatitis: A single-centre experience. *J Trop Pediatr* 2011;57:104-8.
70. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42:53-62.
71. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
72. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58:897-914.
73. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34:659-65.
74. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
75. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-8.
76. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology* 2011; 140:1472-80.
77. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Journal of hepatology*. 2004;41(4):677-83.
78. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A point of view. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1206-11.

79. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
80. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* 2005; 40:127-64.
81. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58:326-43.
82. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625-31.
83. Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol Rev* 2000; 174:250-9.
84. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997; 112:2028-35.
85. Pando M, Larriba J, Fernandez GC, et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: Evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999; 30:1374-80.
86. 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; 7:1333-9.
87. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 103:1290-5.
88. Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, et al. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1862-6.

Kaynaklar

89. Djilali-Saiah I, Renous R, Caillat-Zucman S, et al. Linkage disequilibrium between HLA class II region and autoimmune hepatitis in pediatric patients. *J Hepatol* 2004;40:904-9.
90. 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; 52:179-84.
91. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88:1370-8.
92. 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; 130:868-82.
93. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6:727-37.
94. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42:53-62.
95. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29:816-23.
96. 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; 139:1198-206.
97. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: Proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53:517-26.
98. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43:951-8.

Kaynaklar

99. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatology* 2008;38:646-57.
100. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46:378-90.
101. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57:610-24.
102. Sahni VA, Raghunathan G, Mearadji B, et al. Autoimmune hepatitis: CT and MR imaging features with histopathological correlation. *Abdom Imaging* 2010;35:75-84.
103. Cakir B, Kirbas I, Demirhan B, et al. Fulminant hepatic failure in children: Etiology, histopathology and MDCT findings. *Eur J Radiol* 2009; 72:327-34.
104. Yasui S, Fujiwara K, Okitsu K, et al. Importance of computed tomography imaging features for the diagnosis of autoimmune acute liver failure. *Hepatology* 2012;42:42-50.
105. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996-1003.
106. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: Therapeutic brinksmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007; 13:953-5.
107. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 53:926-34.
108. Nunez-Martinez O, De la Cruz G, Salcedo M, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: Fulminant versus chronic hepatitis presentation. *Transplant Proc* 2003;35:1857-8.

109. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104:1755-61.
110. Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3421-38.
111. Heringlake S, Schutte A, Flemming P, et al. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: High prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* 2009; 47:417-23.
112. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 30:394-401.
113. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: Specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002; 51:259-64.
114. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:958-76.
115. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52:730-42.
116. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54:931-9.
117. Garcia-Cortes M, Stephens C, Lucena MI, et al. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 55:683-91.
118. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The

- dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55:820-7.
119. Bowlus, C.L. and M.E. Gershwin, The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*, 2014. 13(4-5):p. 441-4.
120. Hirschfield, G.M. and P. Invernizzi, Progress in the genetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*, 2011. 31(2):p. 147-56.
121. Czaja, A.J., et al., Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J HEPATOL*, 2002. 37(3):p. 302-8.
122. Ray-Chaudhuri, D., et al. Epidemiology of primary biliary cirrhosis (PBC) in Sheffield updated: Demographics and relationship to water supply. in *HEPATOLOGY*. 2001.
123. Myszor, M. and O.F. James, The epidemiology of primary biliary cirrhosis in north-east England: an increasingly common disease? *Q J Med* 1990. 75(276): p. 377-85.
124. Selmi, C., et al., Genomic variants associated with primary biliary cirrhosis. *Genome Med*, 2010. 2(1):p. 5.
125. Lindor, K.D., et al., Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2009. 50(1):p. 291-308.
126. Zein, C.O. and K.D. Lindor, Latest and emerging therapies for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010. 12(1):p. 13-22.
127. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009. 51(2):p. 237-67.
128. Bogdanos, D.P. and L. Komorowski, Disease-specific autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta*, 2011. 412(7-8):p. 502-12.

129. Corpechot, C., et al., Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2008. 48(3):p. 871-7.
130. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary
131. Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715-20.
132. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010, 105(10):2186-94.
133. Paumgartner, G. and U. Beuers, Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*, 2002. 36(3): p. 525-31.
134. Jones, D.E. and J.L. Newton, An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. 25(4): p. 471-6.
135. Kuiper, E.M., et al., Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 2009. 136(4): p. 1281-1287.
136. Poupon, R., Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *Journal of Hepatology*, 2010. 52(5): p. 745-758.
137. Karlsen, T.H., E. Schrumpf, and K.M. Oberg, Update on primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease*, 2010. 42(6): p. 390-400.
138. Yimam, K.K. and C.L. Bowlus, Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev*, 2014. 13(4-5): p. 445-50.

