



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARI:
EPİDEMİYOLOJİSİ, KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİSİ

Dr. BUĞRA KAAH BAHÇECİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2021



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIKLARI:
EPİDEMİYOLOJİSİ, KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİSİ**

**Dr. Buğra Kaan BAHÇECİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet BEKTAŞ**

SAMSUN – 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, her fırsatta ilgisini ve yardımını esirgemeyen sevgili tez danışman hocam Prof. Dr. Ahmet Bektaş'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramis Çolak başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca olduğu gibi bu zorlu süreçte de her zaman arkamda duran, destek olan ve tecrübelerinden faydalandığım aynı zamanda meslektaşım olan babam Dr. İmran Bahçeci ve bir akademisyen olan annem Prof. Dr. Şule Bahçeci'ye,

Her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Uzm. Dr. Berk Baş olmak üzere tüm yan dal uzmanlığı araştırma görevlilerine,

Her türlü zorlukların üstesinden beraber geldiğimiz, fikir alışverişinde bulunduğumuz ve çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm sevgili asistan arkadaşlarıma,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buğra Kaan Bahçeci

BEYAN

“Otoimmün karaciğer hastalıkları: epidemiyolojisi, klinik özellikleri ve tedavisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Buğra Kaan BAHÇECİ

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizde Otoimmün karaciğer hastalığı (otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit ve örtüşen sendromlar) tanısıyla takip edilen hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, tedavi yanıtlarını ve prognozu etkileyen faktörleri saptayarak bundan sonraki çalışmalar için veri tabanına katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Ocak 2005-Aralık 2018 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran, Otoimmün karaciğer hastalıklarından en az bir tanesi için tanı almış hastalar dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik, klinik, laboratuvar, histolojik ve tedavi özellikleri kaydedildi. Hastalıklar arası farklar, tedavi yanıtlarını, relapsı ve prognozu etkileyen faktörler karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 120 hastanın 93 (%77,5)'ü kadındı, Otoimmün karaciğer hastalıklarının genel prevalansı 7,86/100.000'di. Yedi yıllık iki zaman dilimine bölündüğünde otoimmün hepatit (OİH) insidansı 100.000 popülasyonda 1,67'den 3,22'ye ve tüm hastalıklar için erkek/kadın oranı 1:6.28 den 1:2.45'e artmıştı. OİH tanı anında diğer hastalıklara göre daha asemptomatikti (%37,7) ($p<0,05$). Tanı anında tüm hastaların %27,5'u sirotikti, bu hastalar istatistiksel olarak daha yaşlı, tanı süresi daha uzun, ek komorbid hastalığı daha sık ve tedavi yanıtları daha kötüydü ($p<0,05$). OİH'lilerde tedavi başarısız grupta tanı süresi daha uzun, platelet, AST, ALT ve OİH skoru daha düşük bulundu ($p<0,05$). OİH'lilerde relaps oranı %48,5'ti ve karaciğer biyopsisinde portal alanda plazma hücre infiltrasyonu görülmesi ve hasta uyumsuzluğu nedeni ile tedavi bırakılması relapsla ilişkili bulundu ($p<0,05$). Primer biliyer kolanjit (PBK)'de tedaviye yanıt oranı %64,3 olup siroz varlığı ve ileri yaş yanıtızlıkla ilişkili bulundu ($p<0,05$).

SONUÇ: Çalışmamızda OİH insidansı zamanla artarken son yıllarda tüm otoimmün karaciğer hastalıkları için erkeklerde görülme sıklığının artmakta olduğu görüldü. Tanı süresi ve siroz varlığı tedavi yanıtını etkileyen en önemli faktörlerdi. OİH'lilerde histolojide portal alanda plazma hücre infiltrasyonu görülmesi relapsla ilişkili bulundu. Daha çok sayıda hasta grubu ile yapılacak olan çalışmalarla bu hastalarda ömür boyu tedavi seçeneği gündeme gelebilir.

Anahtar kelimeler: Otoimmün Hepatit, Primer Biliyer Kolanjit, Primer Sklerozan Kolanjit, Overlap sendromları, Otoimmün Karaciğer Hastalıkları



ABSTRACT

AIM: In this study, we aimed to determine the epidemiological and clinical characteristics, factors affecting treatment responses and prognostic factors of patients followed up with autoimmune liver diseases in our clinic, and to contribute to the database for future studies.

MATERIALS AND METHODS: Patients who applied to Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Gastroenterology Department between January 2005 and December 2018 diagnosed for at least one of the Autoimmune Liver Diseases (autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and overlap syndromes) were included in our study. The demographic, clinical, laboratory, histological and treatment characteristics of the patients were recorded retrospectively. Differences between diseases, treatment responses, the factors affecting relapse and prognosis were compared.

FINDINGS: Of the 120 patients included in the study, 93 (77,5%) were women, the overall prevalence of autoimmun liver diseases was 7,86/100,000. When divided into two time periods of seven years, the incidence of autoimmune hepatitis (AIH) increased from 1.66 to 3.22 per 100,000 population and the male / female ratio for all diseases increased from 1:6.28 to 1:2.45. At the time of diagnosis, AIH was more asymptomatic compared to other diseases (37,7%) ($p < 0.05$). At the time of diagnosis, 27.5% of all patients were cirrhotic, these patients were statistically older, has longer diagnosis time, more frequent additional comorbid diseases and worse treatment responses ($p < 0.05$). Diagnosis time was longer, platelet, AST, ALT and AIH scores were found to be lower in the treatment failure group in AIH. ($p < 0,05$). The relapse rate after discontinuation of treatment in AIH patients was 48.5% and portal plasma cell infiltration in liver biopsy and discontinuation of treatment due to patient incompatibility were found to be associated with relapse in AIH ($p < 0.05$). The response rate to treatment in primary biliary cholangitis (PBC) was 64.3%, and the presence of cirrhosis at the time of diagnosis and advanced age were found to be associated with treatment failure ($p < 0.05$).

CONCLUSION: In our study, while the incidence of AIH has increased over time, it has been observed that the incidence of all autoimmune liver diseases in men has

increased in recent years. The duration of diagnosis and presence of cirrhosis at the time of diagnosis were the most important factors affecting the treatment response. Portal plasma cell infiltration in liver biopsy was found to be associated with relapse in patients with AIH. Studies made with more patients, a lifetime treatment option may come to the fore in these patients.

Keywords: Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cholangitis, Primary Sclerosing Cholangitis, Overlap Syndromes, Autoimmune Liver Diseases



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	x
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Otoimmün Hepatit.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Klinik özellikler.....	2
2.1.4. Laboratuvar özellikleri.....	4
2.1.5. Histolojik özellikler.....	5
2.1.6. Tanı kriterleri.....	5
2.1.7. Tedavi.....	7
2.1.8. Hastalığın progresyonu.....	11
2.2. Primer Biliyer Kolanjit.....	11

2.2.1.	Tanım.....	11
2.2.2.	Epidemiyoloji.....	11
2.2.3.	Etyoloji.....	12
2.2.4.	Klinik özellikler	12
2.2.5.	Laboratuvar özellikleri.....	13
2.2.6.	Histolojik özellikler	13
2.2.7.	Görüntüleme	14
2.2.8.	Tanı	14
2.2.9.	Tedavi	15
2.2.10.	Tedaviye yanıt kriterleri ve prognostik araçlar.....	16
2.2.11.	Hastalık progresyonu ve komplikasyonları	18
2.3.	Primer Sklerozan Kolanjit	18
2.3.1.	Tanım.....	18
2.3.2.	Epidemiyoloji.....	19
2.3.3.	Klinik özellikler	19
2.3.4.	Tanı	19
2.3.5.	Laboratuvar özellikleri.....	20
2.3.6.	Histolojik özellikler.....	20
2.3.7.	Görüntüleme.....	20
2.3.8.	Ayırıcı tanı	21
2.3.9.	Tedavi.....	22
2.3.10.	Prognoz ve komplikasyonlar.....	23
2.4.	Örtüşen (Overlap) Sendromlar	25
2.4.1.	PBK/OİH örtüşmesi	25
2.4.2.	PSK/OİH örtüşmesi.....	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışmaya Alınan Hastalar.....	28
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme kriterleri.....	28
3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	28
3.4. Hastaların Takibi	28
3.5. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Demografik Özellikler.....	32
4.2. Klinik Özellikler.....	34
4.3. Laboratuvar Özellikleri	37
4.4. Sirotik Hastaların Özellikleri.....	39
4.5. Tedavi Özellikleri.....	41
4.6. Prognostik Özellikler.....	49
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR.....	61
7. KAYNAKLAR	63
8. EKLER.....	76

SİMGE VE KISALTMALAR

AIH:	Autoimmüne hepatitis
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin transaminaz
AMA:	Antimitokondriyal antikor
ANA :	Antinükleer antikor
ASMA:	Anti smooth muscle antikor
AST:	Aspartat transaminaz
AZT:	Azatiyoprin
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERCP:	Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
GGT:	Gama glutamil transferaz
İG:	İmmunglobulin
İBH:	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
LKM:	Liver-kidney mikrozomal
LC1:	Liver-sitozol 1
MMF:	Mikofenolat mofetil
MR:	Manyetik rezonans
MRCP:	Manyetik rezonans kolanjiografi
NÜS:	Normalin üst sınırı
OİKH:	Otoimmün karaciğer hastalıkları
OİH:	Otoimmün hepatit
OKA:	Obetikolik asit
p-ANCA:	Perinükleer antinötrofilik stoplazmik antikor
PBC:	Primary biliary cholangitis
PBK:	Primer biliyer kolanjit
PSK:	Primer sklerozan kolanjit
SLA/LP:	Soluble liver antijen / liver pancreas
TÜİK:	Türkiye İstatistik Kurumu
UDKA:	Ursodeoksikolik asit
USG:	Ultrasonografi

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu revize edilmiş orijinal skorlama sistemi	6
Tablo 2. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun basitleştirilmiş skorlama sistemi	7
Tablo 3. Otoimmün hepatit tedavi endikasyonları.....	7
Tablo 4. Otoimmün hepatitte tedavi rejimleri.....	8
Tablo 5. UDKA tedavisine yanıt değerlendirme kriterleri	17
Tablo 6. Sekonder sklerozan kolanjit nedenleri	21
Tablo 7. OİH/PBK overlap tanısında Paris kriterleri	26
Tablo 8. Modifiye Knodell (İshak) derecelendirme tablosu	30
Tablo 9. Otoimmün karaciğer hastalıklarının demografik özellikleri.....	33
Tablo 10. Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının 2005-2011 ve 2012-2018 yılları arasındaki insidans hızları ve erkek/kadın oranındaki değişimler	34
Tablo 11. Otoimmün karaciğer hastalıklarının klinik özellikleri.....	35
Tablo 12. Otoimmün karaciğer hastalıklarının başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları	37
Tablo 13. Otoimmün karaciğer hastalıkları laboratuvar özellikleri.....	38
Tablo 14. Otoimmün karaciğer hastalıklarında sirotik ve nonsirotik hasta gruplarının özellikleri.....	40
Tablo 15. Otoimmün karaciğer hastalıkları birinci basamak tedavi ve yanıtları	41
Tablo 16. Otoimmün hepatitli hastalarda birinci basamak tedavi karşılaştırması ...	42
Tablo 17. Otoimmün hepatitli hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler	43
Tablo 18. Overlap sendromlu hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler.....	45
Tablo 19. PBK hastalarında tedavi yanıtını etkileyen faktörler.....	46
Tablo 20. Relaps veya remisyon kaybı olan OİH'li hastalarda ikinci basamak tedavi tablosu	47
Tablo 21. Otoimmün hepatitli hastalarda relapsı etkileyen faktörler.....	48

Tablo 22. Otoimmün karaciğer hastalıklarında prognoz..... 49



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta kayıtlarının akış şeması	32
---	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün karaciğer hastalıkları (OİKH) nekroinflamasyonla karakterize otoimmün hepatit (OİH), progresif kolestazla karakterize primer biliyer kolanjit (PBK) ve primer sklerozan kolanjit (PSK), OİH/PBK ve OİH/PSK birlikteliği olan overlap sendromlarını da içeren hastalıklardır (1). Otoimmün karaciğer hastalıkları nadir görülen, prevalansı <50 /100000 olan ancak önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen hastalıklardır (2).

Her bir hastalık, değişen boyutlarda çevresel, enfeksiyöz, genetik ve immünolojik faktörlerin etkileşerek otoimmünite gelişimini oluşturan “çoklu vuruş hipotezi” ile uyumludur (3). OİH hepatositleri hedef alırken, PBK ve PSK biliyer epitel hücrelerini hedef alır. OİKH’larının her biri farklı epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahiptir (4).

Yapılan çalışmalarda popülasyonun coğrafi özelliklerine göre farklılık göstermekle birlikte PBK, PSK ve OİH prevalansları sırasıyla 1,91-40,20 / 100 000, 0,00-16,20 / 100 000 ve 11,60-35,90 / 100 000 aralığında değişmektedir. Kadın/erkek oranı ise PBK için 10/1, OİH için 4/1, PSK için 1/2 dir (4).

Bölgemizde ve ülkemizde bu hastalıklarla ilgili popülasyona yönelik çalışma olmayıp yeterli veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı’nda otoimmün karaciğer hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların epidemiyolojik özelliklerini, klinik ve laboratuvar özelliklerini, risk faktörlerini, tedaviye yanıtı etkileyen faktörleri ve prognostik faktörleri retrospektif olarak değerlendirerek literatürle karşılaştırmayı ve bundan sonraki çalışmalar için veri tabanına katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Hepatit

2.1.1. Tanım

OİH, hepatite neden olabilecek diğer etiyolojik ajanlar dışlandıktan sonra, dolaşan otoantikor varlığı, serumda yüksek gamaglobulin seviyeleri ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon bulguları ile karakterize, immün sistemin hepatositlere karşı saldırdığı kronik bir karaciğer hastalığıdır (5). OİH, daha çok kadınları etkileyen, genellikle immünsupresiflere olumlu yanıt veren, karaciğer histolojisinde arayüz hepatiti ve dolaşan otoantikorlar varlığı ile karakterize kronik bir karaciğer hastalığıdır. Tedavi edilmezse kronik karaciğer hasarı ilerleyip siroza ve buna bağlı ölümlere neden olabilir (6,7).

2.1.2. Epidemiyoloji

OİH, tüm yaş ve etnik gruplarda karşımıza çıkabilen ancak özellikle kadınları etkileyen bir hastalıktır. Görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. OİH, Avrupa'da prevalansı 16-18 /100 000 aralığında olan nispeten nadir bir hastalıktır ancak hem kadın hem de erkek popülasyonlarında prevalans giderek artmaktadır (6). Bazı toplumlarda daha yüksek prevalans değerleri görülmektedir. Alaska yerlilerinde bu sayı 42.9 / 100 000 (8) ve Yeni Zelanda'da ise 24.5 / 100 000 (9) olarak bildirilmiştir. Danimarka'da 1994 – 2012 yılları arasındaki 1721 hastalık bir çalışmada yıllar içinde insidans hızının ikiye katlanarak 2012 sonunda toplam prevalansın 24 / 100 000'e ulaşması dikkat çekmektedir (10).

2.1.3. Klinik özellikler

OİH, akut hepatit, siroz veya akut karaciğer yetmezliği gibi farklı klinik fenotiplerle karşımıza çıkabilir, bu nedenle anormal karaciğer fonksiyon testleri ile gelen bu fenotipteki hastalarda ayırıcı tanıya mutlaka eklenmelidir. Özellikle hipergamaglobulinemi ve ek otoimmün hastalığı bulunan akut veya kronik hepatitte OİH akla gelmelidir (11).

Vakaların %70'i kadındır ve her yaş gurubunda görülmesine karşın vakaların %50'si 40 yaşın altındadır (12). Çocukluk ve 4. ile 6. dekatlar arasında pik yapmaktadır. Son çalışmalarda 65 yaş üstü tanı almış grupta artış bildirilmiştir (11,12). Hastaların %25-

34'ü asemptomatik olup anormal karaciğer fonksiyon testleri ile başvururlar. Hastaların %40'ı akut başlangıçlı olarak karşımıza çıkarken şiddetli fulminan karaciğer yetmezliği nadirdir. Çocuklar ve yaşlılar daha sıklıkla siroz tablosunda başvururlar (12). Yetişkin OİH'lilerin yaklaşık 1/3'ünde, çocukluk çağı OİH'lilerin de yarısında tanı anında siroz gelişmiştir ve düşük sağkalımla ilişkilidir (10,13).

Akut başlangıçlı OİH, kronik OİH'in akut alevlenmesi veya kronik OİH bulgularının olmadığı hakiki akut hepatit şeklinde karşımıza çıkabilir. Bazı akut başlangıçlı hastalarda İgG düzeyleri ve ANA, ASMA gibi otoantikörler negatif olabilir, bu nedenle OİH tanısını koymak zorlaşabilir. Bu vakalarda daha sensitif otoimmün karaciğer seroloji testleri kullanılabilir. Bazı vakalarda otoantikörler aylar sonra pozitifleşebilir. Akut hepatit veya fulminan karaciğer yetmezliği tablosundaki hastalarda OİH tanınması önemlidir çünkü steroid tedavisi ile yapılacak immüsupresyon karaciğer transplantasyon ihtiyacını önleyebilecekken tanı ve tedavideki gecikmeler olumsuz sonuçlara yol açacaktır (6).

Hastalık asemptomatik olarak karşımıza çıkabilir ancak iştahsızlık, halsizlik, sağ üst kadran ağrısı, mide bulantısı, kaşıntı gibi nonspesifik semptomlarla da karşımıza çıkabilir. Fizik muayene bulguları tamamen normal bir fizik muayeneden sarılık, hepatosplenomegali, assit gibi portal hipertansiyon veya karaciğer yetmezliği bulgularına kadar değişkenlik gösterebilir.

OİH, otoantikörlere göre temelde iki veya üç subtipe ayrılmıştır. OİH tip 1, ANA ve/veya ASMA pozitifliği ile karakterize iken, OİH tip 2, anti-LKM1 veya daha az sıklıkla anti-LKM3 ve/veya anti-LC1 pozitifliği ile karakterizedir (6). Anti-SLA/LP antikörünün keşfi ile 3. subtipe olan OİH tip 3 de keşfedilmiştir. OİH tip 1 ile tip 3 arasında belirgin farklılıklar yoktur ancak OİH tip 3'lü hastaların daha şiddetli hastalığa neden olduğunu savunan yazarlar bulunmaktadır (14).

OİH'li hastalarda diğer otoimmün hastalıkların görülme yüzdesi %30 ile %42 arasında değişmektedir (1). OİH'li hastalarda Romatoid artrit ve mikst konnektif bağ doku hastalığı %2-4 oranında bildirilmiştir (15). OİH, çölyak ile prezentasyonu %1-6 oranında görülür ve tanımlamak önemlidir çünkü immüsupresif tedavinin malabsorpsiyonu efektif tedavide gecikmeye yol açar (16). Tipik olarak PSK ile birlikte görülmesine rağmen İBH (Crohn ve ülseratif kolitin ikisi de) varlığı OİH'li

hastaların %2-8'inde tanımlanmıştır. Daha az sıklıkla görülen diğer hastalıklardan Sjögren sendromu %1-7, sistemik lupus eritematosus %1-3 ve glomerulonefrit %1 oranında görülür. Nadiren hemolitik anemi, üveit, mononöritis multiplex, poliomyozit, multiple skleroz gibi hastalıklar %1'in altında görülür. Diğer yandan, otoimmün tiroid hastalıkları %8-23, otoimmün diyabet %1-10, psöriasis %3 ile OİH ile ilişkisi klinikte karşımıza çıkar (1).

2.1.4. Laboratuvar özellikleri

Serum ALT ve AST düzeylerinde yükselme, serum immünglobulinlerde artış, viral hepatit göstergelerinin negatifliği, dolaşan otoantikörlerin yüksek titreleri ($\geq 1:40$), OİH için anahtar bulgulardır.

Akut prezentasyonda aminotransferazlar referans aralığının üst limitinin 10-20 katına kadar artabilir. ALP/ALT (veya AST) oranı genellikle $<1:5$ tir ve bazı vakalarda $<1:10$ dur. Kronik veya tanı anında sirozlu hastalarda ise ALP/ALT (veya AST) oranı yaklaşık 1:2 ve daha düşükken serum AST veya ALT düzeylerinde de daha az yükselme görülür (17). Serum aminotransferazlar tedaviyle veya spontan olarak normale gelebilir. Serum alkalen fosfataz normal veya hafif yüksek olabilir; 2 kattan fazla artışta alternatif veya ek tanı (overlap sendrom gibi) düşünmek gerekir. Ayrıca GGT düzeyleri de OİH'de yükselebilir (16).

Serum gama-globulin ve İgG değerleri %85 hastada yüksek bulunur. İgA ve İgM düzeyleri tipik olarak normaldir (16).

OİH tanısında otoantikörlerin yeri çok önemlidir. Özellikle ANA, ASMA ve Anti-LKM1 otoantikörleri sıklıkla kullanılan ve tanıda kullanılması gereken otoantikörlerdir. ANA ve ASMA Tip 1 OİH, Anti-LKM1 ise Tip 2 OİH tanısında kullanılmaktadır. ASMA, ANA'ya göre OİH için daha spesifikken daha az sıklıkta görülür. Antiaktin antikoru, Tip 1 OİH'de ANA'ya göre daha spesifik olmasına rağmen çoğu laboratuvarlarda ölçülemez. Antiaktin antikörünün ELİSA yöntemi ile ölçümü ASMA'ya göre daha sensitif ve spesifik gözükmektedir (18). Anti SLA/LP Tip 1 OİH'lilerin yaklaşık %10-30'unda bulunur. Atipik p-ANCA tip 1 OİH'de pozitif bulunabilir. AMA pozitifliği %5'den az bulunur ve pozitifliğinde PBK ile overlap sendromu akla gelmelidir (5,6,16). Anti-LC1 Tip 2 OİH markerıdır, genellikle Anti-LKM1 ile birlikte görülür ancak tek antikör de olabilir (19).

2.1.5. Histolojik özellikler

Biyokimyasal testler ve otoantikolar OİH tanısı için yeterli değildir. Örneğin nonalkolik yağlı karaciğer hastalarının bir kısmı muhtemel OİH skorlama kriterlerini karşılamaktadır. Bu nedenle ciddi bir kontrendikasyon yoksa OİH şüphesi olan hastalarda karaciğer biyopsisi önerilir. Ayrıca karaciğer biyopsisi prognozu öngörmede de yardımcıdır (6).

Arayüz hepatiti OİH'in tipik özelliğidir ve %84-98 oranında pozitif görülür ancak ilaç ilişkili, viral veya diğer hepatitlerde de gözükabilir (16,20). Ek olarak periportal lenfoplasmositik enflamasyon, hepatositlerde şişme ve nekroz da yaygındır. Yapılan güncel bir çalışmada emperipolezis ve rozet formasyonu görünümünün OİH için arayüz hepatiti ve plazma hücreleri gibi tipik bulgularına kıyasla üstün histolojik belirleyiciler olduğunu bildirmiştir (21).

Diffüz veya pansiner hepatit daha az yaygındır; akut başlangıç OİH'de görülebilir. Ayrıca OİH'in bir diğer histolojik bulgusu zone 3 nekrozdur (6,16,22).

Granülamatöz inflamasyon, kolanjit, siderozis, bakır birikimi, steatoz veya steatohepatit bazen görülebilir ancak OİH tanısından uzaklaştırır. Bu bulgular Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu skorlamasında negatif puan alır (23).

2.1.6. Tanı kriterleri

OİH için tanı kriterleri Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG) tarafından önce 1993'te (24) tanımlandı ve 1999'da (23) revize edildi (Tablo 1). Son zamanlarda önerilen basitleştirilmiş skorlama sistemi de rutin uygulama haline geldi (20) (Tablo 2).

Tablo 1. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu revize edilmiş orijinal skorlama sistemi (23)

Cinsiyet	Kadın	+2
ALP/AST (veya ALT) oranı*	>3	-2
	<1.5	+2
Serum γ globülin veya İgG düzeyi	>2 x NÜS	+3
	1.5-2 x NÜS	+2
	1-1.5 x NÜS	+1
	<1 x NÜS	0
ANA, SMA veya LKM-1 titreleri	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Pozitif	-4
Viral markerlar	Pozitif	-3
	Negatif	+3
Hepatotoksik ilaç kullanımı	Var	-4
	Yok	+1
Ortalama günlük alkol tüketimi	<25 gr/gün	+2
	>60 gr/gün	-2
Histolojik bulgular	Arayüz hepatiti	+3
	Lenfoplazmositik	+2
	Rozet formasyonu	+1
	Biliyer değişiklikler	-3
	Diğer değişiklikler	-3
	Hiçbirisi	-5
HLA	DR3 veya DR4	+1
İmmün hastalıklar	Çölyak, tiroidit, diğer	+2
Tedavi cevabı	Tam yanıt	+2
	Relaps olması	+3
Tedavi öncesi skor	>15	Kesin OİH
	10-15	Muhtemel OİH
Tedavi sonrası skor	>17	Kesin OİH
	12-17	Muhtemel OİH

NÜS: normalin üst sınırı, * ALP/AST (veya ALT) oranı= ALP/ALP NÜS : AST (veya ALT)/AST (veya ALT) NÜS.

Tablo 2. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun basitleştirilmiş skorlama sistemi (19)

ANA veya ASMA +	≥ 1:40	+1
	≥ 1:80	+2
Veya Anti-LKM +	≥ 1:40	+2
Veya Anti-SLA/LP +	Herhangi bir titrede	+2
İgG veya γ-globulin düzeyi	>Normalin üst sınırı	+1
	>1.1 x üst sınır	+2
Karaciğer histolojisi	OİH ile uyumlu ¹	+1
	Tipik OİH ²	+2
Viral hepatit yokluğu	Evet	+2
	≥7	Kesin OİH
	6	Muhtemel OİH
	<6	Kriterleri karşılamıyor

¹ Tipik düşündürülen bulgular olmadan lenfoplazmositik infiltrasyon ile birlikte kronik hepatit olması

² Arayüz hepatiti, portal sistemde lenfositik/lenfoplazmositik infiltrasyon ve lobüle yayılım, emperipolezis (bir hücrenin daha geniş bir hücreye penetrasyonu) ve hepatik rozet formasyonu özelliklerinden her biri

2.1.7. Tedavi

OİH'li hastaların bir kısmı tedavi gereksizdir spontan remisyona girebilir. Ayrıca hastaların bir kısmı verilecek tedavilerin yan etkilerinden dolayı daha ciddi sorunlarla karşılaşabilir. Bu nedenle tedavi endikasyonları belirlenirken, klinik semptomlarla histolojik ve laboratuvar bulguları içeren kriterler dikkate alınır (Tablo 3) (25).

Tablo 3. Otoimmün hepatit tedavi endikasyonları

Kesin	Relatif	Endikasyon olmaması
AST≥10 kat NÜS	Hafif semptomlar (yorgunluk, artralji, sarılık)	Normal veya normale yakın AST ve γ-globulin düzeyi ile asemptomatik hasta
AST≥5 kat NÜS ve γ-globulin düzeyi≥2 kat NÜS	AST veya γ-globulin düzeylerinin kesin kriterlere göre daha az artması	İnaktif siroz veya hafif portal inflamasyon
Köprüleşme nekrozu veya multiasiner nekroz	Arayüz hepatiti	Yaygın sitopeni (WBC <2.5x 10 ⁹ /L veya platelet sayımı <50 x 10 ⁹ /L) veya bilinen komplet TPMT aktivite eksikliği Vertebral kompresyon, psikoz, brittle diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, prednizolon veya azatiopurine karşı bilinen intolerans

NÜS: normalin üst sınırı, WBC: beyaz kan hücre sayımı, TPMT: tiopürin S-metiltransferaz

OİH'de tedavi amacı tam remisyona ulaşmak ve karaciğer hastalığının progresyonunu engellemektir. OİH'de iki standart indüksiyon tedavi rejimi vardır (Tablo 4); prednisolon monoterapisi (60 mg/gün) veya daha düşük doz prednisolon (30 mg/gün) ile azatioprin kombinasyonu (1-2 mg/kg/gün). Yapılan çalışmalarda prednisolon

monoterapisi ile kombinasyon tedavisi arasında etkinlikler benzer bulunmuş ancak kombinasyon tedavisinde ilaç ilişkili yan etkiler daha az bulunmuştur (25-27). Prednisolon monoterapisi ve kombinasyon tedavileri indüksiyon tedavisinde benzer etkilere sahip olsa da idame tedavisinde azatioprin monoterapisi prednisolon monoterapisine göre üstündür (28). Prednisolon dozu günde 20 mg'dan itibaren remisyon sağlandıktan sonra yeterli temel doza haftada 5 mg azaltılacak şekilde 10 mg/gün'e düşülebilir ve sonrasında haftada 2.5 mg azaltılarak 5 mg/gün'e düşürülür. Sonrasında prednisolon idame tedavisi hastalığın rezolusyonu, tedavi yanıtı zıllığı veya ilaç intoleransına kadar devam ettirilir (25,26).

Tablo 4. Otoimmün hepatitte tedavi rejimleri

Süre	Prednisolon monoterapi (mg/gün)	Kombinasyon tedavisi		
		Prednisolon (mg/gün)	Azatioprin	
			ABD (mg/gün)	EU (mg/kg/gün)
Hafta 1	60	30	50	1-2
Hafta 2	40	20	50	1-2
Hafta 3	30	15	50	1-2
Hafta 4	30	15	50	1-2
İdame	20 ve aşağısı	10	50	1-2
Tercih nedeni	Sitopeni TPMT eksikliği Gebelik Malignite	Osteoporoz Kontrolsüz diyabet, hipertansiyon Obezite, akne, emosyonel dalgalanma		

ABD: Amerika Birleşik Devletleri, EU: Avrupa Birliği, TPMT: tiopürin metiltransferaz

Kortikosteroidin iyi bilinen yaygın yan etkileri akne, aydede yüzü, buffalo hump, kilo artışı, mor stria, alopesi, hırşutizm ve kemik dansite kaybıdır. Şiddetli yan etkileri şiddetli osteoporoz, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon, fırsatçı enfeksiyonlar, psikoz ve malignitedir (25,28). Azatioprinle tedavi edilen hastalarda ise bulgular genellikle daha erken ortaya çıkar. Bu yan etkiler bulantı, kusma, grip benzeri semptomlar, ateş, döküntü veya pankreatit gibi erken yan etkiler ortaya çıkar (48). Temel yan etkisi sitopeni ve karaciğer testi anormallikleridir (25-28). En tehlikeli senaryo ise kemik iliği yetmezliğidir. Azatioprinle tedavi edilen OİH hastalarında sitopeni sıklığı %46, yaygın hematolojik anormallik görülme sıklığı ise %6'dır (29). Sitopeninin en sık nedeni altta yatan siroza bağlı hipersplenizmdir. Azatioprin alan hastalarda 3-6 aylık aralıklarla tam kan sayımı yapılmalıdır (25,26).

2.1.7.1. Tedavi sonuçları

Tedavinin amacı semptomların düzelmesi, transaminaz düzeyleri ve İgG düzeylerinin normalleşmesi, karaciğer biyopsisinde inflamasyon bulgularının yok olması kriterleri ile karşılanan remisyonu sağlamaktır (25,30). Hastaların çoğunda tedavi verildikten sonra iki hafta içinde serum ALT seviyelerinde düşme görülür (16,25). Transaminazlar düşerken semptomlar ve karaciğer fonksiyonlarında da 3-6 ay içinde düzelmeler başlar. Histolojik iyileşme, klinik ve laboratuvar iyileşmeden ortalama 3-8 ay gecikebilir. Ortalama %66-91 hastada tedavi başlangıcından yaklaşık 2 yıl sonra tam remisyon kriterleri sağlanır (16,26,31).

Üç yıllık tedaviye rağmen klinik ve laboratuvar düzelmeler olmasına karşın tam yanıt kriterleri karşılanamayan hastalarda inkomplet yanıtta bahsedilir (5,26,32). Tedavi edilen hastaların %13'ünde bu durum gözlenir (32,33). Bu durumda alternatif tedavi stratejileri düşünülmelidir. Serum AST veya ALT değerleri stabil kalacak şekilde en düşük doza ulaşına dek (10 mg/gün) her ay 2.5 mg azaltılarak uzun dönem düşük doz kortikosteroid tedavisi veya kortikosteroid intolerans gelişen hastalarda uzun dönem azatioprin (2 mg/kg/gün) tedavisi serum AST ve ALT düzeylerini stabilize etmek için kullanılabilir (34,35).

Konvansiyonel tedavilere rağmen klinik, laboratuvar veya histolojik olarak kötüleşme olan hastalarda tedavi başarısızlığı söz konusudur ve bu durum hastaların yaklaşık %7'sinde görülür (32). Bu hastalarda tek başına yüksek doz prednisolon (60 mg/gün) veya prednisolon (30 mg/gün) ile azatioprin (150 mg/gün) kombinasyonu en az 1 ay süre ile verilmelidir (26,34,35). Serum AST düzeyinde iyileşme sağlandıktan sonra her ay prednisolon ve azatioprin dozu konvansiyonel idame dozuna ulaşına kadar azaltılmalıdır (25). Tekrar yüksek doz tedavi başlanan bu hastaların %70'inde 2 yıl içinde biyokimyasal ve klinik yanıt görülmekle birlikte sadece %20'sinde histolojik iyileşme görülür. Tedavi başarısızlığı olan hastalarda asit, varis kanaması veya hepatik ensefalopati gibi karaciğer yetmezliği bulguları görülmesi karaciğer transplantasyonu için endikasyon oluşturur (25).

Tedavi bırakıldıktan sonra hastalık aktivitesinde tekrar kötüleşme relaps olarak tanımlanır. Serum AST düzeylerinde normalin üst sınırından en az 3 kat artış ve/veya serum İgG düzeyinin 2 g/dl nin üzerine çıkması ile tanımlanır (25,28). Remisyona

giren hastaların yaklaşık %50'sinde ilk 6 ay içinde, %70-86'sında ilk 3 yıl içinde relaps görülür. Nüks tedavisinde klasik tedavinin tekrar verilmesi remisyona sokmakta eşit etkilidir ancak tedavi bırakılması sonrası yakın izlem tekrar relapsı erken saptamayı sağlar ve daha düşük doz immünsupresifle tam yanıt sağlanır. Çoklu relaps gelişen hastalar daha sık ilaç ilişkili yan etkiler ve olumsuz sonuçlara sahiptir (36). Bu yüzden bu hastalarda uzun süreli ve hatta gerekirse ömür boyu idame tedavisi verilebilir (5,6,25).

2.1.7.2. Alternatif tedaviler

Temel olarak budesonid seçilmiş hastalarda esas alternatif ajan olarak karşımıza çıkarken mikofenolat mofetil ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) esas olarak kurtarma tedavisinde kullanılan temel alternatif ajanlardır (37). Oral budesonidin azatioprinle kombinasyonu nonsirotik hastalarda remisyonu sağlamada ve sürdürmede etkin bulunmuş ve prednisolon ile azatioprin kombinasyonuna göre daha az yan etki ile ilişkilendirilmiştir (38). Bu nedenle steroid toleransı düşük, hafif, komplike olmayan nonsirotik OİH'lilerde 6-9 mg/gün budesonid, azatioprinle kombine olarak kullanılabilir (37). Alternatif tedavilerden en umut vericisi mikofenolat mofetil olarak gözükmektedir (39,40). Mikofenolat mofetil ana tedavide 1-2 g/gün olarak prednisolon ile kombine olarak kullanılabilir ancak standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir ve azatioprine oranla daha pahalı bir ilaçtır. Ayrıca steroid refrakter veya azatioprin intoleransı olan hastalarda kurtarma tedavisinde de kullanılabilirler ancak gebelikte kontrendikedir (26). Yine benzer şekilde kalsinörin inhibitörleri de yapılan küçük hasta popülasyonlu çalışmalarda ana tedavide etkili bulunmuş ancak standart tedavilere göre etkisi benzer bulunmuştur ve çeşitli yan etki profiline sahip olmaları, pahalı ajanlar olmaları sebebi ile temel tedavide tercih edilmemektedir. Steroid refrakter hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir (26). Bu ilaçların dışında rapamisin, rituksimab, infliksimab, metotreksat, siklofosfamid ve 6-merkaptopürin gibi ilaçlar da ampirik olarak kullanılan ancak deneyimlerin çok az olduğu ilaçlardır (25,26). Bu ilaçlardan özellikle rapamisin, rituksimab ve infliksimab ile ilgili küçük klinik deneyimler yayınlanmakta ve steroid bazlı rejimlere ek olarak veya kurtarma tedavilerinde kullanılmak üzere bu çalışmalar genişletilmektedir (37,41).

2.1.8. Hastalığın progresyonu

Bazı çalışmalarda 10 yıllık sağkalım %90 ile genel popülasyondan farkı bulunmazken (42) bazılarında daha düşük sağkalım oranları bildirilmiştir (43). OİH'de tedavinin amacı karaciğer ilişkili ölümleri engellemek ve fibrozisin kötüleşmesine bağlı transplantasyon ihtiyacını engellemektir. Tanı anında %30 hastada siroz vardır ve tanı anında sirozlu olmayanlara göre daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Yaklaşık %10 hastada takip süresince siroz gelişebilir (44). Hepatoselüler karsinom OİH'in komplikasyonlarından ve yapılan son çalışmalarda ortalama %3-6 ve sirozlu OİH'lilerde de %9-10 HCC geliştiği gösterilmiştir (45). Bu nedenle takipte 6 ayda bir alfa-fetoprotein bakılması ve karaciğer ultrasonografi ile takip düşünülmelidir.

OİH'li hastaların %10-20 si karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duyar. Karaciğer transplantasyonu için iki temel endikasyon vardır. Bunlardan birincisi akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan akut başlangıçlı OİH, diğeri ise dekompanse karaciğer hastalığı ve/veya hepatoselüler karsinom gelişimidir (6). Transplantasyon sonrası 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %80-90 ve %75 olarak bulunmuştur (46). OİH rekürrensi ise %17-33 olarak görülmüştür (47).

2.2. Primer Biliyer Kolanjit

2.2.1. Tanım

Primer biliyer kolanjit (PBK), bir kronik otoimmün kolestatik karaciğer hastalığıdır. PBK, ön planda kadınları etkileyen yaygın görülmeyen ancak mortalite ve komorbiditeye neden olabilen önemli bir hastalıktır (48). PBK, serum ALP düzeyi 6 aydan fazla süreyle normalin üst sınırından yüksek seyretmesi, kolestazın eşlik ettiği küçük intrahepatik safra yollarında lenfosit aracılıklı hasarla birlikte sıklıkla portal traktta granümatöz inflamasyon varlığı, serum ve dolaşan otoantikordlardan tipik olarak ön planda AMA pozitifliği ile karakterizedir (49). Hastalık kronik ve genellikle son dönem karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilen progresif bir hastalıktır.

2.2.2. Epidemiyoloji

PBK, tüm popülasyon çalışmalarında <50/100000 prevalans ile nadir hastalıklar sınıfındadır. Hastalık çeşitli toplumlarda farklılık göstermekle birlikte yıllık insidansı 0.33-5.80 /100 000, prevalansı 1.91-40.2 aralığındadır (4). PBK açısından popülasyon

bazlı çalışma sayısı oldukça azdır. Birleşik Krallık'ta yapılan en geniş kapsamlı çalışmada prevalans 35 / 100000, yıllık insidans da 2-3 / 100000 olarak bulunmuştur (50). Yine Amerika'da yapılan bir çalışmada 2006 yılından 2014 yılına kadar hastalığın prevalansında 21.7/100000'den 39.2/100000'e artış saptanmış, yıllık insidansı ise 4.2-4.3/100 000 ile istikrarlı bulunmuştur (51). Erkek prevalansı giderek artış gösterse de hastalık daha çok kadın popülasyonunu etkilemektedir. Kadın/erkek oranı 10/1'dir (4,48,49). Çoğu hasta 40-65 yaş aralığında tanı almaktadır. En genç bildirilen vaka 15 yaşındadır (52) ve 93 yaşında yaşlı vakalar da tanı alabilmektedir (53). PBK'de ailesel yatkınlık olduğu bilinmektedir ve PBK'li hastaların birinci derece akrabalarında PBK görülme riski 10 kat artmış olarak bulunmuştur (49,54).

2.2.3. Etyoloji

PBK etyolojisinin, genetik faktörlerin ve çevresel tetikleyicilere maruziyetin kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (55). Monozigot ikizlerde konkordans oranında artma ve birinci derece akrabalarda rölatif riskin artışı hastalığın genetik yatkınlığını açıklar (49,56). Çeşitli hayvan çalışma modelleri sigara içimi, hormon replasmanı, tırnak cilası, üriner sistem enfeksiyonu, ksenobiyotikler ve zehirli atıklar gibi çevresel tetikleyicilerin ve toksinlerin direkt maruziyetinin inflamasyona neden olduğu düşündürür (57-59).

2.2.4. Klinik özellikler

PBK'li hastaların yarısından fazlası tanı anında asemptomatiktir ve rastlantısal olarak saptanan karaciğer enzim yüksekliği araştırılırken tanı alırlar. Çoğu asemptomatik hastada 5 yıl içinde semptomlar gelişirken yaklaşık 1/3'ü yıllarca asemptomatik kalabilir. Kaşıntı ve yorgunluk en sık görülen semptomlarken sağ üst kadran ağrısı da görülebilir (55). İlerlemiş hastalıkta sarılık ve assit gibi karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyona yönelik semptomlar meydana gelebilir. Kronik kolestazda hiperlipidemi, osteopeni, A, D, E ve K vitaminleri eksikliğine bağlı yağ malabsorpsiyonu ve steatore, renal tübüler asidoz görülebilir (48,54,55).

Fizik muayene bulguları tamamen normal olabilir. Ciltte hiperpigmentasyon, ekskoriasyonlar, kuru cilt, ksantelazma ve ksantomalar, sarılık, dermatografizm, tırnak ve ayaktaki fungal enfeksiyonlara rastlanabilir. Cilt bulguları arasında en sık hiperpigmentasyon görülür. Bu hastalarda hepatomegali görülebilir. Hastalığın

ilerleyen döneminde spider anjioma, ödem, assit, telanjiektazi, kollateraller gibi siroza bağlı fizik muayene bulgularına da rastlanabilir (48,54,55).

PBK, Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik skleroz, idiopatik trombositopenik purpura, hashimato veya graves hastalığı, otoimmün hemolitik anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir (55,60). PBK hastalarında ekstrahepatik manifestasyonlar arasında en sık %73 ile Sjögren sendromu görülür (61). Otoimmün hepatit ile birlikte görülebilir ki bu durum overlap sendromu olarak adlandırılır.

2.2.5. Laboratuvar özellikleri

PBK hastalığı için serum ALP ve GGT yüksekliği tipiktir. PBK'li hastaların çoğunda aminotransferazlarda ılımlı bir yükselme ve daha çok İgM olmak üzere immünglobulin düzeylerinde yükselme görülür. Aminotransferaz düzeylerinde üst sınırdan 5 katın üzerindeki artışlar otoimmün hepatit ile birlikte olan overlap sendromunu düşündürmelidir (54). Serum bilirubin yüksekliği, albümin ve trombosit düşüklüğü progresyon belirteci ve siroz gelişiminin erken bir göstergesidir. Diğer kolestatik hastalıklarla benzer şekilde kronik kolestaza bağlı serum lipit düzeyleri yükselebilir.

PBK'de AMA belirleyici serolojik markerdir ve vakaların %90'ın üzerinde pozitif olarak bulunur (54,55). Bazı hastalarda ANA, özellikle anti-glikoprotein 210 (anti-gp210) ve/veya anti-sp100 görülür ve prognozla ilişkili olabilir (62). PBK-spesifik ANA (sp100 ve gp210) AMA negatif hastaların %30'unda pozitif bulunur. AMA ve PBK-spesifik ANA'nın yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeni ile tanıda oldukça kullanışlıdır ve tanı amaçlı karaciğer biyopsisi ihtiyacını önemli ölçüde azaltır (49).

2.2.6. Histolojik özellikler

PBK tanısında çoğu zaman karaciğer biyopsisi gereksizdir ancak prognoz ve evre hakkında faydalı bilgiler verir. AMA testinin yüksek sensitivitesi ve spesifitesi nedeni ile tanıda karaciğer biyopsisinin yeri sorgulansa da bazı hastalarda özellikle tanıda şüphe varsa, AMA negatif PBK açısından yüksek şüpheli hastalarda, overlap sendromu düşünülüyorsa yapılabilir. Yeterli kalitede bir biyopsi en az 11 portal alan içermelidir.

Histolojik olarak PBK'nin karakteristik bulgusu özellikle interlobüler ve septal safra yollarını etkileyen, progressif safra yolu kaybı, fibrozis ve siroza ilerleyebilen kronik nonsüpüratif kolanjit bulgusudur. PBK'de görülebilen diğer özellikler lenfositik arayüz aktivitesi, parankimal nekro-inflamasyon ve nodüler rejeneratif hiperplazidir (49). Bazı vakalarda, sıklıkla erken dönem hastalıkta epitelooid granülomlara rastlanabilir (55).

Ludwig sınıflamasına göre PBK birbirini izleyen 4 histolojik evreden oluşur. Evre 1, florid safra yolu lezyonu olsun veya olmasın portal inflamasyon ve/veya bağ dokusu artımı ile karakterizedir. Evre 2, normal safra kanallarında azalma, inflamasyon ve/veya portal ve periportal alanla sınırlı fibrozisdir. Evre 3, çok sayıda fibröz septanın yer aldığı portal triadda köprüleşme fibrozisidir. Evre 4 ise rejeneratif nodüllerin varlığı olan siroz aşamasıdır (63,64).

2.2.7. Görüntüleme

PBK tanısı için görüntüleme yöntemleri tanı koymaktan ziyade diğer hastalıkları dışlamak için kullanılır. Kolestazlı hastada tanı kesin değilse primer veya sekonder sklerozan kolanjiti dışlamak için manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi (MRCP) veya endoskopik olarak ultrasonografi veya kolanjiografi yapılabilir (49).

2.2.8. Tanı

Son yıllarda toplumda kan testlerinin yaygın kullanımı ve PBK hastalığının farkındalığındaki artmalar, hastalığın tanısını daha çok ilerlemiş hastalık evresi gelişmeden önce anormal karaciğer enzim yüksekliği aşamasında koymayı sağlamıştır (49). PBK tanısından özellikle orta yaş kadınlarda diğer nedenler dışlandıktan sonra açıklanamayan serum ALP yüksekliği ve kronik kolestaz varlığında şüphelenilir ve AMA testi ile tanı büyük ölçüde doğrulanır (55). Karaciğer biyopsisi tanı için nadiren gerekir ancak bazı durumlarda yapılabilir (54,55).

PBK tanısı aşağıdaki 3 kriterden en az ikisinin varlığına dayanır (55).

1. ALP yüksekliği ile birlikte biyokimyasal kolestazın varlığı,
2. AMA pozitifliği,
3. Biyopsi yapılmışsa küçük veya orta boylu safra yollarının destrüksiyonu ve nonsüpüratif kolanjitin varlığı.

PBK ayırıcı tanısında ilaç ilişkili kolestatik hasar, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, taş veya tümöre bağlı safra yolları obstrüksiyonları gibi kolestaza neden olabilen hastalıkları içerir.

2.2.9. Tedavi

Ursodeoksikolik asit (UDKA) 13-15 mg/kg/gün tedavide birinci seçenek ilaçtır. Genellikle ikiye bölünmüş dozlarda tavsiye edilir ancak hasta uyumunu arttırmak için tek doz olarak da verilebilir. UDKA, günümüzde PBK tedavisinde yaygın kullanılan ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacını azaltmada etkisi kanıtlanmış bir ajandır. PBK'in her aşamasında kullanılabilir (49,54,55). Erken histolojik evrelerde etkileri daha olumludur ancak ilerlemiş hastalıkta da sağkalım üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. UDKA hastalık progresyonunu yavaşlatmada etkin olsa da semptomlar ve kemik hastalığı üzerine etkili değildir (55).

UDKA'nın 13-15 mg/kg/gün kullanım dozu, 5-7 mg/kg/gün ve 23-25 mg/kg/gün dozlarına karşı biyokimyasal cevapta ve güvenilirlikte üstün bulunmuştur (65). Yan etkileri arasında kilo artışı, alopesi, diare ve şişkinlik vardır.

Karaciğer testlerinde iyileşme birkaç hafta içinde görülmeye başlar ve 6-9 ay içinde %90 iyileşme görülür. Hastaların %20'sinde 2 yıl sonunda karaciğer testlerinde normalleşme görülür (48,55).

Obetikolik asit (OKA), 1 yıl UDKA tedavisine rağmen yanıtı olmayan hastalarda UDKA ile kombinasyon veya UDKA tolere edemeyen hastalarda monoterapi için Mayıs 2016'da onay almıştır. OKA, farnesoid X reseptörün (FXR) endojen ligandı kenodeoksikolik asite göre 100 kat daha potent agonistidir. FXR'i aktive ederek safra asit sentezini, emilimini, transportunu, sekresyonunu ve metabolizmasını düzenler (49). 165 hastalık çift kör bir randomize kontrollü çalışmada OKA 10 mg, 25 mg ve 50 mg dozlarında üç farklı dozlarda verilmiş ve üç grupta da serum ALP, GGT ve ALT düşüşünde plaseboya karşı üstün gelmiştir. Kaşıntı şiddeti ve insidansı 10 mg verilen grupta daha düşük bulunmuştur (66). Yine 217 hasta ile yapılan randomize kontrollü çift kör faz 3 çalışmada ise, 1 yıl tedaviye rağmen yanıtı olmayan hastalarda 10 mg veya 5 mg'dan 10 mg'a titre edilerek verilmiş, primer sonlanım noktası olarak 12 ay sonunda ALP <1.67 x NÜS (bazal değerine göre %15 den fazla azalma ile birlikte) ve bilirubinin normale gelmesi olarak belirlenmiştir. Biyokimyasal yanıt 10 mg verilen grupta %47, 5 mg'dan

10 mg'a titre edilen grupta %46 ve plasebo grubunda %10 bulunmuş ve OKA'nın plaseboya karşı üstünlüğü gösterilmiştir (67). OKA'nın uzun dönem etkilerini görebilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalar neticesinde OKA'nın önerilen dozu 5 mg ile başlanıp 3 ay sonra eğer karaciğer enzimleri hala normal değilse ve hasta iyi tolere ediyorsa 10 mg'a çıkartmaktır. OKA, dekompanse sirozlu PBK'li hastalarda önerilmemektedir (55).

Diğer tedaviler arasında en umut vaadedici fibratlar gibi gözükmemektedir. 100 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada 1 yıl sonunda UDKA yanıtı olmayan hastalar UDKA/plasebo ve UDKA/bezafibrat grubu olarak 2 yıl tedavi edilmiş ve UDKA/bezofibrat grubunda serum ALP, bilirubin, ALT düşüşünde plaseboya üstünlüğü gösterilmiş ve kaşıntı üzerine de olumlu etkileri gösterilmiştir (68). Yan etkileri arasında myalji, rabdomyoliz ve karaciğer enzim yüksekliği görülür.

Test edilen ancak tek başına yararı gösterilemeyen diğer ilaçlar; siklosporin, azatiopürin kortikosteroid, klorambusil, penisilamin, mikofenolat mofetil ve kolşisindir.

PBK tedavisinde hastalığın tedavisi kadar semptomlara yönelik tedaviler de önemlidir. En yaygın semptom olan kaşıntı için birinci sırada kolestiramin ve ikinci tercih rifampisin tedavisi önerilirken diğer seçenekler arasında naltrekson, gabapentin, sertralin yer almaktadır. Metabolik kemik hastalıkları, siroz komplikasyonları, malabsorbsiyon sendromları, yorgunluk, yağda eriyen vitamin eksikleri ve tedavisi kendi içerisinde ayrı ayrı ele alınmalıdır. Karaciğer transplantasyonu da özellikle sirozlu vakalarda tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (48,49,54).

2.2.10. Tedaviye yanıt kriterleri ve prognostik araçlar

Tedaviye yanıtı değerlendirilmede, çeşitli prognostik skorlama sistemleri gündeme gelmiştir. Tedavi altında bakılan standart serum karaciğer testlerinin prognostik gösterge olarak kullanımı doğrulanmıştır. UDKA'ya biyokimyasal yanıt ya ikili ayrık değişkenler baz alan kalitatif tanımlamalarla ya da daimi parametrelerle hesaplanan kantitatif skorlama sistemleri ile değerlendirilir (48) (Tablo 5).

Tablo 5. UDKA tedavisine yanıt değerlendirme kriterleri (48)

Kalitatif ikili değişkenler	Süre (ay)	Tedavi başarısızlığı
Rochester	6	ALP $\geq 2 \times$ NÜS veya Mayo skoru ≥ 4.5
Barcelona	12	ALP \leq %40 azalma veya ALP $> 1 \times$ NÜS
Paris-1	12	ALP $\geq 3 \times$ NÜS veya AST $\geq 2 \times$ NÜS veya bilirubin $> 1 \text{mg/dl}$
Rotterdam	12	Bilirubin $\geq 1 \times$ NÜS veya albümin $< 1 \times$ NÜS
Toronto	24	ALP $> 1.76 \times$ NÜS
Paris-2	12	ALP veya AST $\geq 1.5 \times$ NÜS veya bilirubin $> 1 \text{mg/dl}$
Ehime	6	GGT \leq %70 azalma veya GGT $\geq 1 \times$ NÜS
Daimi skorelama sistemleri		Skorelama parametreleri
UK-PBC	12	Bilirubin, ALP ve AST (veya ALT) 12. ayda, albümin ve platelet sayımı başlangıçta
GLOBE	12	Bilirubin, ALP, albümin ve platelet sayımı 12. ayda, başlangıçtaki yaş

NÜS: normalin üst sınırı

Prognostik araçların belirlenmesinin önemi hem ikinci tercih ilaçların kullanılması gereken hastaları belirlemek hem de klinik araştırmalara dahil edilen hastalarda prognostik eşitsizliği hesaplamak için risk sınıflandırması yapabilmektir. 12 ay sonunda UDKA tedavisine biyokimyasal yanıt en geçerli ve en kolay başvuru olan yöntemdir. Seçilen skorelama yöntemi mutlaka ALP ve bilirubin ölçümlerini içermelidir çünkü PBK prognozunu öngörmeye iki önemli parametredir. Paris 1 ve 2 kriterleri basit kullanımı ve daimi skorelama sistemlerine göre karşılaştırıldığında ılımlı bir hata payına sahip olan ve sıklıkla önerilen prognostik skorelama sistemleridir (48).

Tanıdaki hastalık evresi; histolojide hafif fibrozis veya fibrozis yokluğuna karşı siroz veya köprüleşme nekrozu olmasına, elastografide karaciğer sertlik ölçümünün 9.6 kPa'nın altında veya üstünde olmasına, serum bilirubin ve albüminin her ikisinin birden normal veya en az birinde anormallik olmasına göre sırasıyla erken veya ilerlemiş hastalık olarak tanımlanabilir (48).

2.2.11. Hastalık progresyonu ve komplikasyonları

Hastalık seyrinde kronik kolestaza bağı osteopeni veya osteoporoz, hiperlipidemi veya yağda eriyen vitamin eksikleri meydana gelebilir. Metabolik kemik hastalıklarına yönelik kalsiyum, D vitamini desteği, bifosfonat gibi tedaviler uygulanabilir. Yağda eriyen vitaminler için yerine koyma tedavileri ve kardiyovasküler risk faktörü olan hiperlipidemik hastalarda lipit düşürücü ajanlardan yararlanılabilir.

Ayrıca siroz gelişimine bağı portal hipertansiyon bulguları ve hepatoselüler karsinom gelişebilir. Viral hepatitlere göre daha az sıklıkla görülse de hepatoselüler karsinom gelişimi özellikle erkek ve ilerlemiş hastalıkta yıllık takipte her 1000 hastada 3.9 vaka olarak karşımıza çıkmaktadır ve en önemli risk faktörü UDKA tedavisine suboptimal yanıtıdır (69).

Karaciğer transplantasyon endikasyonları diğeri siroza neden olan hastalıkları ile benzer olmasına rağmen şiddetli inatçı kaşıntı da karaciğer nakli için olağanüstü bir endikasyondur. Kronik yorgunluk ise nakilden sonra bile geri dönüşümsüz olduğundan bir endikasyon teşkil etmez. 1980'lerin başında PBK, Amerika Birleşik Devletleri'nde nakil açısından önde gelen endikasyon olmasına rağmen 20 yıl sonra PBK hastalarının yaklaşık %20'si nakil ihtiyacı duymaktadır (55). Yapılan güncel çalışmalarda PBK hastalarında nakil sıklığının daha da azaldığı gösterilmiştir ve aynı çalışmada 5 yıllık sağkalım %84,4 ve 10 yıllık sağkalım %79 olarak bulunmuştur (70). Transplantasyon sonrası 10 yılda %21-47, 15 yılda %43-61 hastada hastalık rekürrensi görülür ve ortalama rekürrens zamanı 3-6 yıldır (47,71). Nakil sonrası koruyucu UDKA kullanımı rekürrens sıklığını azaltmaktadır (71).

2.3. Primer Sklerozan Kolanjit

2.3.1. Tanım

PSK, kolestaz, safra yolu striktürlerine neden olabilen, siroza ilerleyebilen intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarında yıkım, fibrozis ve inflamasyonla karakterize immün aracılıklı kronik karaciğer hastalığıdır. Küçük kanal PSK olarak bilinen varyantı ise kolanjiografide normal görünümle beraber PSK'e ait tipik histolojik bulgular ile tipik olarak anormal kolestatik karaciğer testleri olan hastaları ifade eder (72).

2.3.2. Epidemiyoloji

PSK insidansı, en sık Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde sırasıyla 0.50-1.30 /100 000, 3.85-12.60 /100 000 olarak bildirilmiştir (73,74). Güncel İngiltere çalışmasında insidans 0.68/100 000, prevalans ise 5.58/100 000 olarak saptanmıştır (75). PSK, Güney Avrupa ve Asya'da daha az sıklıkla görülmektedir, insidansı ve prevalansı hakkında yeterli çalışma yoktur (76). Ortalama tanı yaşı 32-41 yaş arası olup 2/1 oranında erkeklerde daha sık görülür.

PSK'li hastaların yaklaşık %70'inde ülseratif kolitte daha fazla olmak üzere İBH görülür. İBH'lı hastalarda ise %2-8,1 arasında PSK görülür (77,78).

2.3.3. Klinik özellikler

Tanı anında erken evre hastalıkta semptom görülmesi nadirdir. Tanı anında yaklaşık %50 hasta semptomatiktir. Semptomatik hastalarda sağ üst kadranda ağrısı, kaşıntı, halsizlik, sarılık, ateş ve kilo kaybı görülebilir. Siroz ve portal hipertansiyona bağlı bulgular tanıda nadiren görülür. Hastalar insidental olarak saptanan anormal karaciğer biyokimya testleri ile, İBH tanılı hastalarda biyokimyasal monitörizasyonla, kolestaza sekonder sarılık ve kaşıntı ile, kolanjit ile, karaciğer yetmezliğine ait bulgular ile ya da kolanjiokarsinoma ile karşımıza çıkabilir (79).

Tanı anında fizik muayenede hepatomegali ve splenomegali en sık rastlanan bulgudur. PBK'ya göre daha nadir olmasına rağmen ilerlemiş hastalıkta osteopenik kemik hastalıkları ve uzamış kolestazda steatore ile birlikte yağ malabsorbsiyonu ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonu görülebilir (80).

2.3.4. Tanı

PSK tanısı sklerozan kolanjitin diğer nedenleri dışlandıktan sonra kolestatik biyokimyasal parametrelerle birlikte kolanjiografide (manyetik rezonans kolanjiografi veya endoskopik retrograd kolanjiografi gibi) karakteristik multifokal striktür ve segmental dilatasyonla birlikte safra yolu değişikliklerinin gösterilmesiyle tanı alır. Histolojik, klinik ve biyokimyasal olarak PSK ile uyumlu olup kolanjiogramın normal olması küçük kanal PSK adını alır (80,81).

2.3.5. Laboratuvar özellikleri

En sık görülen değişiklikler serum ALP ve GGT düzeylerindeki artıştır. ALP yüksekliği tanı için sensitif olmasına rağmen spesifik değildir ve normal ALP tanıyı dışlamaz. Hastaların çoğunda serum aminotransferaz düzeylerinde ılımlı artış (2-3 kat) görülür ancak normal aralıkta da görülebilir (80,81). Tanı anında serum bilirubin düzeyleri %70 hastada normaldir (80). İlerlemiş hastalıkta serum bilirubin düzeyleri artabilir, albümin düzeyi azalabilir. İgG düzeyi yaklaşık %60 hastada ılımlı olarak yüksektir (ortalama normalin üst sınırının 1,5 katı) (79-81). Belli düzeylerde PSK'lı hastalarda serum İgG4 düzeyi yüksek saptanabilir ancak bu durum İgG4 ilişkili kolanjit olan hastaların yanlış tanısını işaret ediyor olabilir. İgG4 pozitif hastaların daha agresif seyrettiği gösterilmiştir. İgG4 ilişkili kolanjitli hastalar kortikosteroid ve immünesüpresiflere daha iyi cevap verdiği için PSK'lı hastalarda en az bir kere serum İgG4 düzeyi bakılmalıdır (82).

PSK için tipik tanı koydurucu bir otoantikör yoktur bununla birlikte yaklaşık %25-40 hastada p-ANCA pozitif bulunur ve diğer karaciğer hastalıklarına kıyasla önemli bir fark vardır ancak spesifik değildir. Ayrıca yüksek karaciğer enzimleri ile ilişkilidir ancak hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilememiştir (83).

2.3.6. Histolojik özellikler

Karaciğer biyopsisi PSK tanısında rutin olarak önerilmemektedir. OİH ile birlikte overlap sendromu şüphesi varlığında ya da görüntüleme yöntemleriyle normal kolanjiyografi bulguları varken küçük kanal PSK şüphesi varlığında yapılması önerilir. PSK tanısı için histolojide en özgü bulgu “soğan zarı” görünümüne neden olan periduktal konsantrik fibrozistir. Görülebilen diğer bulgular ise PBK'da görülenlere benzer şekilde safra yolu değişiklikleri, duktopeni, periportal inflamasyon, fibrozis gibi nonspesifik değişikliklerdir. Hastalık dört histolojik evreden oluşur. Evre 1'de periportal inflamasyon, evre 2'de periportal fibrozis, evre 3'de köprüleşme fibrozisi ve duktopeni, evre 4'de ise siroz aşamaları görülür (79-82).

2.3.7. Görüntüleme

Abdominal ultrasonografi tanı için gerekli olmamakla birlikte safra kanalı duvar kalınlığı, safra kanalı dilatasyonlarını tespit ederek obstrüksiyona yol açabilecek taş, kitle, kolesistit gibi durumları tespit ederek sekonder sklerozan kolanjite neden

olabilecek hastalıkların dışlanması açısından fayda sağlayabilir. Üst abdomen bilgisayarlı tomografi de benzer şekilde safra kanalı duvar kalınlığı, polip, inflamasyon, kitle ve portal hipertansiyon bulgularını saptamaya yardımcı olabilir ancak PSK tanısında primer olarak sadece kolanjiokarsinom şüphesi varlığında kullanılır.

Endoskopik retrograd kolanjiografi (ERCP), PSK tanısı için altın standarttır. PSK tanısı için tipik “tespih görünümü”ne yol açan safra yollarında multifokal darlıkların gösterilmesi en iyi destekleyici bulgudur. ERCP altın standart olmasına rağmen manyetik rezonans kolanjiografi (MRCP) non-invaziv oluşu, pankreatit riskinin olmaması ve görüntüleme kalitesinin artması nedeni ile PSK tanısı için önerilen primer görüntüleme metodudur. Dezavantajı ise tanısal veya terapötik girişimlere olanak vermemesidir. Yapılan çalışmalarda MRCP ile ERCP’nin tanı doğruluğu açısından benzer bulunmakla birlikte erken değişikliklerde MRCP’nin sensitivitesi daha düşüktür (79,82).

2.3.8. Ayırıcı tanı

PSK’nın ayırıcı tanısında sekonder sklerozan kolanjite neden olan hastalıklar yer almaktadır. Aynı zamanda PSK tanısı için de bu nedenlerin dışlanması gerekmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Sekonder sklerozan kolanjit nedenleri (81)

Koledokolitiazis
Kolanjiokarsinom
HIV kolanjiopatisi
İgG4 ilişkili kolanjit
İntraarteriyal kemoterapi
Cerrahi biliyer travma
Rekürren pankreatit
İskemik kolanjit
Diffüz intrahepatik metastaz
Histiositoz X
Mast hücre kolanjiopatisi
Portal hipertansif biliyopati
Hepatik inflamatuvar psödotümör
Eozinofilik kolanjit
Rekürren pyojenik kolanjit

2.3.9. Tedavi

PBK tedavisinde faydası gösterilmiş olan UDKA, PSK için de potansiyel tedavi adayı olarak birçok çalışmada araştırılmıştır. UDKA hakkında birçok randomize kontrollü çalışma yapılmış ancak bunlar genellikle küçük hasta gruplarında ve kısa takip süreleri nedeni ile klinik değerlendirmede yetersiz kalmıştır. Yapılan ilk çalışmalar UDKA'nın 10-15 mg/kg/gün olarak kullanımının karaciğer testlerinde iyileşme sağlarken histolojik iyileşme, transplantasyonsuz sağkalım veya ölümden olumlu sonuçlar elde edilememiştir (80). 219 kişi ile yapılan daha geniş bir çalışmada 17-23 mg/kg/gün UDKA verilen grup ile plasebo grubu 5 yıl izlenmiş ve semptomlarda, kolanjiokarsinom gelişiminde, ölüm veya transplantasyonda, karaciğer biyokimyasında iyileşmede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış ancak yine de mortalite ve transplantasyonda UDKA alan grupta azalma gösterilmiştir (84). Sonrasında 150 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada UDKA'nın yüksek doz kullanımı (28-30 mg/kg/gün) ciddi yan etki gelişimi, ölüm ve transplantasyon ihtiyacında artma ve varis gelişimi ile sonuçlanmıştır (85). Tüm bu çalışmalardan sonuç olarak UDKA'nın karaciğer testlerinde iyileşme sağladığı gösterilmiş fakat hastalığın progresyonunda iyileşme sağladığı gösterilememiş ve yüksek dozların zararlı etkisi gösterilmiştir.

Bazı çalışmalar UDKA'nın PSK-İBH birlikteliği olan hastalarda kolonik neoplazileri ve buna bağlı mortaliteleri azaltmada rol oynayabileceği gösterilmiştir (86,87). Ayrıca UDKA kullanımının, yapılan kısıtlı sayıda gözlemsel çalışmalarda kolanjiokarsinom gelişme riskinde fayda sağlayabileceği belirtilmiştir. Median takip süresinin 6,4 yıl olduğu 150 hasta ile yapılan bir gözlemsel çalışmada sadece 5 hastada kolanjiokarsinom gelişmiş ve PSK'lı hastaların beklenen kolanjiokarsinom insidansının yaklaşık yarısı olarak belirtilmiştir (88).

Tedavide kortikosteroid, budesonide, mikofenolat mofetil, siklosporin, takrolimus, metotreksat gibi immünsüpresif tedaviler gündeme gelse de hiçbirisinin yapılan randomize kontrollü çalışmalarda klinik veya biyokimyasal faydası gösterilememiştir (79,80).

PBK'de olduğu gibi bu hastalıkta da semptomların yönetimi ayrı ayrı olarak ele alınmalıdır. Metabolik kemik hastalığı olanlarda vitamin D ve kalsiyum takviyeleri,

bifosfonatlar kullanılabilir. Kaşıntı tedavisinde naltrekson, kolestiramin, rifampisin, antihistaminikler gibi ajanlar kullanılabilir. Yağda eriyen vitamin eksikliği olanlara gerekli takviyeler yapılmalıdır. Siroz komplikasyonları gelişen hastalar da komplikasyonlara yönelik gerekli tedaviler uygulanmalıdır (82).

Dominant striktürler, ortak safra kanalının çapının <1.5 mm veya sağ veya sol hepatik kanalın çapının <1 mm olduğu darlıkları kapsar. Bu hastalara ERCP ile balon dilatasyon veya stent uygulamaları biliyer drenajı sağlamada etkilidir (80,82). Yapılan çalışmalarda biliyer obstrüksiyonun dekompresyonunun fibrotik karaciğer hasarını geri döndürebileceği bulunmuştur. Ayrıca endoskopik tedavi yöntemlerinin rekürren kolanjit riskini ve kaşıntı şikayetini azalttığı, karaciğer testlerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (89,90). Dominant striktürlü semptomatik hastalarda tekrarlayan endoskopik dilatasyon tedavileri uygulanabilir. ERCP başarısız veya uygun olmayan hastalarda PTK yöntemi uygulanabilir (79,80,82)

PSK'ya bağlı ilerlemiş son dönem karaciğer hastalığı gelişen hastalarda karaciğer transplantasyonu tedavi endikasyonudur. PSK'da karaciğer nakli endikasyonları diğer hastalıklarla benzer olmakla birlikte tedaviye dirençli inatçı kaşıntı, rekürren kolanjit atakları ve kolanjiokarsinom gelişimi de PSK için nakil endikasyonları arasında kabul edilmektedir (80-82).

2.3.10. Prognoz ve komplikasyonlar

PSK'de en yaygın komplikasyon kolanjittir. Kolanjit için en temel risk faktörü ERCP ile girişim öyküsüdür. Bu risk stentler yerinde bırakıldığında artar. Çoğunlukla polimikrobiyaldir ve rutin olarak antibiyotik kullanımı önerilir. Yaygın olarak hafif vakalarda birinci basamak tedavi florokinolonlardır. Daha şiddetli vakalarda intravenöz sefalosporinler veya geniş spektrumlu penisilin türevleri de kullanılabilir. Antibiyotiğe yanıt vermeyen hastalarda antifungal tedavi eklenmesi de düşünülebilir. Şiddetli akut kolanjitle birlikte dominant striktür varlığı acil biliyer dekompresyon gerektirir ve tedavi edilmeyenlerde mortalite yüksektir. Çoğu hasta obstrüksiyonun terapötik drenajı ile birlikte antibiyotik kullanımından fayda görür. Tekrarlayan kolanjit olan bazı vakalar uzun dönem antibiyotik profilaksisinden fayda görebilir. Bununla beraber yaygın rekürren kolanjit olması karaciğer transplantasyon endikasyonlarının nadir bir nedenidir (79-81).

PSK'da da PBK'ya benzer şekilde kronik kolestaza bağlı metabolik kemik hastalıkları, kaşıntı, yağda eriyen vitamin eksiklikleri, steatore ve malabsorbsiyon sendromları görülebilir. Semptomlara yönelik tedaviler ayrı olarak ele alınmalı ve yönetilmelidir. Her 2-4 yılda bir kemik taraması yapılmalıdır (82).

İlerlemiş hastalıkta siroza bağlı portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği bulguları gelişebilir. Portal hipertansiyonun gerçek prevalansı bilinmemekle beraber splenomegali, özofagial varis gibi klinik bulgulardan elde edilen veriler PSK'de portal hipertansiyon prevalansının %30 olarak tahmin ettirmektedir (91).

PSK, hepatobiliyer malignensi ile ilişkilidir. En yaygın görülen hepatobiliyer malignensi kolanjiokarsinomdur. Daha az sıklıkla hepatoselüler karsinom, safra kesesi karsinomu ve pankreas kanseri görülebilir (79,82). İsveç'te 604 PSK hastası ortalama 5,4 yıl izlenmiş, hepatobiliyer malignensi sıklığı %13,3 bulunmuş ve genel popülasyona göre 161 kat risk artışı gösterilmiştir (92). İleri yaş, alkol kullanımı, sigara içimi, PSK tanısı öncesi uzun süre İBH varlığı ve kolorektal kanser öyküsü artmış risk ile ilişkilidir (80). PSK'lı hastalarda ömür boyu kolanjiokarsinom gelişim insidansı %10-15 bulunmuş ve serum tümör marker karbonhidrat antijen 19-9 (Ca 19-9) kolanjiokarsinomlu PSK hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (93). Hepatobiliyer karsinom taraması için 6-12 ayda bir USG veya manyetik rezonans ile kesitsel görüntüleme ve Ca 19-9 ölçümleri önerilmektedir (82). Safra kesesi polipleri PSK'lı hastalarda olmayanlara göre daha yaygın görülür ve 1 cm'in altında bile malignensi görülebilir. Safra kesesinde 8 mm'den büyük olan poliplerde maligniteyi dışlamak ve adenokarsinom gelişimini önlemek için kolesistektomi önerilmektedir (94).

İBH'lı PSK hastalarında kolorektal kanser ve displazi sıklığı PSK'lı olmayanlara göre artmıştır. Her PSK tanısı konulduğunda İBH tanısı olsun veya olmasın total kolonoskopi ile biyopsi yapılması ve 1-2 yıllık aralıklarla tekrarlanması önerilir (81).

PSK'lı hastalarda prognozu öngörmek ve hastalık progresyonunu tahmin etmek oldukça güçtür. Bu nedenle çeşitli prognostik modeller üzerinde durulmuştur. Şu anda dünyada en yaygın kullanılan prognostik model revize Mayo skorudur. Revize Mayo skoru yaş, bilirubin, albümin, AST, varis kanaması parametrelerini içermektedir (82). Tanıdan sonra ortalama ölüm veya karaciğer transplantasyon süresi 10-22 yıl

arasındadır. Asemptomatik hastalarda prognoz daha iyi bulunmuştur (79). Güncel çalışmalarda kolanjiokarsinoma bağlı ölüm %58, karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm %30, varis kanamasına bağlı ölüm %9 bulunmuştur (91). Küçük kanal PSK'da prognoz daha iyidir (95). Yine yapılan bir çalışmada Crohn hastalığı olan PSK'lı hastalarda ülseratif kolitli PSK hastalarına göre prognoz daha iyi bulunmuştur (96). Serum alkalin fosfatazın normalin üst sınırından 1,5 kattan az bulunması PSK ilişkili komplikasyonlar için düşük riskle ilişkili bulunmuştur (97).

Karaciğer transplantasyonu sonrası 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %85 ve %70 olarak bildirilmiştir. Nakil sonrası %10-37 nüks görülebilmektedir (47,98). Transplantasyon sonrası İBH aktivitesi rekürren PSK ve kolorektal neoplazi açısından yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (99).

2.4. Örtüşen (Overlap) Sendromlar

Otoimmün Karaciğer Hastalıklarına sahip bazı hastalar hem OİH hem de kolestatik otoimmün karaciğer hastalıklarının (PBK, PSK) özelliklerini bir arada taşıyabilir. Bu hastalıkların kabul görmüş net bir tanımı yoktur ve sınıflandırması zordur. Bu hastaların hepsi birden overlap sendromu olarak adlandırılır. Kendi içlerinde ise PBK-OİH overlap sendromu, PSK-OİH overlap sendromu terimleri kullanılır. PBK-PSK birlikteliği ise yalnızca vaka düzeyinde görülüp birkaç hasta da tanımlanmıştır (100).

2.4.1. PBK/OİH örtüşmesi

Primer biliyer kolanjit/otoimmün hepatit sendromu birlikteliğinin net bir tanımı yoktur. PBK tanısı ile eş zamanlı tipik OİH özellikleri görülen hastaları kapsar. Bu varyantın patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Bu overlap sendromu PBK kliniği olmayan tesadüfi AMA pozitifliği olan OİH hastalarını ve tersine OİH kliniği olmayan hafif arayüz hepatiti görülen ANA pozitif PBK hastalarını kapsamaz (49,55).

Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu'nun geliştirilip sonra da revize edilen skorlama sistemleri OİH'li hasta popülasyonları PBK dahil diğer hastalıkları dışlamak için dizayn edilmiştir. Bu nedenle PBK özellikleri taşıyan hastalar negatif puan almaktadır. Bu nedenle bu skorlama sistemleri PBK/OİH overlap sendromunu tanımlamada yetersiz kalmaktadır. Daha sonradan geliştirilen basitleştirilmiş skorlama sistemi de benzer şekilde yetersiz kalmıştır. Tanıda en yaygın olarak başvuru ve genel kabul gören kriter Paris kriterleridir (Tablo 7) (49,55).

Tablo 7. OİH/PBK overlap tanısında Paris kriterleri (49,55)

Aşağıdaki üç bulgudan en az ikisi olmalı	Aşağıdaki üç bulgudan en az ikisi olmalı
<ul style="list-style-type: none">• ALP >2xNÜS veya GGT >5xNÜS• AMA>1:40• Histolojide florid safra yolu lezyonu	<ul style="list-style-type: none">• ALT >5xNÜS• İgG >2xNÜS veya ASMA pozitifliği• Histolojide orta veya şiddetli arayüz hepatiti

Yapılan çalışmalarda PBK ile OİH overlap varlığında yalnızca PBK varlığına göre prognoz daha kötü bulunmuştur (101,102). PBK komponenti için standart doz UDKA tedavisi önerilmektedir. OİH komponenti için ise immünsüpresyon tedavisinden fayda sağlanabilir. Yeterli randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen tanı anında veya UDKA tedavisi sonrası tam biyokimyasal yanıt alınmadığı durumlarda steroid eklenmesi önerilmektedir (74). 88 hasta ile yapılan bir çalışmada hafif arayüz hepatitli hastalarda sadece UDKA tedavisi ile UDKA + immünsüpresif kombine tedavisine (prednisolon ± azatioprin) ile benzer etkinlikte olduğu ancak şiddetli arayüz hepatitli hastalarda tek başına UDKA tedavisinin etkinliği daha düşük bulunmuştur (103). Bu bulgulara dayanarak şiddetli arayüz hepatitli hastalarda UDKA ile immünsüpresif kombinasyon tedavisi önerilir. Yanıt verenlerde uzun dönem düşük doz immünsüpresif tedavisi önerilir. Kombinasyon tedavisi ile biyokimyasal yanıtı olmayan hastalarda MMF, siklosporin, takrolimus gibi ikinci tercih ilaçlar hastaların bir kısmını remisyona sokabilir. UDKA ile tedavi edilen PBK hastalarında OİH gelişirse immünsüpresif tedavi verilmesi şarttır (6).

2.4.2. PSK/OİH örtüşmesi (overlap)

PSK/OİH overlap sendromunda da diğer overlap sendromlarında olduğu gibi uluslararası genel kabul görmüş net bir tanımı yoktur. PSK tanısı tipik kolanjiografik veya histolojik bulgularla kanıtlanmış hastalarda eş zamanlı olarak OİH'in klinik, biyokimyasal veya histolojik özelliklerinin görüldüğü hastaları kapsar. Genellikle bu durum çocuklarda veya genç erişkinlerde görülür (81,100).

PSK/OİH overlap tanısında net olarak tanımlanmış tanı kriteri veya skorlama sistemleri bulunmamaktadır. OİH özellikleri gösteren PSK tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda revize edilmiş OİH skoruna göre ancak ortalama %7-14 hasta OİH tanısını karşılamaktadır. OİH tanısına sahip hastalarda kaşıntı, kolestatik karaciğer

enzim yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde safra yolu değişiklikleri görülmesi üzerine şüphelenilir ve kolanjiografik olarak PSK kanıtlanmasıyla OİH/PSK overlap tanısı koyulur fakat küçük kanal PSK'de normal kolanjiografi bulguları olduğu gözden kaçırılmamalıdır (100). PSK, İBH ile sıkı ilişki içinde bulunması nedeni ile OİH ile özellikle ülseratif kolit bir arada bulunması PSK overlap ihtimalini arttırmaktadır.

Az sayıda hasta popülasyonu nedeni ile bu hastalığın tedavisi ve prognozu hakkında bilgiler sınırlıdır. Pediatrik hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada immünsüpresif tedavi alanlarda histolojide inflamasyonun gerilediği görülmüş ancak kolanjiografik görünüm kötüleşmiş ve tek başına OİH'e göre 10 yıllık transplantasyonsuz sağ kalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir (104). Daha çok genç erişkin popülasyonu kapsayan yetişkinlerde yapılan küçük hasta popülasyonlu çalışmada da tedavi verilen hastalarda (UDKA ile prednisolon ± azatiyoprin) transaminazlarda anlamlı düşme sağlandığı ve OİH açısından biyokimyasal yanıtın sağlandığı ancak uzun dönem prognozun tek başına OİH'e göre kötü olduğu gösterilmiştir (105). Tüm bu yetersiz sayı ve hasta grubundaki çalışmalara rağmen bu hastalarda UDKA ile kombine immünsüpresif tedavi önerilmektedir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Alınan Hastalar

Çalışmamıza Ocak 2005-Aralık 2018 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda OİH, PBK, PSK veya overlap sendromu tanılarından biriyle takip edilen hastalar dahil edildi. Bulunan 157 hastadan bir yıldan az süre ile takip edilmiş ve tanısında şüphe duyulan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra 120 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli olmak
- En az bir yıl süre ile takipli olmak

3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Bir yıldan kısa süre takip edilen veya takipsiz kalan hastalar
- Tanı şüphesi olan hastalar

3.4. Hastaların Takibi

Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, tanı bilgileri, ek komorbid veya otoimmün hastalık varlığı, tanı anındaki semptomları, sigara kullanımları arşiv dosyaları ve bilgisayar sisteminden retrospektif olarak incelenerek kayıt edildi. Şikayetin başlangıcından veya asemptomatik hastalarda başvuru anından tanı anına kadar geçen süre tanı süresi, tanı koyulduktan sonra geçen süre takip süresi olarak belirlendi.

OİH tanısı güncel kılavuzlara göre histolojik özellikler (arayüz hepatiti) temel alınarak karakteristik klinik ve laboratuvar bulguları (serum transaminazlar ve İgG konsantrasyonunda yükselme) ile bir veya daha fazla otoantikör varlığı ile diğer hastalıkların (viral hepatit, Wilson hastalığı, ilaç ilişkili karaciğer hasarı gibi) dışlanması sonucu koyuldu (106). OİH'li hastalar için Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu'nun 1999'da revize edilmiş skorlaması (Tablo 1) ve basitleştirilmiş tanı

skorlaması (Tablo 2) kullanılarak OİH skorlamaları yapıldı ve tanının koyulmasında faydalanıldı (20,23). PBK tanısı koyulurken ALP yüksekliği ile biyokimyasal kolestaz varlığı, AMA pozitifliği ve biyopside safra yolu destrüksiyonu veya nonsüpüratif kolanjit varlığı kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu (55). PSK tanısı ise sekonder sklerozan kolanjit yapan nedenler dışlandıktan sonra biyokimyasal kolestaz varlığı ile tipik kolanjiogram bulgularına dayandırıldı. OİH/PBK örtüşmesi tanısında genel kabul gören Paris kriterlerinden faydalanıldı (Tablo 7) (49,55). OİH/PSK örtüşmesinde literatürde net tanı kriterleri olmadığından OİH tanılı hastalarda kaşıntı, kolestatik karaciğer enzim yüksekliği ve kolanjiografik olarak PSK kanıtı olmasıyla tanı koyuldu (100).

Hepatit semptomlarından en az birinin 6 aydan kısa sürede başlamış olması ve serum transaminazlarda normal değerlerin üst sınırına göre en az 10 kat artış “akut hepatit” olarak değerlendirildi (107). Son dönem karaciğer fibrozisi için histolojik, klinik veya laboratuvar kanıtları olan hastalar “karaciğer sirozu” olarak tanımlandı. Siroz zemini bulunup akut hepatit kriterlerini karşılayan hastalar “kronik zeminde akut hepatit” olarak değerlendirildi. Bunların dışında kalan siroz bulguları olmayıp serum transaminazlarında normalin üst sınırlarından 10 kattan az artışla 6 aydan uzun süreli hepatit bulguları olması “kronik hepatit” olarak tanımlandı.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri hastanemiz biyokimya laboratuvarında AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, kreatinin ve albumin testleri spektrofotometrik, İNR koagülometrik, İgG türbidimetrik ve tam kan sayımı hücre sayım prensibi yöntemleri ile çalışılarak kaydedildi. Hepatit viral belirteçleri hastanemizde var olan ELISA yöntemi ile çalışıldı. ANA, ASMA, AMA ve Anti-LKM serolojik belirteçlerinin değerlendirilmesinde indirekt immunfloresan yöntemi ile çalışılmış olup titresi 1/40 ve üstünde olanlar pozitif kabul edildi ve bunlardan faydalanılarak klinik özelliklerine göre OİH tanılı hastaların tiplendirilmesi yapıldı.

Hastaların karaciğer biyopsilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı’nda yapıldı. Histolojik Aktivite İndeksi skoru Modifiye Knodell (İshak) skorlaması histolojik aktivite indeksi derecelendirme skoru toplanarak belirlendi (Tablo 8) (108). Arayüz hepatit, plazma hücre infiltrasyonu, rozet formasyonu ve biliyer değişiklik varlıkları not edildi. Arayüz hepatiti değişken

derecelerde inflamasyon ve fibrozisin eşlik ettiği parankim arayüzü ve portal alan bağ dokusunda hepatositlerin erozyonu veya ölümü olarak tanımlandı (109). Rozet formasyonu varlığı, açıkça tanımlanmış luminal boşluk etrafında dizilmiş hepatositler olarak tanımlandı (108). Duktuler inflamasyon, duktopeni veya safra kanal hasarı varlığı biliyer değişiklik olarak not edildi. Portal enflamasyona neden olan infiltrat alanlarında plazma hücrelerinin görülmesi plazma hücre infiltrasyonu olarak tanımlandı (110).

Tablo 8. Modifiye Knodell (İshak) derecelendirme tablosu

A. Periportal veya periseptal arayüz hepatiti (piecemeal nekroz)		C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0	Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1	1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2	2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
Orta (trakt veya septaların %50'den azında devamlılık gösteren)	3	5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
Şiddetli (trakt veya septaların %50'den fazlasında devamlılık gösteren)	4	10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
B. Konfluent nekroz		D. Portal enflamasyon	
Yok	0	Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1	Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2	Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda)	3	Orta/belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral köprüleşme	4	Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5		
Panasiner veya multiasiner nekroz	6		

OİH tanılı ve varyant sendromlu hastalar için birinci basamak tedavilerde standart tedaviler (prednisolon monoterapisi (30-60 mg/gün), prednisolon ve azatiyoprin kombinasyonu (50-100 mg/gün), budesonid tedavisi ve budesonid ile azatiyoprin kombinasyonu alan hastalar) ve yan etkileri kaydedildi. Biyokimyasal ve klinik yanıtlarına bakılarak uluslararası tanımlara göre remisyon, inkomplet yanıt ve yanıtız hastalar tanımlandı. Tedavi sonrası transaminazlar (AST, ALT) ve İgG normalleşmesi

(biyokimyasal remisyon), karaciğer dokusunda inflamasyon bulunmaması (histolojik remisyon) ve klinik olarak semptomların ortadan kalkması (klinik remisyon) remisyon kriterleri olarak belirlendi. Kliniğimizde rutin olarak tedavi sonrası karaciğer biyopsi kontrolü yapılmadığından çalışmamızda biyokimyasal ve klinik remisyon temel alındı. Standart tedaviye rağmen laboratuvar veya histolojik özelliklerde kötüleşme tedavi başarısızlığı (yanıtsızlık), remisyon kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak histolojik veya laboratuvar özelliklerinde iyileşme olan hastalarsa inkomplet (parsiyel) yanıt olarak değerlendirildi (106). İlaç kesilen hastalarda uluslararası tanımlara göre serum transaminazlarda normalin üst sınırına göre 3 kattan fazla artış olması relaps olarak kabul edildi (111). Hastaların remisyona girme ve remisyonunda kalma süreleri, relaps olan veya yanıt alınamayan hastalarda ikinci basamak tedaviler ve yanıtları kayıt edildi. PBK tanılı hastalarda ise standart olarak UDKA tedavisi verildi ve bir yıl sonundaki laboratuvar değerlerine bakılıp Paris-II kriterlerine göre değerlendirilerek tedavi başarıları kayıt edildi (Tablo 5) (48).

Tüm hastalar için hastalığın seyri (siroz gelişimi, dekompanseasyon, karaciğere bağlı veya karaciğer dışı ölümler, sirotik hastalarda da görülen komplikasyonlar) kaydedildi.

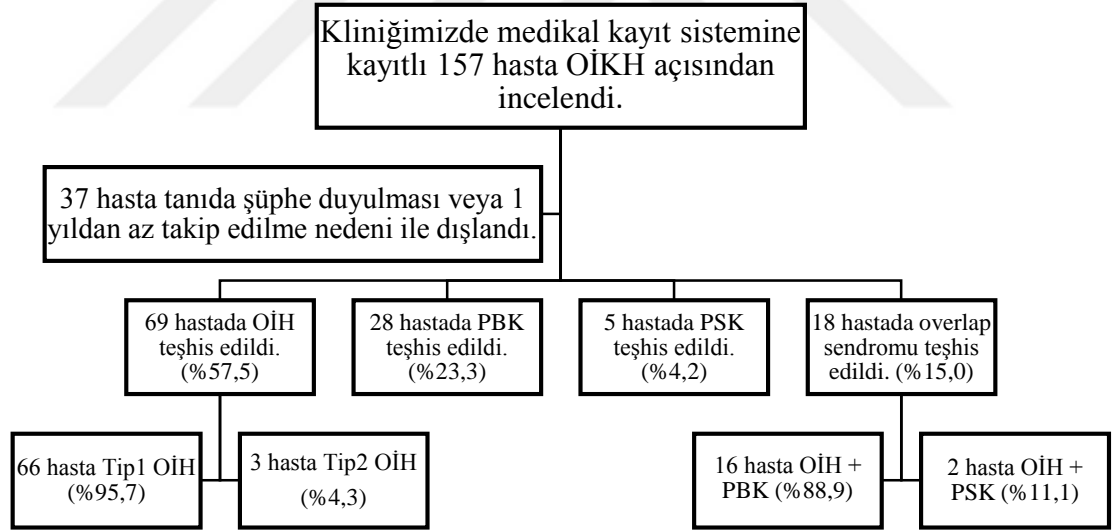
3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp. Armonk, NY, 2013) paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırma testlerinden hangi testin kullanılacağını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren iki kategorili değişkenler için bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen iki kategorili değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla kategoriye sahip değişkenler için normal dağılım gösterenlerde ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda veriler normal dağılım gösterip, gruplar homojen varyanslı ise Tukey, veriler normal dağılım gösteriyor ancak gruplar homojen varyanslı değilse Tamhane testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler için ise Dunn testi kullanılmıştır. Bununla birlikte, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Ocak 2005 – Aralık 2018 tarihleri arasındaki kayıtlar incelendikten sonra otoimmün karaciğer hastalıklarından en az birine sahip toplam 157 hasta bulundu. Bunların arasında bir yıldan az takip edilmiş olan ve kayıtları incelendikten sonra tanısından şüphe duyulan hastalar çıkartılarak 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların 93'ü (%77,5) kadın, 27'si (%22,5) erkek hasta idi. Tanı türlerine göre görülme oranları sırasıyla OİH %57,5 (n=69), PBK %23,3 (n=28), PSK %4,2 (n=5), overlap sendromu ise %15,0 (n=18) olarak bulundu. Overlap sendromlu hastaların 16 tanesi OİH + PBK birlikteliği iken 2 tanesi OİH + PSK birlikteliği idi ve bu hastaların 10 (%55,6)'unda iki hastalık eş zamanlı başlarken 4 (%22,2)'ünde önce OİH komponenti ve 4 (%22,2)'ünde önce PBK veya PSK komponenti başlamıştı (Şekil 1).



Şekil 1. Hasta kayıtlarının akış şeması

TÜİK verilerine göre nüfus kayıtlarına bakılarak hesaplanan prevalans tüm otoimmün karaciğer hastalıkları için 7,86 / 100000 idi. OİH, PBK, PSK ve overlap sendromlu hastalar için sırasıyla 4,71 / 100000, 1,72 / 100000, 0,29 / 100000 ve 1,12 / 100.000 idi. Erkek/kadın oranı tüm hastalıklar için 1:3,4, OİH, PBK, PSK ve overlap sendromlu

hastalar için sırasıyla 1:3,6, 1:6, 4:1 ve 1:3,5 idi. Tanı türlerine göre tanı anı yaş ortalamaları sırasıyla OİH için $40,97 \pm 15,93$, PBK için $49,43 \pm 11,87$, PSK için $39,20 \pm 14,85$ ve overlap sendromlu tanıli hastalar için $44,61 \pm 17,17$ yıldır. Hastaların tanı türlerine göre demografik özellikleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Otoimmün karaciğer hastalıklarının demografik özellikleri

Özellik	OİH	PBK	PSK	Overlap	Toplam	P
Cinsiyet						
Erkek n(%)	15 (%21,7)	4 (%14,3)	4 (%80)	4 (%22,2)	27 (%22,5)	0,016¹
Kadın n(%)	54 (%78,3)	24 (%85,7)	1 (%20)	14 (%77,8)	93 (%77,5)	
E/K oranı	1:3,6	1:6	4:1	1:3,5	1:3,4	
Prevalans²	4,71	1,72	0,29	1,12	7,86	
Tanı anı yaş (Ort ± SS)						
Erkek	32,80 ± 19,77	57,25 ± 9,81	43,50 ± 13,77	44,75 ± 21,50	39,78 ± 19,38	0,127
Kadın	43,24 ± 14,09	48,13 ± 11,85	22,00 14,85	44,57 ± 16,70	44,47 ± 14,10	0,207
Toplam	40,97 ± 15,93	49,43 ± 11,87	39,20 ± 14,85	44,61 ± 17,17	43,42 ± 15,48	0,091
Tanı süresi³	4 (1-62)	5,5 (1-63)	10 (5-17)	5,5 (1-72)	5 (1-72)	0,101
Takip süresi³	57 (12-39)	69 (12-164)	14 (12-110)	59 (12-147)	57,5 (12-64)	0,369
Sigara n(%)	21 (%30,4)	9 (%32,1)	4 (%80)	7 (%38,9)	41 (%34,1)	0,149

E/K oranı: Erkek/kadın oranı,

¹ İkili karşılaştırmada PSK ile diğer hastalıklar arasında fark bulundu.

² Her 100.000 nüfusta

³ Ortanca (min-max) hesabı ile ay olarak verilmiştir.

Hastalıkların erkek/kadın oranları OİH için 1:3,6, PBK için 1:6, overlap sendromlu hastalar için 1:3,5 olup PSK hastaları içinse bu oran 4:1 idi ve diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında beklenildiği üzere istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,05$). Hastaların tanı anındaki yaşı, mortalite oranları ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca semptom başlangıcından tanı koyulma süresine kadar geçen süre veya asemptomatik olan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptandıktan tanı koyulmaya kadar geçen süre tanı koyulma süresi olarak hesaplanmış olup tanı türleri açısından ortanca tanı ve takip süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 9).

Hastalar 2005-2011 yılları ve 2012-2018 yılları arasında iki gruba ayrılarak yedi yıllık insidansları ve kadın/erkek oranları incelenip tablo 10’da sunulmuştur. 2005-2011

yılları arasında OİH insidans hızı 1,67 / 100 000 iken 2012- 2018 yılları arasında artarak 3,22 / 100 000'a yükselmiştir. Ayrıca tüm otoimmün karaciğer hastalıklarının erkeklerde görülme oranı bu yıllar arasında %13'ten %28,9'a, erkek/kadın oranı 1:6,28'den 1:2,45'e yükselmiştir. Hastalıklar için ayrı ayrı bakılacak olursa erkek/kadın oranı OİH için 1:7,3'den 1:2,6'ya, PBK için 1:15'den 1:3'e, overlap sendromlu hastalar için 1:7'den 1:2,3'e artış göstermiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının 2005-2011 ve 2012-2018 yılları arasındaki insidans hızları ve erkek/kadın oranındaki değişimler

Özellik	OİH	PBK	PSK	Overlap	Toplam
2005-2011					
İnsidans hızı	1,67/100.000	1,02/100.000	0,15/100.000	0,47/100.000	3,31/100.000
E/K oranı	1:7,3	1:15	2:0	1:7	1:6,28
2012-2018					
İnsidans hızı	3,22/100.000	0,75/100.000	0,22/100.000	0,60/100.000	4,79/100.000
E/K oranı	1:2,6	1:3	2:1	1:2,3	1:2,45
E/K oranı: Erkek/kadın oranı					

4.2. Klinik Özellikler

Hastaların %16,7'si akut hepatitle, %55,8'i kronik hepatitle başvururken tanı anında siroz varlığı toplamda %27,5'du ve bunların %23,3'ü sadece karaciğer sirozu ile prezente olurken %4,2'si siroz zemininde akut hepatitle başvurmuştu. Akut hepatit oranı OİH'lilerde %24,6, overlap sendromlu hastalarda %11,1'di. OİH'lilerin %23,2'si, PBK'lilerin %32,1'i, overlap sendromlu hastaların ise %16,7'si tanı anında sirotikti. Siroz zemininde akut hepatit OİH'lilerde %4,3, overlap sendromlularda %11,1 idi. PBK'li hastaların hepsi kronik hepatitle başvurmuştu. Hastaların klinik özellikleri tablo 11'de sunulmuştur. Klinik başvuru, ek otoimmün ve komorbid hastalık açısından tanı türlerine göre istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 11). Hastalara karaciğer biyopsisi yapılma yüzdeleri OİH için %91,2, PBK için %75, overlap sendromu için %77,8'di. PSK için ise bu oran %40 olup diğer tanı türleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Otoimmün karaciğer hastalıklarının klinik özellikleri

Özellik	OİH	PBK	PSK	Overlap	Toplam	p
Klinik başvuru n(%)						
Akut hepatit	17 (%24,6)	1 (%3,6)	-	2 (%11,1)	20 (%16,7)	
Kronik hepatit	33(%47,8)	18 (%64,3)	5(%100)	11 (%61,1)	67 (%55,8)	0,075
Karaciğer sirozu	16 (%23,2)	9 (%32,1)	-	3 (%16,7)	28 (%23,3)	
Siroz zemininde akut hepatit	3 (%4,3)	-	-	2 (%11,1)	5 (%4,2)	
Biyopsi n (%)	62 (%91,2)	21 (%75)	2 (%40)	14 (%77,8)	99 (%82,5)	0,011*
Ek otoimmün hastalık n (%)	26 (%37,7)	13 (%46,4)	3 (%60)	7 (%38,9)	49 (%40,8)	0,697
Primer hipoparatiroidi	1 (%1,4)	2 (%7,1)	0 (%0)	1 (%5,6)	4 (%3,3)	
SLE	6 (%8,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%5,0)	
Behçet	1 (%1,4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,8)	
Sjögren	2 (%2,9)	5 (%17,9)	0 (%0)	2 (%11,1)	9 (%7,5)	
Skleroderma	0 (%0)	1 (%3,6)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,8)	
T1DM	4 (%5,8)	1 (%3,6)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%4,1)	
ÜK	1 (%1,4)	0 (%0)	2 (%40)	0 (%0)	3 (%2,5)	
Crohn	0 (%0)	0 (%0)	1 (%20)	0 (%0)	1 (%0,8)	
FMF	2 (%2,9)	1 (%3,6)	1 (%20)	0 (%0)	4 (%3,3)	
İTP	5 (%7,2)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5,6)	6 (%5,0)	
OİHA	0 (%0)	1 (%3,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,8)	
Çölyak	3 (%4,3)	1 (%3,6)	0 (%0)	1 (%5,6)	5 (%4,1)	
Hashimato	14 (%20,3)	5 (%17,9)	0 (%0)	4 (%22,2)	23 (%19,1)	
Ek komorbid hastalık n (%)	29 (%42)	18 (%64,3)	2 (%40)	9 (%50)	58 (%48,3)	0,250
T2DM	10 (%14,5)	7 (%25)	0 (%0)	2 (%11,1)	19 (%15,8)	
Hipertansiyon	14 (%20,3)	7 (%25)	1 (%20)	5 (%27,8)	27 (%22,5)	
KAH /KY	7 (%10,1)	1 (%3,6)	0 (%0)	1 (%5,6)	9 (%7,5)	
KBH	3 (%4,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%2,5)	
Astım/KOAH	2 (%2,9)	3 (%10,7)	0 (%0)	2 (%11,1)	7 (%5,8)	
Tbc/Sarkoidoz	2 (%2,9)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5,6)	3 (%2,5)	
Nörolojik	4 (%5,8)	4 (%14,3)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%6,6)	
Malignite	6 (%8,7)	1 (%3,6)	2 (%40)	1 (%5,6)	10 (%8,3)	

SLE: sistemik lupus eritematosus, ÜK: ülseratif kolit, FMF: Ailevi akdeniz ateşi, İTP: İmmuntrombositopenik purpura, T1DM: tip 1 diyabetes mellitus, OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, T2DM: tip 2 diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, KY: kalp yetersizliği, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBH: kronik böbrek hastalığı, Tbc: tüberküloz

*: PSK ile diğer hastalıklar arasında fark bulunmuştur.

Tüm hastalarda eşlik eden otoimmün hastalık varlığı %40,8 idi. OİH, PBK, PSK ve overlap sendromlu hastalar için sırasıyla %37,7, %46,4, %60 ve %38,9 idi. OİH hastalarında en sık Hashimoto tiroiditi (%20,3) görülürken ardından sırasıyla SLE (%8,7), İTP (%7,2) ve tip 1 diyabetes mellitus (%5,8) hastalığı görüldü. PBK hastalarında ise en sık %17,9 ile Sjögren hastalığı ve Hashimoto tiroiditi görüldü. PSK hastalarında en sık %40 ile ülseratif kolit eşlik etti. Overlap sendromlu hastalarda ise en sık %22,2 ile Hashimoto tiroiditi ve ikinci sırada %11,1 ile Sjögren eşlik ettiği görüldü. Tüm hastalarda eşlik eden komorbid hastalık sayısı %48,3 olup OİH, PBK, PSK ve overlap sendromu için sırasıyla %42, %64,3, %40 ve %50 idi. OİH ile birlikte en sık hipertansiyon (%20,3), ikinci sırada tip 2 diyabetes mellitus (%14,5), üçüncü sırada ise %10,1 ile kardiyak hastalıklar (koroner arter hastalığı veya kalp yetersizliği) görüldü. PBK hastalarında %25 oranında tip 2 diyabetes mellitus ve hipertansiyon görülürken %14,3 oranında nörolojik hastalıklar (serebrovasküler olay, Alzheimer gibi) görüldü. PSK hastalarına %40 oranında malignite eşlik etti. Bu hastaların bir tanesi kolanjiyokarsinom iken diğeri teratomdu. Overlap sendromlu hastalarda ise hipertansiyon (%27,8) birinci sırada yer alırken %11,1 ile tip 2 diyabetes mellitus ikinci sıradaydı.

Hastaların tanı türlerine göre gelişindeki semptomları ve fizik muayeneleri incelendiğinde OİH tanılı hastaların %37,7'si asemptomatik olup diğer tanı türlerine göre görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Bunun dışında sık görülen geliş semptomları sırasıyla %36,2'sinde halsizlik, %26,1'inde dispeptik yakınmalar, %24,6'sında karın ağrısı ve %20,3'ünde sarılık idi. Kaşıntı semptomu PBK hastalarında %46,4, PSK hastalarında %60, overlap sendromlu hastalarda %38,9 görülürken OİH tanılı hastalarda %8,7 oranında görülmüştür ve diğer tanı türlerine göre görülme yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p<0,05$). PBK hastalarında kaşıntıdan sonra sık görülen semptomlar sırasıyla %32,1 ile halsizlik, %21,4 ile karın ağrısı ve dispeptik yakınmalar idi. Overlap sendromlu hastalarda ise sarılık ve kaşıntı %38,9 oranında en sık görülen semptomlar iken bunların ardından sırasıyla halsizlik (%33,3), karın ağrısı ve dispepsi (%22,2) semptomları görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Otoimmün karaciğer hastalıklarının başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları

Başvuru semptom ve bulguları	OİH n (%)	PBK n (%)	PSK n (%)	Overlap n (%)	P
Asemptomatik	26 (%37,7)	5 (%17,9)	0 (%0,0)	3 (%16,7)	0,048*
Karın ağrısı	17 (%24,6)	6 (%21,4)	3 (%60,0)	4 (%22,2)	0,332
Halsizlik	25 (%36,2)	9 (%32,1)	1 (%20,0)	6 (%33,3)	0,889
Ateş	7 (%10,1)	1 (%3,6)	2 (%40,0)	1 (%5,6)	0,071
Dispepsi	18 (%26,1)	6 (%21,4)	2 (%40,0)	4 (%22,2)	0,852
Artralji	6 (%8,7)	2 (%7,1)	0 (%0,0)	1 (%5,6)	0,885
Kaşıntı	6 (%8,7)	13 (%46,4)	3 (%60,0)	7 (%38,9)	0,000*
Sarılık	14 (%20,3)	4 (%14,3)	1 (%20,0)	7 (%38,9)	0,249
Asit	2 (%2,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%5,6)	0,642
Diğer	3 (%4,3)	1 (%3,6)	0 (%0,0)	2 (%11,1)	0,694

* İkili karşılaştırma testinde OİH ile diğer hastalıklar arasında fark saptanmıştır.

4.3. Laboratuvar Özellikleri

Tüm otoimmün karaciğer hastalıkları için ayrı ayrı laboratuvar özellikleri karşılaştırılmış olup tablo 13'de verilmiştir. Ortanca AST değerlerine bakıldığında OİH'de 166,10, PBK'da 54,75, PSK'da 60,20 ve Overlap sendromlu hastalarda 161,65 saptanmıştır ($p<0,05$). İkili karşılaştırma testi sonucunda OİH ile PBK, OİH ile PSK, PBK ile overlap ve PSK ile overlap tanı türlerinin AST değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. ALT değerleri için de benzer şekilde OİH tanı türünün ortanca değeri 242,7, PBK tanı türünün 55,65, PSK tanı türünün 78,5 ve Overlap tanı türünün ortanca değeri ise 179,6 idi ($p<0,05$). OİH ortanca ALP değeri 163, PBK için 349 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). GGT değerlerine bakıldığında ortanca değerleri OİH için 97, PBK için 236,25, overlap sendromu için 226,9 olup OİH ile diğer iki tanı türü arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). İNR değerlerine bakıldığında ortanca değerleri OİH için 1,07, PBK için 0,99 ve PSK için 0,93 olup OİH ile bu iki hastalık arasında ikili karşılaştırma testinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Ayrıca PBK hastalarının hemoglobin değerleri ortalama $12,25 \pm 1,27$ g/dL ve PSK hastalarının ise $14,56 \pm 1,32$ olup iki hastalık arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Diğer laboratuvar özellikleri arasında ise tanı türlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Otoimmün karaciğer hastalıkları laboratuvar özellikleri

Özellik	OİH	PBK	PSK	OVERLAP	P
Biyokimya					
AST (IU/L)*	166,10 (23,20-2209,70)	54,75 (18,70-956,98)	60,20 (31,10-156,90)	161,65 (55,00-1398,30)	0,000^x
ALT (IU/L)*	242,70 (14,00-1420,90)	55,65 (16,80-678,42)	78,5 (41,00-147,40)	179,60 (44,60-1408,93)	0,000^x
Bilirubin (mg/dL)*	0,99 (0,27-20,96)	0,55 (0,27-15,90)	0,89 (0,32-5,59)	1,15 (0,31-24,43)	0,058
İNR*	1,07 (0,78-2,10)	0,99 (0,84-1,89)	0,93 (0,81-1,03)	1,05 (0,78-1,43)	0,029^y
Kreatinin (mg/dL)	0,70 ± 0,19	0,65 ± 0,17	0,85 ± 0,14	0,69 ± 0,23	0,189
Albumin (mg/dL)	4,00 ± 0,66	4,15 ± 0,49	4,62 ± 0,21	4,00 ± 0,61	0,149
İgG (g/L)*	19,60 (3,99-55,50)	16,85 (10,60-38,00)	-	18,30 (11,30-36,00)	0,144
ALP (IU/L)*	163 (41-1293)	349 (84-1937)	316 (154-438)	280,5 (61-641)	0,001^z
GGT (IU/L)*	97 (19-2861,3)	236,25 (32,5-289,9)	220 (65,4-1249)	226,9 (18,3-381,2)	0,000^a
Tam kan sayımı					
Lökosit x10 ³ /mm ³	7,14 ± 3,49	6,54 ± 1,98	7,77 ± 1,43	6,68 ± 1,56	0,705
Hemoglobin (g/dL)	12,77 ± 1,49	12,25 ± 1,57	14,56 ± 1,32	12,75 ± 1,17	0,042^β
MCV (fL)	86,26 ± 7,32	85,41 ± 7,41	83,80 ± 3,17	87,90 ± 9,36	0,635
Platelet x10 ³ /mm ³	216,68 ± 99,09	257,71 ± 80,26	291,60 ± 38,95	262,94 ± 119,91	0,073
Otoantikor					
ANA n (%)	59 (%85,5)	16 (%57,1)	1 (%20,0)	17 (%94,4)	
ASMA n (%)	24 (%34,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%16,6)	
LKM1 n (%)	1 (%1,4)	2 (%7,1)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
AMA n (%)	5 (%7,2)	25 (%89,2)	0 (%0,0)	13 (%72,2)	

Aksi belirtilmedikçe Ortalama ± SS hesaplanmıştır. * işaretli olanlar ortanca (min-max) olarak hesaplanmıştır.

^x OİH-PBK, OİH-PSK, overlap-PBK ve overlap-PSK arasında fark saptanmıştır.

^y OİH ile PBK ve PSK arasında fark saptanmıştır.

^z OİH ile PBK arasında fark saptanmıştır.

^a OİH ile PBK ve overlap sendromu arasında fark saptanmıştır.

^β PBK ile PSK arasında fark saptanmıştır.

OİH tanılı hastalar otoantikor pozitiflikleri incelendiğinde 6'sı (%8,6) antikor negatifti ve bu hastalar klinik özelliklerine göre tiplendirildiğinde hastaların 66 (%95,7)'si Tip 1 OİH, 3 (%4,3)'ü Tip 2 OİH'li idi. ANA pozitifliği %85,5, ASMA pozitifliği %34,7,

LKM-1 pozitifliği %1,4, AMA pozitifliği %7,2 oranında görüldü. Overlap sendromlu hastalarda ise ANA, ASMA ve AMA pozitiflik oranları sırasıyla %94,4, %16,6 ve %72,2 iken LKM1 hiçbir hastada pozitif saptanmadı. PBK hastalarında ASMA pozitifliği saptanmazken, ANA %57,1, LKM1 %7,1, AMA %89,2 pozitifliği.

Hepatit markerlarına bakıldığında OİH tanılı hastaların hiçbirinde HBsAg pozitifliği saptanmazken 13 (%19,7)'ünde Anti-HBcIgG pozitifliği ve üç hastada Anti-HCV pozitifliği saptandı. PBK hastalarında Anti-HCV pozitifliği saptanamazken bir hastada HBsAg pozitifliği ve 10 (%35,7)'unda Anti-HBcIgG pozitifliği saptandı. PSK hastaların hiçbirinde HBsAg ve Anti-HCV pozitifliği saptanmazken sadece birinde (%20) Anti-HBcIgG pozitifliği saptandı. Overlap sendromlu hastaların ise birisinde Anti-HCV pozitifliği saptanırken 3 (%16,7)'ünde Anti-HbcIgG pozitifliği saptandı.

4.4. Sirotik Hastaların Özellikleri

Tanı anında toplam 120 hastanın 33'ü (%27,5) sirotikti, bunların da 27'si (%81,8) kadın 6'sı (%18,1) erkekti. Sirotik hastalarda takiplerde %36,4 ölüm gerçekleşmişken sirotik olmayan grupta %3,4 oranında görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$). Sirotik hastaların tanı koyulma yaşı $54,76 \pm 11,98$ iken sirotik olmayanlarda $39,11 \pm 14,48$ idi ve istatistiksel olarak sirotik hastaların daha ileri yaşta tanı alan hastalar olduğu görüldü ($p<0,05$). Ayrıca tanı koyulma süresi sirotik grupta ortanca 6 (1-72) ay iken sirotik olmayan grupta 4 (1-63) aydı. Sirotik grupta ek komorbid hastalık görülme oranı %63,6 iken sirotik olmayan grupta %42,5 idi. Sirotik hastaların 20 (%60,6)'si tedaviye yanıtızsız iken sirotik olmayan grubun 6 (%6,9)'sı tedaviye yanıtızsızdı. Sirotik hastalarda istatistiksel açıdan tanı koyulma süresi daha uzun, ek komorbid hastalık ve tedaviye yanıtızsızlık daha sık görüldü ($p<0,05$). Cinsiyet, ek otoimmün hastalık varlığı, sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14). Laboratuvar değerlerine bakıldığında sirotik grupta ALT, albümin, lökosit ve platelet değerleri istatistiksel olarak daha düşük, İNR ve MCV değerleri ise daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Diğer parametreler arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Ortanca ALT değeri sirotiklerde 80,7 (14-1191) iken sirotik olmayan grupta 191 (31,4-1420,9) idi ve iki değer arasında 2,36 kat fark vardı. Tanı anında sirotik olanlarla olmayanların karşılaştırma tablosu tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Otoimmün karaciğer hastalıklarında sirotik ve nonsirotik hasta gruplarının özellikleri

Özellik		Sirotik hastalar	Sirotik olmayanlar	P
Hasta sayısı	n (%)	33 (%27,5)	87 (%72,5)	
Yaş	Ort ± SS	54,76 ± 11,98	39,11 ± 14,48	0,000
Cinsiyet	n (%)			
Kadın		27 (%81,8)	66 (%75,9)	0,651
Erkek		6 (%18,2)	21 (%24,1)	
Median tanı süresi (ay)		6 (1-72)	4 (1-63)	0,006
Median takip süresi (ay)	Ort ± SS	56,70 ± 35,68	68,18 ± 40,82	0,158
Laboratuvar				
AST (IU/L)		90,9 (18,7-1572)	123,7 (20,3-2209,7)	0,091
ALT (IU/L)		80,7 (14-1191)	191 (31,4-1420,9)	0,000
İNR		1,09 (0,89-1,45)	1 (0,78-2,1)	0,007
Albümin (mg/dl)		3,94 (2,39-4,77)	4,24 (1,54-5,11)	0,006
Bilirubin (mg/dL)		1,21 (0,4-20,96)	0,88 (0,27-24,43)	0,078
Kreatinin (mg/dL)		0,69 (0,45-1,29)	0,69 (0,2-1,53)	0,519
İgG (g/L)		18,75 (6,99-38)	19,4 (3,99-55,5)	0,499
Hemoglobin (g/dL)*		12,44 ± 2,12	12,82 ± 1,49	0,347
Lökosit x10 ³ /mm ³		4,96 (1,95-11,6)	6,89 (3,65-24,9)	0,000
Platelet x10 ³ /mm ³		115 (52-374)	259 (58-623)	0,000
MCV (fL)*		88,71 ± 8,3	85,26 ± 7,04	0,024
ALP (IU/L)		200 (73-638)	218 (41-1937)	0,367
GGT (IU/L)		124 (22-710,7)	146 (18,3-2961,3)	0,322
Ölüm	n (%)	12 (%36,4)	3 (%3,4)	0,000
Ek komorbid hastalık	n (%)	21 (%63,6)	37 (%42,5)	0,043
Ek otoimmün hastalık	n (%)	9 (%27,3)	40 (%46,3)	0,098
Sigara	n (%)	11 (%33,3)	30 (%34,5)	0,906
Tedavi yanıtları	n (%)			
Tam remisyon		12 (%36,4)	77 (%88,5)	
Parsiyel remisyon		1 (%3)	4 (%4,6)	0,000
Yanıtsız		20 (%60,6)	6 (%6,9)	

Laboratuvar özellikleri kısmında * işaretli olanlar Ort ± SS, geri kalanlar Ortanca (min-max) şeklinde hesaplanmıştır.

4.5. Tedavi Özellikleri

OİH'li hastaların birinci basamak tedavilerine bakıldığında %63,2 hastaya kortikosteroid (prednisolon veya metilprednisolon) ile azatioprin kombinasyon tedavisi, %30,9 hastaya prednisolon veya metilprednisolon, %4,4 hastaya budesonid ve %1,5 hastaya budesonid ile azatioprin kombinasyonu verilmişti. OİH tanılı bir hastaya ise tanıda arada kalınması, ileri evre siroz olması ve verilecek tedaviler açısından kontrendike durum olması nedeni ile standart rejimlerden hiçbiri verilmedi. PBK ve PSK tanılı hastaların hepsine standart UDKA tedavisi uygulanmıştı. Overlap sendromlu hastaların %83,3'ünde CS+AZT+UDKA tedavisi kullanılırken %16,7'sinde UDKA+CS tedavisi kullanılmıştı. Birinci basamak tedaviler ve yanıt karşılaştırması Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Otoimmün karaciğer hastalıkları birinci basamak tedavi ve yanıtları

Hastalık	Tedavi n (%)	Tedavi cevabı			P
		Tam yanıt	İnkomplet yanıt	Yanıtsız	
OİH	CS: 21 (%30,9)	16 (%76,2)	1 (%4,8)	4 (%19,0)	0,097
	CS+ AZT: 43 (%63,2)	36 (%83,7)	2 (%4,7)	5 (%11,6)	
	Budesonid: 3 (%4,4)	-	1 (%33,3)	2 (%66,6)	
	Budesonid + AZT: 1 (%1,5)	1 (%100)	-	-	
Overlap	CS + UDKA: 3 (%16,7)	-	1 (%33,3)	2 (%66,6)	
	CS + AZT + UDKA: 15 (%83,3)	14 (%93,3)	-	1 (%6,6)	
PBK	UDKA: 28 (%100)	18 (%64,3)	-	10 (%35,7)	
PSK	UDKA: 5 (%100)	1 (%20,0)	3 (%60,0)	1 (%20,0)	

CS: prednisolon veya metilprednisolon, AZT: azatioprin, UDKA: ursodeoksikolik asit

OİH tanılı hastalarda tedavi rejimleri karşılaştırıldığında tedavi yanıtları, yan etki gelişimi, hastalık progresyonu, remisyona girdiği ve kaldığı süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15 ve 16). Bununla birlikte tek başına budesonid tedavisi alan üç hastanın hiçbirinde tam remisyona sağlanamadığı görüldü. Ortanca takip süreleri kortikosteroid monoterapisi için 72 ay, kortikosteroid ile azatioprin kombinasyonu 51 aydı, ortalama remisyona girilen süre sırasıyla $9,75 \pm 5,38$ ve $12,98 \pm 11,94$ hafta iken remisyonda kalınan süre ise ortalama sırasıyla $27,06 \pm 26,64$ ve $47,7 \pm 34,44$ aydı.

Tablo 16. Otoimmün hepatitli hastalarda birinci basamak tedavi karşılaştırması

	CS monoterapi n=21	CS + AZT kombinasyon n=43	Budesonid n=3	Budesonid + AZT n=1	P
Takip süresi (ay)	72	51	66	52	0,429
Ortanca (min-max)	(14-120)	(12-139)	(48-92)		
Remisyona girme zamanı (hafta) (Ort ± SS)	9,75 ± 5,38	12,98 ± 11,29	-	6,00	0,460
Remisyonda kalınan süre (ay) (Ort ± SS)	27,06 ± 26,64	47,70 ± 34,44	-	52,00	0,085
Yan etki n (%)	8 (%38,0)	20 (%46,5)	2 (%66,6)	1 (%100)	0,510
Gis kaynaklı	0 (%0)	2 (%4,6)	0 (%0)	0 (%0)	
Diyabetes mellitus	3 (%14,2)	6 (%13,9)	1 (%33,3)	0 (%0)	
Hipertansiyon	2 (%9,5)	2 (%4,6)	0 (%0)	0 (%0)	
Sitopeni	0 (%0)	6 (%13,9)	0 (%0)	0 (%0)	
Cushing	0 (%0)	1 (%2,3)	0 (%0)	0 (%0)	
Osteoporoz	5 (%23,8)	6 (%13,9)	1 (%33,3)	0 (%0)	
Alerjik	0 (%0)	1 (%2,3)	0 (%0)	1 (%100)	
Hastalık seyri n (%)					
Progresyon yok	17 (%80,9)	39 (%90,6)	2 (%66,6)	1 (%100)	0,425
Sirozlu hastada dekompanseasyon gelişimi	1 (%4,7)	2 (%4,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Karaciğere bağlı ölüm	2 (%9,5)	2 (%4,6)	1 (%33,3)	0 (%0,0)	
Karaciğer dışı ölüm	1 (%4,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	

CS: prednizolon veya metilprednizolon, AZT: azatiyoprin

Tedavilere bağlı yan etkiler incelendiğinde kortikosteroid monoterapisi alan 23 hastanın 8'inde yan etki gelişmiş olup 5 (%23,8)'inde osteoporoz, 3 (%14,2)'ünde diyabetes mellitus, 2 (%9,5)'sinde hipertansiyon gelişmiş, kortikosteroid ile AZT kombinasyonu alan 43 hastanın 20'sinde yan etki gelişmiş olup en sık 6 (%13,9) hastada osteoporoz, diyabetes mellitus ve sitopeni gelişmiş. Budesonid alan üç hastanın 2'sinde yan etki gelişmiş olup bunların birinde diyabetes mellitus, diğerinde osteoporoz gelişmiş. Budesonid + AZT alan tek hastada ise alerjik ürtiker gelişmiş olup tedavi bırakılmıştır (Tablo 16).

Tedavi verilen toplam 68 Otoimmün hepatitli hastanın 53 (%77,9)'ünde tam yanıt, 4 (%5,9)'ünde kısmi yanıt alındı ve 11 (%16,1)'inde ise yanıt alınmadı. Parsiyel yanıt ve yanıtız ortak bir grup olarak alınıp tam yanıt veren hastalarla karşılaştırıldığında

verilen tedavilerden bağımsız olarak yanıtız gruptaki hastaların remisyona girenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha ileri yaşta olduğu ve tanı anında siroz varlığının daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Otoimmün hepatitli hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler

		Tam yanıt	Parsiyel yanıt veya yanıtız	P
Hasta sayısı		53 (%77,9)	15 (%22,1)	
Yaş		38,19 ± 16,24	49,93 ± 11,22	0,011
Cinsiyet	Kadın	41 (%77,4)	12 (%22,6)	0,568
	Erkek	12 (%80,0)	3 (%20,0)	
Ek komorbid hastalık		18 (%33,9)	11 (%73,3)	0,015
Ek otoimmün hastalık		19 (%35,8)	7 (%46,6)	0,645
OİH skoru	(Ortanca min-max)	16 (10-21)	14 (11-17)	0,003
Basitleştirilmiş skorlama	(Ortanca min-max)	7 (3-8)	6 (4-7)	0,181
Siroz varlığı				
Sirotik hastalar		8 (%44,4)	10 (%55,6)	0,000
Nonsirotik hastalar		45 (%90,0)	5 (%10,0)	
Biyopsi yapılma yüzdesi		51 (%96,2)	10 (%66,6)	0,015
Ortalama HAI skoru	(Ort ± SS)	9,49 ± 3,54	9,00 ± 4,35	0,720
Biyopsi özellikleri				
Arayüz hepatit varlığı		44 (%83,0)	10 (%66,6)	0,587
Portal plazma hücre infiltrasyonu		31 (%58,4)	8 (%53,3)	0,305
Safra kanal değişiklikleri		15 (%28,3)	2 (%13,3)	0,711
Rozet formasyonu		7 (%13,2)	0 (%0,0)	0,587
Laboratuvar özellikleri				
AST (IU/L)	(Ortanca min-max)	262,40 (30,60-2209,70)	96,30 (23,20-858,00)	0,014
ALT (IU/L)	(Ortanca min-max)	302,40 (24,50-1420,90)	114,40 (14,00-871,00)	0,001
İNR	(Ortanca min-max)	1,07 (0,78-2,10)	1,07 (0,92-1,45)	0,718
Total Bilirubin (mg/dL)	(Ortanca min-max)	1,11 (0,27-20,96)	0,80 (0,45-8,79)	0,296
Kreatinin (mg/dL)	(Ort ± SS)	0,69 ± 0,19	0,75 ± 0,21	0,277
Albümin (mg/dL)	(Ortanca min-max)	4,18 (1,54-5,11)	4,12 (2,57-4,86)	0,677
Lökosit x10 ³ /mm ³	(Ort ± SS)	7,52 ± 3,69	6,06 ± 2,34	0,152
Hemoglobin (g/dL)	(Ort ± SS)	12,75 ± 1,71	12,74 ± 2,16	0,975
Platelet x10 ³ /mm ³	(Ort ± SS)	237,26 ± 89,98	154,16 ± 100,83	0,003
IgG (g/L)	(Ortanca min-max)	2030 (942-5550)	1855 (399-2910)	0,172
OİH tipi				
Tip 1		52 (%80,0)	13 (%20,0)	0,593
Tip 2		1 (%33,3)	2 (%66,7)	
Tanı süresi (ay)	(Ortanca min-max)	3 (1-38)	8 (2-62)	0,023

Şikayet başlangıcından tanı zamanına kadar geçen süre veya asemptomatik hastalarda anormal karaciğer enzim yüksekliği saptandıktan tanı koyulana kadar geçen sürelerle

bakıldığında tam yanıt alınan grupta ortalama 3 ay (1-38), parsiyel yanıt veya yanıtız grupta 8 ay (2-62) idi. Parsiyel yanıt veya yanıtız grupta tam yanıt alınanlara göre ortalama tanı koyulma süresi istatistiksel olarak daha uzun bulundu ve ayrıca ek komorbid hastalık görülme sıklığı daha fazla ve ortalama OİH skoru daha düşük bulundu ($p<0,05$). Tedavi yanıtları laboratuvar değerlerine göre karşılaştırıldığında ise AST ve ALT değerleri tam remisyon olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek, platelet değerleri ise tedavi başarısız grupta anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$), diğer laboratuvar verilerine göre ise anlamlı fark saptanmadı. Tüm bu yanıtı göre karşılaştırma özellikleri tablo 17’de listelenmiştir.

Overlap sendromlu 18 hastaya bakıldığında ise 14 (%77,8)’ünde tam yanıt, 1 (%5,5)’inde parsiyel yanıt alındı, 3 (%16,7)’ünde ise yanıt alınmadı. Parsiyel yanıt ve yanıtız hastalar ortak bir grup olarak ele alındığında tedavilerden bağımsız olarak tam yanıt grubuna göre istatistiksel olarak tanı anı siroz varlığı daha fazla, total bilirubin düzeyleri daha yüksek ve albümin düzeyi daha düşük olarak bulundu ($p<0,05$). Diğer faktörler arasında ise tedavi başarısı açısından anlamlı fark bulunamadı. Overlap sendromlu hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler tablo 18’de belirtilmiştir.

Toplam 28 PBK hastasının hepsine standart tedavi olarak UDKA tedavisi verildi. Paris-II kriterlerine göre değerlendirildiğinde bir yıllık tedavi sonundaki değerler göz önüne alınarak hastaların 10 (%35,7)’u yanıtız, 18 (%64,3)’i remisyonda olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıtı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde remisyona giren grupta tanı anında siroz varlığı %11,1 iken yanıtız grupta %70 idi. Remisyon olan grupta yaş ortalaması $46,28 \pm 11,34$ iken yanıtız grupta $55,10 \pm 11,14$ idi. Tanı anı siroz varlığı ve yaş ile tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$) (Tablo 19). Cinsiyet, ek otoimmün veya komorbid hastalık varlığı, laboratuvar özellikleri, tanı koyulma süresi, HAİ skoru ile tedavi yanıtları arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 18. Overlap sendromlu hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler

		Tam yanıt	İnkomplet yanıt ve yanıtız	P
Hasta sayısı		14 (%77,8)	4 (%22,2)	
Yaş (Ort ± SS)		41,21 ± 16,18	56,50 ± 17,13	0,119
Cinsiyet	Kadın	12 (%85,7)	2 (%14,3)	0,197
	Erkek	2 (%50,0)	2 (%50,0)	
Ek komorbid hastalık		7 (%50,0)	2 (%50,0)	1,000
Ek otoimmün hastalık		5 (%35,7)	2 (%50,0)	0,515
OİH skoru	(Ort ± SS)	12,36 ± 2,06	11,50 ± 3,87	0,554
Basitleştirilmiş skorlama	(Ort ± SS)	5,93 ± 0,91	5,75 ± 1,25	0,754
Siroz varlığı				
Sirotik hastalar		2 (%40,0)	3 (%60,0)	0,044
Nonsirotik hastalar		12 (%92,3)	1 (%7,7)	
Biyopsi yapılma yüzdesi		13 (%92,8)	2 (%50,0)	0,108
Ortalama HAI skoru	(Ort ± SS)	10,22 ± 2,99	7,50 ± 0,70	0,250
Biyopsi özellikleri				
Arayüz hepatit varlığı		11 (%78,6)	2 (%50,0)	0,743
Portal plazma hücre infiltrasyonu		11 (%78,6)	1 (%25,0)	0,371
Safra kanal değişiklikleri		11 (%78,6)	2 (%50,0)	0,743
Rozet formasyonu		2 (%14,3)	0 (%0,0)	0,743
Laboratuvar özellikleri				
AST (IU/L)	(Ortanca min-max)	165,90 (55,00-1398,30)	125,15 (60,30-467,34)	0,574
ALT (IU/L)	(Ortanca min-max)	200,15 (72,10-1408,93)	66,10 (44,60-327,08)	0,079
İNR	(Ort ± SS)	1,08 ± 0,20	1,13 ± 0,09	0,690
Total Bilirubin (mg/dL)	(Ortanca min-max)	0,91 (0,31-14,91)	6,10 (2,20-24,43)	0,035
Kreatinin (mg/dL)	(Ort ± SS)	0,67 ± 0,23	0,77 ± 0,22	0,453
Albümin (mg/dL)	(Ort ± SS)	4,20 ± 0,46	3,33 ± 0,63	0,008
Lökosit x10 ³ /mm ³	(Ort ± SS)	6,71 ± 1,32	6,58 ± 2,50	0,922
Hemoglobin (g/dL)	(Ort ± SS)	12,70 ± 1,27	12,92 ± 0,86	0,754
Platelet x10 ³ /mm ³	(Ort ± SS)	270,28 ± 122,91	237,25 ± 121,99	0,641
IgG (g/L)	(Ort ± SS)	1879,09 ± 559,99	2195,0 ± 955,77	0,435
Tanı süresi (ay)	(Ortanca min-max)	4 (1-56)	7 (4-72)	0,277

Tablo 19. PBK hastalarında tedavi yanıtını etkileyen faktörler

		Remisyon n= 18 (%64,3)	Yanıtsız n= 10 (%35,7)	P
Yaş	Ort ± SS	46,28 ± 11,34	55,1 ± 11,14	0,048
Cinsiyet	n (%)			
Kadın		16 (%66,7)	8 (%33,3)	0,601
Erkek		2 (%50,0)	2 (%50,0)	
Ek komorbid hastalık	n (%)	11 (%61,1)	7 (%70)	0,703
Ek otoimmün hastalık	n (%)	8 (%44,4)	5 (%50)	0,778
Tanı koyma süresi (ay)	ortanca (min-max)	5 (1-63)	6 (4-53)	0,133
Laboratuvar				
AST (IU/L)	ortanca (min-max)	52,55 (20,3-956,98)	59,6 (18,7-169,3)	0,408
ALT (IU/L)	ortanca (min-max)	58,15 (31,4-678,42)	52,6 (16,8-143,9)	0,621
Total bilirubin (mg/dL)	ortanca (min-max)	0,5 (0,27-15,9)	0,96 (0,29-4,95)	0,191
Albümin (mg/dL)	(Ort ± SS)	4,21 ± 0,4	4,04 ± 0,62	0,393
Kreatinin (mg/dL)	(Ort ± SS)	0,61 ± 0,14	0,71 ± 0,21	0,162
ALP (IU/L)	ortanca (min-max)	349 (149-1060)	377,5 (84,05-1937)	0,998
GGT (IU/L)	(Ort ± SS)	284,51 ± 243,09	330,54 ± 209,45	0,619
Lökosit x10 ³ /mm ³	(Ort ± SS)	6,12 ± 1,41	7,29 ± 2,66	0,138
Hemoglobin (g/dL)	(Ort ± SS)	12,61 ± 0,96	11,6 ± 2,21	0,102
Platelet x10 ³ /mm ³	(Ort ± SS)	265,33 ± 65,96	244 ± 103,83	0,511
İNR	ortanca (min-max)	0,99 (0,84-1,89)	0,94 (0,84-1,18)	0,382
ANA pozitifliği	n (%)	9 (%50)	7 (%70)	0,434
Karaciğer biyopsisi	n (%)	13 (%72,2)	8 (%80)	0,649
HAİ skoru	(Ort ± SS)	8,43 ± 4,39	10,33 ± 3,21	0,523
Siroz varlığı	n (%)			
Sirotik hastalar		2 (%22,2)	7 (%77,8)	0,003
Nonsirotik hastalar		16 (%84,2)	3 (%15,8)	

Otoimmün hepatit tanılı birinci basamak tedavi verilen toplam 68 hastanın 42 (%61,7)'sinde tedavinin herhangi bir döneminde tedavi bırakılmıştı. Tedaviye yanıt gruplarına göre ayrılacak olursa yanıtsız 11 hastanın 7 (%63,6)'sinde tedavi bırakılmıştı (6'sı yanıtsızlık ve biri yan etki nedeni ile). İnkomplet yanıtı dört hastanın ise ikisinde (%50) tedaviye tam yanıt alınmadığı için birinci basamak tedavi bırakılmıştı. Tam remisyona giren 53 hastanın ise 33 (%62,2)'ünde birinci basamak

tedavi bırakılmıştı. Bunların 18 (%54,5)'i uzun süreli remisyon, 9 (%27,3)'u hasta uyumsuzluğu ve 6 (%18,2)'sında ise yan etki nedeni ile tedavi bırakılmıştı. Tam remisyona giren 20 (%37,7) hastanın ise uzun dönemde idame tedavisi devam etmekte idi.

Tam remisyona girip tedavi bırakan hastalarda normal değerlere göre AST ve/veya ALT değerlerinde en az üç kat artış relaps, üç kattan az artış olması remisyon kaybı olarak değerlendirildi. Çeşitli nedenlerle tedavi bırakan 33 hastanın 16 (%48,5)'sında relaps görüldü ve bunların da 7 (%43,7)'sinde birden çok kez relaps görüldü. Birinci basamak tedavi bırakıldıktan sonra relaps olan 16 hasta ve remisyon kaybı olan 5 hastaya ikinci basamak tedavi verildi. 7'sinde AZT'ye geçiş veya doz arttırımı uygulandı, 6'sına tekrar kortikosteroid tedavisi verildi. 7'sine kortikosteroid ile AZT kombinasyonu, 1'ine ise mikofenolat mofetil tedavisi uygulandı. Relaps veya remisyon kaybı olan hastaların ikinci basamak tedavi yanıtlarında tedaviye yanıtız hasta yoktu, yalnızca 1 hastada parsiyel yanıt elde edildi. Relaps veya remisyon kaybı olan hastaların ikinci basamak tedavi yanıtları ve tekrar relaps gelişme yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20).

Relaps gelişmesinde rol oynayan faktörler incelendiğinde relaps olan grupta 11 (%73,3)'inin, relaps olmayan grubun 6 (%37,5)'sının karaciğer biyopsisinde portal plazma hücre infiltrasyonu görüldü ve karaciğer biyopsisinde portal plazma hücre infiltrasyonu görülmesi relaps gelişimi ile istatistiksel olarak ilişkili bulundu ($p<0,05$). Hekim önerisi olmadan hasta uyumsuzluğu nedeni ile tedavi bırakan hastaların %77,8'inde relaps gelişirken %22,2'sinde gelişmedi ve istatistiksel olarak relapsla ilişki bulundu (Tablo 21) ($p<0,05$).

Tablo 20. Relaps veya remisyon kaybı olan OİH'li hastalarda ikinci basamak tedavi tablosu

Uygulanan ikinci basamak tedavi n (%)	Tedavi yanıtları			P
	Tam yanıt	Parsiyel yanıt	Tekrar relaps	
AZT geçiş veya doz arttırımı n=7 (%33,3)	7 (%100,0)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	0,370
CS monoterapi n=6 (%28,6)	6 (%100,0)	0 (%0,0)	2 (%33,3)	
CS + AZT kombinasyon n=7 (%33,3)	6 (%85,7)	1 (%14,3)	4 (%57,1)	
MMF n=1 (%4,8)	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	

AZT: Azatioprin, CS: prednisolon veya metilprednisolon, MMF: mikofenolat mofetil

Tablo 21. Otoimmün hepatitli hastalarda relapsı etkileyen faktörler

		Relaps var (n=16)	Relaps yok (n=17)	P
Yaş	Ort ± SS	34,63 ± 15,71	40,59 ± 16,34	0,294
Cinsiyet n (%)	Kadın	13 (%50,0)	13 (%50,0)	0,537
	Erkek	3 (%42,9)	4 (%57,1)	
Ek komorbid hastalık varlığı	n (%)	8 (%50,0)	4 (%23,5)	0,223
Siroz varlığı	n (%)			
Sirotik hastalar		3 (%75,0)	1 (%25,0)	0,335
Nonsirotik hastalar		13 (%44,8)	16 (%55,2)	
Laboratuvar				
AST (IU/L)	ortanca (min-max)	276,75 (47,56-1572,00)	163,20 (55,40-1926,30)	0,488
ALT (IU/L)	ortanca (min-max)	353,55 (103,26-1240,50)	284,00 (47,90-1420,00)	0,423
Total bilirubin (mg/dl)	ortanca (min-max)	1,25 (0,27-20,96)	0,96 (0,44-10,74)	0,995
IgG (g/L)	ortanca (min-max)	1955,00 (977,00-5490,00)	2100,00 (1000,00-4780,00)	0,958
Lökosit x10 ³ /mm ³	Ort ± SS	7,95 ± 5,09	7,34 ± 2,30	0,653
Hemoglobin (g/dl)	Ort ± SS	12,50 ± 1,92	12,34 ± 1,16	0,766
Platelet x10 ³ /mm ³	Ort ± SS	220,75 ± 82,56	263,29 ± 85,71	0,157
INR	Ort ± SS	1,09 ± 0,22	1,06 ± 0,18	0,624
Kreatinin (mg/dl)	Ort ± SS	0,65 ± 0,17	0,70 ± 0,24	0,532
Albumin (mg/dl)	ortanca (min-max)	4,24 (1,54-5,11)	4,10 (2,57-4,88)	0,606
MCV	Ort ± SS	86,65 ± 7,36	83,77 ± 8,11	0,295
Lenfosit x10 ³ /mm ³	Ort ± SS	2,24 ± 1,18	2,22 ± 0,73	0,959
Biyopsi sayısı	n (%)	15 (%93,8)	16 (%94,1)	
Biyopsi özellikleri				
HAİ skoru	ortanca (min-max)	10 (3-14)	8 (6-15)	0,943
Arayüz hepatit varlığı	n (%)	13 (%86,7)	12 (%75,0)	0,654
Portal plazma hücre infiltrasyonu	n (%)	11 (%73,3)	6 (%37,5)	0,045
Safra kanal değişikliği	n (%)	4 (%26,7)	4 (%25,0)	1,000
Rozet formasyonu	n (%)	2 (%13,3)	1 (%6,2)	0,600
Birinci basamak tedavi				
CS monoterapi	n (%)	8 (%53,3)	7 (%46,7)	0,950
CS + AZT	n (%)	8 (%47,1)	9 (%52,9)	
Budesonid + AZT	n (%)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	
Tedavi bırakma nedeni				
Yan etki	n (%)	4 (%66,7)	2 (%33,3)	
Hasta uyumsuzluğu	n (%)	7 (%77,8)	2 (%22,2)	0,044
Uzun süreli remisyon	n (%)	5 (%27,8)	13 (%72,2)	

Otoimmün hepatitli hastalarda birinci basamak tedaviye yanıtız veya parsiyel remisyon olan toplam 15 hastanın 5'ine ikinci basamak tedavi verildi. Bunların birisinde AZT'e geçilirken, üçüne AZT + CS ve birine de MMF tedavisi verildi. AZT + CS kombinasyonu verilen hastaların birinde tedaviye yanıt alınmazken aynı hastada karaciğere bağlı ölüm gerçekleşti. Diğer tüm hastalarda ise verilen tüm ikinci basamak tedavilere tam yanıt alındı.

4.6. Prognostik Özellikler

Tanı anında OİH'lilerin 19 (%27,5)'u, PBK'lıların 9 (%32,1)'u ve overlap sendromlu hastaların 5 (%27,8)'i tanı anında sirotikti. Toplam 33 sirotik hastadan 5 (%15,1)'i takiplerde dekompanse hale geldi (4'ü OİH, birisi PBK tanılı). Tanıda sirozu olmayan 4 hastada (3'ü PBK, 1'i overlap sendromlu) takipte siroz gelişti. Toplam mortalite oranları OİH, PBK, PSK ve overlap sendromlu hastalar için sırasıyla %8,7, %14,3, %20, %22,2'di. OİH'li ve overlap sendromlu birer hasta karaciğer ilişkisiz exitus olmuştu. Hastalıklar arasında tanı anı siroz varlığı, takipte siroz veya dekompensasyon gelişimi veya mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Otoimmün karaciğer hastalıklarında prognoz

	OİH (n=69)	PBK (n=28)	PSK (n=5)	OVERLAP (n=18)	P
Başlangıçta sirozlu vaka n (%)	19 (%27,5)	9 (%32,1)	0 (%0,0)	5 (%27,8)	0,556
Başlangıçta sirozlu hastada dekompensasyon gelişimi n (%)	4 (%5,8)	1 (%3,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,307
Takipte siroz gelişen vaka n(%)	0 (%0,0)	3 (%10,7)	0 (%0,0)	1 (%5,5)	
Mortalite n (%)	6 (%8,7)	4 (%14,3)	1 (%20)	4 (%22,2)	0,310
Sirotik hasta	5 (%83,3)	4 (%100)	0 (%0,0)	3 (%75,0)	
Nonsirotik hasta	1 (%16,7)	0 (%0,0)	1 (%100)	1 (%25,0)	
Karaciğere bağlı ölüm	5 (%83,3)	4 (%100)	1 (%100)	3 (%75,0)	
Karaciğer dışı ölüm	1 (%16,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%25,0)	

PBK hastalarının hastalık seyirlerine bakıldığında tedaviye yanıt veren 18 hastanın hiçbirinde hastalık progresyonu izlenmedi. Yanıt vermeyen hastalara bakıldığında 10 hastanın 2'si (%20) progresyonsuz takip edildi. 3 hastada (%30) tanı anında sirotik olmamasına rağmen ilerleyen dönemde siroz gelişti. Tanı anında sirotik bir hasta (%10) dekompanse hale geldi. 4 hastada (%40) ise karaciğere bağlı ölüm gerçekleşti.

PSK tanılı toplam beş hastanın hepsine standart UDKA tedavisi verilmiş olup hastaların birinde dominant striktür nedeni ile ERCP ile stent uygulaması da yapılmıştı. Beş hastanın dördünde progresyonsuz sağkalım sağlanırken birinde (%20) kolanjiokarsinom gelişmiş ve PSK tanısı koyulduktan 8 yıl sonra kolanjiokarsinoma bağlı ölüm gerçekleşmiştir.

5. TARTIŞMA

Otoimmün karaciğer hastalıkları nadir görülen ancak önemli ölçüde morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen hastalıklardır. Bu hastalıklar için yapılan çok sayıda toplum bazlı çalışma olup ülkemizde ise bu çalışmalar sınırlı kalmıştır. Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2005-2018 yılları arasında takip edilmiş 69 OİH, 28 PBK, 5 PSK ve 18 overlap sendromlu toplam 120 hasta dahil edilmiştir.

Otoimmün karaciğer hastalıklarının prevalans ve insidansları coğrafi bölgelere göre büyük oranda farklılık göstermektedir. Yapılan Avrupa çalışmaları baz alındığında OİH için prevalans 16-17 /100.000 arasında değişmektedir (112). 22 çalışmayı içeren yapılan bir metaanalizde OİH yıllık insidansı 1,37/100.000, prevalansı ise 17,44/100.000 olarak bulunmuştur. Şimdiye kadarki en yüksek prevalanslar Alaska'da 42,9 /100.000 (8) ve Yeni Zelanda'da ise 24,5/100.000 (9) olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda Güney Kore'de 4,82 /100.000 (113), Singapur'da 4 / 100.000 (114) ve Avustralya'da 8 /100.000 (115) olarak düşük prevalanslar da bildirilmiştir. PBK ve PSK için gerçek toplum bazlı çalışma sayısı az olup yapılan 31 çalışmadaki verilerin ele alındığı bir derlemede prevalanslarının sırasıyla 1,91-40,2 /100.000 ve 0-16,2 / 100.000 olup toplumlara göre çok geniş aralıkta seyrettiği ve prevalansların zamanla arttığı belirtilmiştir (73). Ülkemizde bu hastalıklar için yapılan toplum bazlı çalışmalar olmayıp çalışmamızda tüm otoimmün karaciğer hastalıkları için toplam prevalans 7,86/100.000; OİH, PBK ve PSK için sırasıyla her 100.000 toplumda 4,71, 1,72 ve 0,29 olarak saptanmıştır. Bu prevalanslar genel olarak Avrupa ve Amerika çalışmalarına göre daha düşük olmasına rağmen yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarla da örtüşmektedir. Düşük prevalansın nedeni hastalığın coğrafi özellik ve etnik kökene göre geniş dağılım özelliği göstermesi, genetik ve çevresel faktörler ve çalışmanın retrospektif doğası gereği arşiv kayıt sistemindeki kısıtlılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada toplam 1078 sağlık kuruluşunda 2016 yılındaki verilerle OİH ve PBK için 2004'teki , PSK için de 2007'deki veriler karşılaştırılmış prevalanslar sırasıyla OİH, PBK ve PSK için her 100.000 hastada 8,7'den 23,9'a, 11,6'dan 33,6'ya, 0,95'den 1,8'e yükseldiği ve erkek/kadın oranının da sırasıyla

1:6,9'dan 1:4,3'e, 1:7,1 den 1:3,9'a ve 1:1,14'den 1:0,88'e yükseldiği gösterilerek artan prevalans trendi ve erkeklerde görülme oranı saptanmıştır (116). Yine Danimarka'da sadece OİH'li 1994-2012 yıllarını ve 1721 hastayı içeren bir çalışmada yıllık insidans 1,68 / 100.000 bulunup çalışma yılları arasında insidans hızının iki katına çıktığı belirtilmiştir (10). Yeni Zelanda'da yapılan 2008-2016 yıllarını içeren bir çalışmada ise yıllar 2008-2010, 2011-2013 ve 2014-2016 olmak üzere üç zaman dilimine bölünüp insidansları hesaplandığında OİH hastalarında 2008-2010 yılları arasında 1,37 / 100.000 iken 2014-2016 yılları arasında 2,39 / 100.000 ile anlamlı değişiklik saptanırken PBK ve PSK hastaları için zaman içinde anlamlı insidans değişikliği saptanmamıştır (117). Bizim çalışmamızda da 2005-2011 ve 2012-2018 yılları arası iki zaman dilimine ayrılarak insidanslar hesaplandığında diğer çalışmalara benzer şekilde OİH insidansı her 100.000 nüfusta 1,67'den 3,22'e çıkarak ciddi artış göstermiş, PBK ve PSK için ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca bu zaman dilimlerinde erkek/kadın oranına bakıldığında ise OİH 1:7,3'den 1:2,6'a, PBK 1:15'den 1:3'e, overlap sendromlu hastalar da 1:7'den 1:2,3 'e artış göstermiştir ve bu değerler literatürdeki otoimmün karaciğer hastalıklarındaki son yıllardaki erkek görülme oranındaki artışını desteklemektedir.

Literatürde yer edinmiş bilgilere bakıldığında OİH kadın dominant hastalık olarak bilinmesine rağmen yaklaşık %25-30 oranında erkekleri de etkilemektedir, ayrıca hastalığın başlangıç yaşı çocukluk çağı ve orta yaşlarda (özellikle 4. ve 6. dekat) bimodal pik yapmaktadır (11,12,112). PBK ve PSK için literatüre bakıldığında erkek/kadın oranı sırasıyla 1:10 ve 2:1'dir. PBK 40-65 yaş aralığında daha sık görülmekle beraber ortalama görülme yaşı 50, PSK içinse ortalama tanı yaşı 41'dir. (4,118). Bizim çalışmamızda da OİH ve PBK kadın dominant olup OİH erkeklerde görülme oranı %21,7, erkek/kadın oranı 1:3,6 ve hastalığın başlangıç yaş ortalaması $40,97 \pm 15,93$ 'dir. Overlap sendromunda da benzer şekilde (tüm overlap sendromlu hastaların OİH komponenti mevcuttu) erkek/kadın oranı 1:3,5 ve tanı anı yaş ortalaması $44,61 \pm 17,17$ idi. PBK hastalarında erkek/kadın oranı 1:6 ve tanı anı yaş ortalaması $49,43 \pm 11,87$ olarak saptanmıştır. PSK'da ise bu sayılar 4:1 ve $39,2 \pm 14,85$ olarak saptanmıştır. Bu değerler literatürle benzerlik göstermekte olup PSK'da diğer hastalıklara göre erkeklerde görülme oranı daha yüksek bulunmuş ve yaşlar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Otoimmün hepatitlilerin yaklaşık 2/3'ü en sık tanı anında belirgin semptom olmadan veya nonspesifik semptomlarla anormal karaciğer enzim yüksekliğiyle başvururken yaklaşık %25-30'u akut başlangıçla başvururlar (6,26,119). Hastaların çoğu tanı anında en sık halsizlik, yorgunluk ve artralji olmak üzere nonspesifik klinik semptomlarla başvururlar ve tanı anında %12-35 asemptomatiktir (7,112). Hastaların ortalama 1/3'ünde ise çoktan siroz gelişmiştir (6,120). Yapılan bazı toplum bazlı çalışmalarda tanı anında siroz varlığı Orta Asya'da İran'da (121) %41,3 ve Suudi Arabistan'da %45,5 (122) oranında yüksek görülürken Doğu Asya'da Japonya'da (123, 124) %6,4-12,8 ve Güney Kore'de (125) %5,4-12,8 arası görülmüştür. Amerika'da yapılan bir çalışmada Afrikan-Amerikalılarda ve Pakistan'da 2017-2019 yılları arasında tek merkezli prospektif kohort çalışmada tanı anı siroz varlığı sırasıyla %85 ve %83,9 ile yüksek değerler de bildirilmiştir (126,127). Bizim çalışmamızda OİH tanılı hastaların %24,6'sı akut hepatitle, %47,8 kronik hepatit ile, %23,2 karaciğer sirozu ile %4,3'ü de kronik siroz zemininde akut hepatitle başvurmuş olup tanı anı hastaların %37,7 si asemptomatik ve görülen en sık semptom %36,2 ile halsizlik-yorgunluktan ve bu bulgular literatürle benzeşmekteydi.

PBK hastalarının büyük çoğunluğu literatürdeki bilgilere göre yaklaşık %40-60'ı tanı anında asemptomatik ve henüz büyük çoğunluğunda (yaklaşık %90) fibrozis gelişmemiştir (49). Ancak Hollanda'da yapılan bir çalışmada tanı anında toplam %25 ve İzlanda'da yapılan bir çalışmada da %28 evre 3-4 fibrozis saptanmıştır (128,129). Bizim çalışmamızda da PBK hastalarının büyük bir çoğunluğu (%64,3'ü) anormal karaciğer enzim yüksekliği ile başvururken hastaların %32,1'i tanı anında ileri evre sirotik olup bu bulgular literatürle benzerdi. PBK hastaları tanı anında asemptomatik olabileceği gibi en sık %20-70 oranında kolestaza bağlı kaşıntı ve nonspesifik yorgunluk gibi semptomlarla karşımıza çıkar (130). Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 496 PBK hastasının %28,4'ünde orta-ağır kaşıntı ve %42,3'ünde halsizlik en sık semptomlardı (131). Bizim çalışmamızda da hastalarda görülen en sık semptomlar %46,4 ile kaşıntı ve %32,1 ile halsizlikti. Kaşıntı semptomu PBK ve PSK hastalarında OİH'e göre istatistiksel olarak daha fazla görülmesi bu hastalıkların kolestatik karaciğer hastalığı yapması nedeni ile beklenen bir bulguydu ancak PBK hastalarının tanı anı asemptomatik görülme oranı hem literatüre göre daha düşük hem de OİH'e göre istatistiksel olarak daha az görüldü. Bunun nedeni çalışmanın

retrospektif doğası gereği olabileceği gibi kliniğimizde rutinde transaminazların kolestaz enzimlerine göre daha sık istenmesi sebebi ile asemptomatik PBK ve PSK hastalarında OİH'e göre daha az farkındalık olması ve daha geç tanı alması olabilir.

Otoimmün karaciğer hastalıklarında ekstrahepatik otoimmün hastalık birlikteliği hakkında çok sayıda çalışma bulunup farklı sonuçlar elde edilmiştir. İtalya'da yapılan 608 OİKH'lı hastalar incelendiğinde OİH'lilerin %29,9, PBK'lilerin %42,3'ünde ekstrahepatik otoimmün hastalık birlikteliği görülmüştür (132). Literatürdeki bilgilere bakıldığında OİH'lilerde ekstrahepatik otoimmün hastalık varlığı %20-50 oranında değişirken tiroid hastalıkları %8-23, tip1 diyabetes mellitus %1-10, psöriasiz %3, romatoid artrit ve mikst konnektif bağ doku hastalığı %2-4, çölyak %1-6 oranında değişmektedir (133). Güncel bir derlemede 306 OİH'li hastanın %41,83'ünde ek otoimmün hastalık birlikteliği görülürken en sık %16,01'inde tiroid hastalığı, %8,82'sinde Sjögren sendromu görüldü (134). PBK hastalarında %60-73 civarında ekstrahepatik otoimmün hastalık görülürken en sık Sjögren %3,5-73, tiroid hastalığı %5,6-23,6 arası görülmektedir (61,135). 361 PBK'lı hastanın incelendiği bir çalışmada %61,2 ekstrahepatik otoimmün hastalık görülmüştür ve en sık %56,1 ile Sjögren, %20,4 Hashimoto tiroiditi, %9,9 romatoid artrit, %3,6 SLE görülmüştür (136). Bizim çalışmamızda da ekstrahepatik otoimmün hastalık varlığı sırasıyla OİH için %37,7 ve PBK için %46,4 bulunmuştur, ayrıca overlap sendromu olanlarda da %38,9 oranında görülmüş olup görülme sıklığı açısından istatistiksel bir fark yoktu. OİH'lilerde en sık %20,3 ile Hashimoto tiroiditi, %8,7 SLE, %7,2 İTP, %5,8 T1DM görülmüş olup daha nadir olarak %4,3 çölyak, %2,9 Sjögren ve FMF, %1,4 ülseratif kolit, primer hipoparatiroidi ve Behçet hastalığı görüldü. PBK'lilerde en sık %17,9 ile Sjögren sendromu ve Hashimoto tiroiditi görüldü. Overlap sendromunda da benzer şekilde en sık %22,2 ile Hashimoto tiroiditi, %11,1 ile Sjögren sendromu görüldü. PSK hastalarında bilindiği üzere İBH ile birliktelik (özellikle ülseratif kolit) sık olup %66-70 oranında görülmektedir (72,137,138). Bizim çalışmamızda da PSK hastaların %40'ında ülseratif kolit ve %20'sinde Crohn hastalığı olmak üzere %60'ında İBH görülmüştür.

Otoimmün karaciğer hastalıklarının laboratuvar özelliklerini inceleyen literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların ortak bulgusu beklenildiği üzere transaminazların OİH'de daha çok artarken ALP ve GGT gibi kolestaz enzimlerinin

PBK ve PSK'de daha yüksek olmasıdır. 39 otoimmün karaciğer hastasının histolojik olarak incelendiği bir çalışmada laboratuvar özelliklerine bakıldığında PBK'da ortanca ALT, GGT, ALP değerleri sırasıyla 95,6 U/L, 226,25 U/L, 511,6 U/L iken OİH'de sırasıyla 226 U/L, 70,2 U/L, 133,2 U/L, overlap sendromlu hastalarda ise 188 U/L, 278,2 U/L ve 424,5 U/L idi (139). Kore'de yapılan 158 hastalık retrospektif incelemede overlap sendromlu hastaların median laboratuvar değerleri OİH ve PBK hastaları ile karşılaştırılmış overlap sendromlularda AST ve ALT değerleri PBK'ye göre istatistiksel daha yüksek, ALP ve GGT değerleri OİH'e göre daha yüksek, İNR değeri ise OİH'e göre daha düşük bulunmuştur (140). İtalya'da çok merkezli otoimmün karaciğer hastalıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada OİH'de median AST değeri normalin üst sınırından 8,5 kat, ALT değeri ise 11,6 kat artmış iken ALP ve GGT değerleri PBK için 1,7 ve 3,8 kat, PSK içinse 1,5 ve 4,3 kat artmıştı ve PBK ve PSK'da ALP ve GGT değerleri ciddi derecede anlamlı şekilde artarken OİH'de de transaminazlar yüksek bulunmuş, ayrıca OİH'de İgG ve total bilirubin değerleri daha yüksek saptanırken platelet değeri de daha düşük saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızda da transaminazlar OİH ve overlap sendromlu hastalarda PBK ve PSK'ye göre daha yüksek bulunurken ALP ve GGT değerleri PBK ve PSK hastalarında daha yüksek saptanmıştır. İtalya'daki çalışmanın aksine bizim çalışmamızda total bilirubin, İgG ve platelet değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni hastaların başlangıç klinik başvuruları ile alakalı farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda OİH'de İNR değeri PBK ve PSK'ya göre daha yüksek, PSK'da hemoglobin değeri PBK'ya göre daha yüksek bulunmuştur. Özellikle PSK tanı grubunda bizim çalışmamızda az sayıda hasta grubu olduğundan bu verileri destekleyecek daha yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Otoimmün hepatitli hastalarda otoantikör pozitifliği ve klinik özelliklere bakıldığında hastaların %95,7'i Tip1 OİH idi. ANA pozitiflik oranı %85,5, ASMA pozitiflik oranı ise %34,7'di. Literatürdeki önceki bilgilere bakıldığında yetişkin yaş popülasyonundaki hastaların %80'inden fazlasını tip 1 OİH'li hastalar oluşturmaktadır (112,142,143). Czaja'nın yaptığı bir çalışmada ANA pozitifliği %80 iken ASMA pozitifliği %63 oranında saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızdaki ASMA pozitiflik yüzdesi daha düşük bulunmuştur. OİH'lilerde AMA %20'ye kadar pozitif bulunabilir (142). Japonya'da yapılan bir çalışmada OİH'li 41 hastada AMA pozitiflik oranı

%30,4'tü (145). Bizim çalışmamızda ise OİH tanılı hastalarda AMA pozitiflik oranı %7,2 olarak saptandı.

Şimdiye kadar sirotik ve nonsirotik otoimmün karaciğer hastalıklarının karşılaştırıldığı çalışmalar daha çok OİH tanılı hastalar üzerinde yapılmıştır. Japonya'da 43 sirotik ve 207 nonsirotik Tip 1 OİH'li hasta karşılaştırılmış, sirotik olanların ortalama yaşı 60, nonsirotik grubun ise 53,4 ile sirotik olan grup istatistiksel olarak daha yaşlı bulunurken aynı zamanda sirotik grubun albümin, AST, ALT ve platelet değerleri daha düşük, İgG değerleri daha yüksek bulunmuştur (146), Arjantin'de yapılan yine Tip1 OİH'li hastalarda sirotik grubun yaş ortalaması daha yüksek iken AST, ALT, albümin, total bilirubin değerleri daha düşük bulunmuştur (147). Amerika'da yapılan tip1 OİH'li hastaların alındığı bir çalışmada ise yine AST değeri sirotik grupta daha düşükken diğer çalışmadan farklı olarak bilirubin ve yaş ortalaması açısından fark bulunmamıştır, ayrıca sirotik olmanın tedavi yanıtını ve yaşam beklentisini etkilemediği öne sürülmüştür (148). Tip ayrımı yapılmadan OİH'li hastaların alındığı iki çalışmada ise; her iki çalışmada da ileri yaş bir faktör olarak bulunmazken sirotik grupta platelet değerleri daha düşük bulunmuş ve bu çalışmalardan Çin'de yapılan çalışmada ek olarak lökosit, AST, ALT ve GGT değerleri de daha düşük bulunmuş, ayrıca immunsupresif tedavi alan sirotik ve nonsirotik hastalar arasında tedavi yanıtları, relaps oranı ve hastalık progresyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamış, Feld ve ark. yaptığı çalışmada ise sirotik grupta tüm ölümler daha sık, hastalık progresyonu, 5 ve 10 yıllık sağkalımlar daha kötü bulunmuştur (43,149). Görüldüğü üzere tüm bu çalışmaların ortak bulguları olmakla birlikte farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak tüm otoimmün karaciğer hastalığına sahip hastalar karşılaştırılmıştır ve sirotik grubun yaş ortalaması daha yüksek, ALT, albümin, platelet ve lökosit değerleri daha düşük, İNR ve MCV değerleri daha yüksek bulunurken tüm ölümler daha çok ve tedavi yanıtları daha kötü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda OİH dışı sirotik hastaların da çalışmaya dahil edilmesi ve tanı anında hastalarının çoğunun ileri evre ve dekompanse siroz kliniğinde olması nedeni ile sirotik hastalardaki remisyon oranları diğer çalışmalara göre daha düşük görülmüş olabilir.

Çalışmamızda overlap sendromlu hastaların hepsinde OİH komponenti olduğu hesaba katılırsa OİH tanısına sahip toplam 87 hastanın 18 (%20'7)'i overlap sendromlu

hastalardı. Bu hastaların 16 (%18,3)'sında OİH-PBK birlikteliği varken 2 (%2,2)'sinde OİH-PSK birlikteliği vardı. Literatürde yapılan çalışmalara göre OİH'de overlap birlikteliği çalışmamıza benzer şekilde %12,6-20 arasında değişmektedir (150,151).

Çalışmamızda otoimmün hepatitli 69 hastanın 68'ine tanı sonrası immunsupresif tedavi verilmiş olup sadece bir hasta tanı sonrası tedavisiz izlenmiştir. Tedavi rejimlerden en sık %63,2 AZT + kortikosteroid kombinasyonu tercih edilirken kortikosteroid monoterapisi %30,9 hastaya verilmişti. Overlap sendromlularda da UDKA tedavisine ek olarak benzer şekilde %83,3 ile AZT + kortikosteroid kombinasyon tedavisi baskın olarak tercih edilen rejimdi. Tedavilerin incelendiği daha önceki çalışmalarda da benzer olarak kombinasyon tedavisi monoterapiye oranla daha çok tercih edilen rejimdi (152-155). Çalışmamızda toplam %77,9 hasta $12,1 \pm 10,19$ haftada remisyona girerken bu süreler kortikosteroid monoterapisinde $9,75 \pm 5,38$ hafta, kombinasyon tedavisinde ise $12,98 \pm 11,29$ hafta ile daha uzundu. Tedavi stratejileri arasında yanıt, yan etki oranları ve hastalık progresyonu açısından ise anlamlı fark yoktu. Bazı çalışmalarda daha yüksek tam remisyon oranları bildirilse de çalışmamıza benzer remisyon oranları olan çalışmalar da mevcuttur. Genel olarak remisyona girme süreleri de benzerdir. Kore çalışmasında hastaların %83,7'sinde ortalama 3.5 ayda remisyon sağlandığı görülmüştür. Yine İngiltere ve Almanya'da yapılan çalışmalarda ortalama 3 ayda sırasıyla %93 ve %91,2 yüksek remisyon oranları saptanmıştır (36,156). Türkiye'de 66 hasta ile yapılan bir çalışmada ise toplam %83 remisyon steroid monoterapisi için ortalama 19,6 haftada sağlanırken kombinasyon tedavisi ile çalışmamızın aksine 14,1 hafta ile bu sürenin kısaldığı belirtilmiştir (152). Tayland'da 239 hasta ile yapılan bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde %72,1 tam remisyon monoterapi için ortalama 92 günde sağlanırken kombinasyon tedavisinde 336 gün ile bu süre daha uzundu ve tedavi stratejileri arasında yanıt açısından anlamlı fark bulunmamıştı (153).

Tedavi stratejileri ayırt edilmeksizin yanıtlar karşılaştırıldığında ise çalışmamızda tedavi başarısız grubun istatistiksel olarak daha ileri yaşta, ek komorbid hastalık daha sık, OİH skorunun ve biyopsi yapılma oranlarının daha düşük ve tanı anı siroz varlığının daha yüksek olduğu görüldü. Laboratuvar değerlerine bakıldığında ise yanıtız grubun AST, ALT ve platelet değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Bu

laboratuvar bulguları sirotik hastaların bulgularıyla örtüşmekteydi ve yanıtız gruptaki sirotik hastaların fazla olmasına bağlandı. Daha önce bahsedilen Türkiye çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde yanıtız grupta AST yaklaşık 2 kat, ALT yaklaşık 5 kat daha düşüktü, OİH skoru tam yanıt grubunda ortalama 16.7 iken yanıtız grupta 10.6 idi ve karaciğer biyopsisi yapılma oranı tam yanıt grubunda %93 iken yanıtız grupta %66,6 idi ancak istatistiksel olarak fark belirtilmemiştir (152). Tayland çalışmasında ise yanıtız hasta bulunmayıp tam yanıtla inkomplet yanıtlı hastalar karşılaştırıldığında inkomplet yanıt grubunda platelet, İNR, albümin değerleri daha düşük ALP değerleri daha yüksekti ve eşlik eden hastalık olmaması tam remisyona için anlamlı iken hipertansiyon inkomplet yanıt için bir kriterdi (153). Bizim çalışmamızda ise eşlik eden hastalıkla tedavi yanıtı açısından bir fark gösterilemedi. Moratori ve arkadaşlarının yaptığı 282 hastalık bir çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi inkomplet ve yanıtız hastalar ortak bir grup olarak alınmış ve tam yanıt veren hastalarla karşılaştırılmış, tanı anı siroz varlığının daha yüksek ve AST, ALT değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmişti, fakat çalışmamızdan farklı olarak bu hastalar daha genç yaşta idi (157). Bunun nedeni bizim çalışmamızdaki sirotik hasta popülasyonunun daha ileri yaşta olması olabilir. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların şikayet başlangıcı ile veya asemptomatik hastalarda da anormal transaminaz yüksekliği saptandıktan sonra tanı koyulmasına kadar geçen süre tanı koyulma süresi olarak hesaplanmış ve tanı koyulma süresi geciktikçe tedavi yanıtının azaldığı ortaya çıkmıştır. Bu nedenle hastalık hakkında farkındalığın daha da artması erken tanıya gitme yöntemlerinin bulunması sağlanmalıdır.

Otoimmün hepatitlilerde tedavi başarıları yüksek olmasına rağmen relaps oranları yüksek ve halen önemli bir sorundur. Bizim çalışmamızda tam remisyona sağlanan hastaların %62,2'sinde tedavi bırakılmış olup relaps oranı %48,5'dur. Literatürde yer alan bilgilere göre hastaların yaklaşık %50'sinde ilk 6 ay içinde relaps görülür (36). Farklı çalışmalarda bu oranlar değişkenlik göstermektedir. Bir Çin çalışmasında %47,2 (149), Kore çalışmasında %54,2 (155) ve Hollanda çalışmasında %47 relaps oranı saptanırken (111) Czaja ve ark. bir çalışmasında %79,4 ile daha yüksek (154) ve bir Japon çalışmasında %29,9 ile daha düşük relaps oranları da bildirilmiştir (158). Relaps oranlarının yüksek olması nedeni ile relapsla ilişkili faktörlerin tespit edilmesi

bu hastalık için önem teşkil etmektedir. Bu konuda çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çin’de yapılan 96 hastanın dahil edildiği çalışmada tedavi bırakılan 36 hastanın 17’sinde (%47,2) relaps gelişmiş ve başlangıçtaki İgG düzeyi relapsta daha yüksek bulunurken, yaş, diğer laboratuvar bulguları ve tedavi rejimleri açısından fark saptanmamıştır (149). Yine Czaja ve ark. yapmış olduğu 107 tip 1 OİH’li hastada gama-globulin yüksekliği relapsla ilişkili bulunmuştur (154). Yale üniversitesinde yapılan bir çalışmada yüksek AST ve ALT değerleri ve psikolojik stres hastalık relapsıyla ilgisi olduğu öne sürülmüştür (159). 86 hastanın dahil edildiği bir Kore çalışmasında ise İgG dahil hiçbir laboratuvar değerinde relaps olanlarla kalıcı remisyon sağlanan grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (155). Bizim çalışmamızda da Kore çalışmasına benzer şekilde tanı anındaki laboratuvar değerleriyle relaps arasında bir ilişki bulunamamıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların bazılarında genç yaş relapsla ilişkili bulunurken (111,158,160), bazılarında ilişkisi bulunamamıştır (149,155,161,162). Bizim çalışmamızda yaş, relapsla ilişkili bir faktör değildi. Daha önce yukarıda bahsedilen Hollanda çalışmasında kortikosteroid ve azatiyoprin kombinasyonunun relapsla ilişkili bir faktör olduğu öne sürülmüştür (111) ancak başka çalışmalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi tedavi rejiminin bir etkisi olmadığı sonucu da ortaya çıkmıştır (149,155). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak tedavi bırakılma nedeni ile relaps ilişkisi de incelenmiş olup hasta uyumsuzluğu ile tedavi bırakanlarda relapsın daha sık olduğu gözlenmiştir ve bu nedenle hasta eğitim ve farkındalığının artırılmasına yönelik çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızın önemli bir bulgusu da tanı anında karaciğer biyopsisinde portal plazma hücre infiltrasyonu görülmesinin relapsla istatistiksel olarak ilişkisinin bulunmasıdır. Relaps olan grupta %73,3 portal plazma hücre infiltrasyonu görülürken bu sayı kalıcı remisyon grubunda %37,5 idi. Relapsla histolojik özelliklerin ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma olup 2002 yılında yapılan bir çalışmada portal plazma hücre infiltrasyonu çalışmamıza benzer şekilde relapsla ilişkili bulunmuş ancak sensitivitesi düşük bulunmuştur (163). Yine bir başka çalışmada portal plazma hücre skorunun ≥ 3 olması %90 dan fazla relaps gelişme riskiyle ilişkisi bulunmuştur (164). Bu çalışmalar ve bizim çalışmamıza dayanarak portal plazma hücre infiltrasyonu varlığı remisyon sağlansa bile hastalığın nüks olabileceğine dair önemli bir gösterge

olabilir ve bu hastalarda tedavi rejiminde remisyon sağlansa bile ömür boyu idame tedavi seçeneği gündeme gelebilir. Bu nedenle bu konunun daha geniş kapsamlı ve daha çok sayıda çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Primer biliyer kolanjitli hastalarda standart UDKA tedavisine yanıtı etkileyen faktörlerin anlaşılması ve yüksek riskli hastalar için öngördürücü belirteçlerin belirlenmesi alternatif tedavilerin gündeme gelmesi açısından önem teşkil etmektedir. Literatürde tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin araştırılması popüler hale gelmiştir. 53 hastalık İspanya çalışmasında ANA pozitifliği, overlap sendromlu olma ve tanı anında siroz olmaması ALP'de daha belirgin düşüş sağladığı ortaya konulmuştur (165). Çin'de yapılan bir çalışmada ise başlangıç aminotransferaz ve bilirubin yüksekliği bir yıl sonundaki biyokimyasal yanıtı etkilediği öne sürülmüştür (166). 153 hastalık başka bir çalışmada da tanı anında yüksek ALP ve kolesterol düzeyleri tedaviye kötü yanıtla ilişkili bulunmuştur (167). Hırvatistan çalışmasında ise tedavi yanıtları karşılaştırıldığında tanı anı laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmadığı, sadece ilerlemiş fibrozis evresi yanıtı etkileyen faktör olarak öne sürülmüştür (168). Bir başka çalışmada da ilerlemiş fibrozisin biyokimyasal yanıtla ilişkisi olmamasına rağmen kötü sağkalımla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (169). Bizim çalışmamızda da bir yıl sonunda Paris-II kriterlerine göre yanıtlar karşılaştırıldığında toplam remisyon oranı %64,3 olup tanı anında siroz varlığı olanlarda diğer çalışmaları destekler şekilde yanıtlar daha kötüydü. Laboratuvar bulguları veya ANA pozitifliği açısından yukarıda bahsedilen bazı çalışmaların aksine herhangi bir fark bulunamadı. Diğer çalışmaların aksine çalışmamızda yaş da tedavi yanıtını etkileyen faktör olarak bulundu. Bunun nedeni çalışma kohortumuzdaki sirotik hasta popülasyonunu daha ileri yaş hasta grubunun oluşturması olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda görüldüğü üzere Otoimmün Karaciğer Hastalıkları nadir görülen, ancak prevalansı gittikçe artmakta olan, önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen hastalıklardır. Bu hastalıkların tanısal biyobelirteçleri, tedavi yanıtlarını ve hastalık seyrini etkileyen faktörler halen net olarak ortaya konulamamıştır ve bu hastalıklarla ilgili gelecekte yapılacak çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Biz bu çalışmanın, bu hastalıkların epidemiyolojik, klinik ve tedavi özelliklerini ortaya koymak adına literatüre ve özellikle ülkemiz veri tabanına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Hasta popülasyonunun az olması ve çalışmanın

retrospektif doğasından ötürü kısıtlılıklar bulunmaktadır. Daha çok hasta popölasyonunu içeren çok merkezli çalışmalarla ölke literatürüne önemli katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

1. Bölgemizdeki otoimmün karaciğer hastalıklarının genel prevalansı 7,86/100.000'di, hastalıklar için sırasıyla her 100.000'de OİH için 4,71, PBK için 1,72, PSK için 0,29 ve overlap sendromu için 1,12 idi. Yedi yıllık iki zaman dilimine bölüldüğünde OİH insidansı 100.000 popülasyonda 1,67'den 3,22'ye artış göstermişti.
2. Çalışmaya alınan 120 hastanın 93 (%77,5)'ü kadındı ve tüm hastalıklar için erkek/kadın oranı 1:6.28 den 1:2.45'e artmıştı. Bu oran OİH için 1:7,3'den 1:2,6'ya, PBK için 1:15 den 1:3'e, overlap sendromlu hastalar için 1:7'den 1:2,3'e artış göstermiştir. PSK, tek erkek dominant hastalık olup erkek/kadın oranı 4:1 ile istatistiksel olarak diğer hastalıklara göre anlamlı idi ($p<0,05$).
3. OİH tanı anında diğer hastalıklara göre %37,7 ile daha asemptomatik ve %8,7 ile daha az kaşıntı semptomu ile başvurmuştu ($p<0,05$).
4. Tanı anında istatistiksel olarak AST ve ALT değerleri OİH ve overlap sendromlu hastalarda PBK ve PSK'ye göre daha yüksek, ALP değeri PBK'da OİH'e göre daha yüksek, GGT değeri overlap ve PBK'li hastalarda OİH'e göre daha yüksek, İNR değerleri OİH'de PBK ve PSK'lı hastalara göre daha yüksek ve hemoglobin değeri PSK'da PBK'ya göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
5. Ekstrahepatik otoimmün hastalık birlikteliği sırasıyla OİH'de %37,7 olup en sık %20,3 ile Hashimato tiroiditi, PBK için %46,4 olup en sık %17,9 ile Sjögren sendromu ve Hashimato tiroiditi, PSK için %60 olup en sık %40 ile Ülseratif kolit ve overlap sendromlu hastalarda %38,9 olup en sık %22,2 Hashimato tiroiditi görüldü.
6. OİH ile birlikte en sık hipertansiyon %20,3, PBK hastalarında %25 oranında tip 2 diyabetes mellitus ve hipertansiyon görülürken, PSK hastalarına %40 oranında malignite eşlik etti. Bu hastaların bir tanesi kolanjiyokarsinom iken diğeri teratomdu. Overlap sendromlu hastalarda ise hipertansiyon %27,8 birinci sıradaydı.

7. Tanı anında tüm hastaların %27,5'u sirotik olup yaş ortalaması $54,76 \pm 11,98$ 'di ve sirotik hastalar istatistiksel olarak daha ileri yaşta idi. Ayrıca sirotik hastaların istatistiksel olarak tanı süresi daha uzun, ek komorbid hastalığı daha sık, ALT, albümin, lökosit ve platelet değerleri daha düşük, İNR ve MCV değerleri daha yüksek ve tedavi yanıtları daha kötü olarak saptandı ($p < 0,05$).
8. OİH'li hastalar otoantikör pozitifliği ve klinik özelliklerine göre incelendiğinde hastaların %95,7 (n=66) Tip 1 OİH'di. Hastaların ortalama OİH skorlaması $15,25 \pm 2,54$ ve basitleştirilmiş skorlaması $6,49 \pm 1,04$ 'tü.
9. OİH'lilerde en sık tercih edilen tedavi rejimi %63,2 ile prednisolon + azatiyopürin kombinasyonu idi. Overlap sendromlularda da benzer şekilde UDKA tedavisine ek olarak en sık %83,3 ile prednisolon + azatiyoprin kombinasyonu verilmişti. Tedaviler arasında remisyon oranı, yan etki, remisyon süresi ve prognoz açısından fark saptanmadı.
10. OİH'lilerde genel olarak tedaviye yanıt iyi olup tam remisyon oranı %77,9'du. Tedaviden bağımsız yanıt durumuna bakıldığında tedavi başarısız grupta tanı süresi istatistiksel olarak daha uzun