139. Eaton, J.E., et al., Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*, 2013. 145(3): p. 521-36.
140. Card, T.R., M. Solaymani-Dodaran, and J. West, Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: a population-based cohort study. *J Hepatol*, 2008. 48(6): p. 939-44.
141. Tabibian, J.H., S.P. O'Hara, and N.F. Larusso, Primary sclerosing cholangitis: the gut-liver axis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2012. 10(7): p. 819, athur reply 819-20.
142. Hirschfield, G.M., et al., Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*, 2013. 382(9904): p. 1587-99.
143. Berglin, L., et al., In Situ Characterization of Intrahepatic Non-Parenchymal Cells in PSC Reveals Phenotypic Patterns Associated with Disease Severity. *PloS one*, 2014. 9(8): p. E105375.
144. Tabibian, J.H., J.A. Talwalkar, and K.D. Lindor, Role of the microbiota and antibiotics in primary sclerosing cholangitis. *Biomed Res Int*, 2013. 2013: p. 389537.
145. Chapman, R., et al., Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2010. 51(2): p. 660-78.
146. Eaton, J.E. and J. Talwalkar, Primary Sclerosing Cholangitis: Current and Future Management Strategies. *Curr Hepat Rep*, 2013. 12(1): p. 28-36.
147. Beuers, U., et al., Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology*, 1992. 16(3): p. 707-14.

148. Lindor, K.D., Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med, 1997. 336(10): p. 691-5.
149. Triantos, C.K., et al., Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther, 2011. 34(8): p. 901-10.
150. Tabibian, J.H., et al., Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. Aliment Pharmacol Ther, 2013. 37(6): p. 604-12.
151. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. Annals of internal medicine. 1996;125(7):588-98.
152. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. Journal of hepatology. 2011;54(2):374-85.
153. Kloppel G, Seifert G, Lindner H, Dammermann R, Sack HJ, Berg PA. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity. Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histology. 1977;373(2):143-60.
154. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010;8(6):530-4.
155. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology. 2001;33(3):544-53.

156. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(7):1516-22.
157. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *Journal of hepatology*. 2000;33(4):537-42.
158. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998;28(2):296-301.
159. Beuers U. Hepatic overlap syndromes. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S93-9.
160. Floreani, A., Franceschet, I., Cazzagon, N., Spinazzè, A., Buja, A., Furlan, P., ... Gershwin, M. E. (2014). Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 48(2-3), 192–197.
161. Kosar Y, Kacar S, Sasmaz N, Oguz P, Turhan N, Parlak E, Heneghan MA, McFarlane IG. Type 1 autoimmune hepatitis in Turkish patients: absence of association with HLA B8. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Aug;35(2):185-90.
162. 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; 7:1333-9.
163. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. 1997;25(3):541-7.
164. Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(5):1587-91.

165. Perez, C. F. M., Lammers, W. J., Goet, J. C., Janssen, H. L., van Buuren, H. R., Mason, A., ... Hansen, B. E. Increase in age at diagnosis of Primary Biliary Cholangitis over the last 40 years. *Journal of Hepatology*, 66(1), S358.
166. Liberal, Rodrigo and Charlotte R Grant. "Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding" *World journal of hepatology* vol. 8,28 (2016): 1157-1168.
167. Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1044-51
168. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, et al. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1990;98:1567- 71.
169. Mitchison HC, Lucey MR, Kelly PJ, et al. Symptom development and prognosis in primary biliary cirrhosis: a study in two centers. *Gastroenterology* 1990;99:778 - 84.
170. Kapelman B, Schaffner F. The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1981;4:273 - 81.
171. Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* (Baltimore, Md. 2006 Jul;44(1):91-8.
172. Bergasa NV, Mason A, Floreani A, Heathcote J, Swain MG, Jones DE, Lindor KM, Bassendine MF, Worman HJ, Primary Biliary Cholangitis report of a focus study group, *Hepatology*. 2004 Oct; 40(4):1013-20.
173. Gleeson D, Boyer J. Intrahepatic cholestasis. In: McIntyre N, Benhamou J-P, Bircher J, et al, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. New York: Oxford University Press; 1991. p. 1087 - 107.

174. Jones DE, James OF, Portmann B, Burt AD, Williams R, Hudson M. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999 Jul;30(1):53-7.
175. Mahl TC, Schockcor W, Bayer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994;20:707 – 13.
176. Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980;78:236 – 46.
177. Rubel LR, Rabin L, Seeff LF, et al. Does primary biliary cirrhosis in men differ from primary biliary cirrhosis in women? *Hepatology* 1984;4:671 – 7.
178. Lucey MR, Neuberger JM, Williams R. Primary biliary cirrhosis in man. *Gut* 1986;27:1373 – 6.
179. Lee JY, Danford CJ, Trivedi HD, Tapper EB, Patwardhan VR, Bonder A. Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019 Jan 10.
180. Murillo Perez, C. F., Goet, J. C., Lammers, W. J., Gulamhusein, A., van Buuren, H. R., ... Ponsioen, C. Y. (2018). Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history. *Hepatology*, 67(5), 1920–1930.
181. Parés A, Guañabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2008 May;12(2):407-24.
182. Menon KVN, Angulo P, Weston S, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:316 – 23.
183. Zachou, K., Muratori, P., Koukoulis, G. K., Granito, A., Gatselis, N., Fabbri, A., ... Muratori, L. (2013). Review article: autoimmune hepatitis - current management and challenges. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(8), 887–913.

Kaynaklar

184. Crapper RM, Bhathal PS, Mackay IR, Frazer IH. "Acute" autoimmune hepatitis. *Digestion*. 1986;34:216–225.
185. Davis GL, Czaja AJ, Baggenstoss AH, Taswell HF. Prognostic and therapeutic implications of extreme serum aminotransferase elevation in chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc*. 1982;57: 303–309.
186. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Clinical assessment of cirrhosis in severe chronic active liver disease: specificity and sensitivity of physical and laboratory findings. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:360–364.
187. Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:765–782.
188. Floreani A, Mangini C, Reig A, Franceschet I, Cazzagon N, Perini L, Caballería L, Cocchio S, Baldo V, Parés A. Thyroid Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study at Two European Centers. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):114-119.
189. Citirik M, Berker N, Kacar S, Kekilli M. Ocular findings in patients with autoimmune liver disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012 Dec;20(6):438-42.
190. M. Eric Gershwin, Carlo Selmi, Howard J. Worman, Risk Factors and Comorbidities in Primary Biliary Cirrhosis: A Controlled Interview-Based Study of 1032 Patients, *Hepatology*. 2005 Nov; 42(5): 1194–1202.
191. Türk kızılây resmi sitesi <https://www.kizilay.org.tr/> Access time 7 January 2019.
192. Yeh, Melinda J. et al. "Imaging of Autoimmune Biliary Disease." *Abdominal Radiology* 42.1 (2016): 3–18.

Kaynaklar

193. Dong, Y., Potthoff, A., Klinger, C., Barreiros, A. P., Pietrawski, D., & Dietrich, C. F. Ultrasound findings in autoimmune hepatitis. *World journal of gastroenterology*, 2018, 24 (15), 1583-1590.
194. S. Sherlock and P. J. Scheuer, "The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 289, no. 13, pp. 674–678, 1973.
195. Fusconi M, Vannini A, Dall'Aglio AC, Pappas G, Cassani F, Ballardini G, Frisoni M, Grassi A, Bianchi FB, Zauli D. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov 15;22(10):951-5.
196. Al-Harthy, N., Kumagi, T., Coltescu, C., & Hirschfield, G. M. (2010). The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: Evaluation of a large clinic practice. *Hepatology*, 52(2), 562–570.
197. Wörns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, Lohse AW, Galle PR, Höhler T. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:138-146.
198. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/liver-disease.html> Access time 7 january 2019.
199. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 198–208.
200. Herr W, Lohse AW, Spahn TW, Dienes HP, Trautmann F, Meyer zum Büschenfelde KH et al (1996) Nodular nonsuppurative panniculitis in association with primary biliary cirrhosis and Hashimoto's thyroiditis. *Z Für Rheumatol* 55:122–126.
201. Wong G-W, Yeong T, Lawrence D, Yeoman AD, Verma S, Heneghan MA (2017) Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune

hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 37:449–457.

202. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI, Koukoulis GK et al (2016) A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 43:1035–1047.

203. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R (2010) Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 53:162–169.



ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.05.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının Klinik ve Demografik Özellikleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 17.05.2018
KONU: Etik Kurulu Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının Klinik ve Demografik Özellikleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Celal Ulaşoğlu							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteriyoloji							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi							
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI								
	DESTEKLEYİCİ								
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ								
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>						
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	FAZ 3	<input type="checkbox"/>						
FAZ 4		<input type="checkbox"/>							
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>							
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>							
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>							
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>							
Retrospektif		<input checked="" type="checkbox"/>							
TEK MERKEZ		<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER		Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
DİĞER:	<input type="checkbox"/>								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0186	Tarih: 17.05.2018							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: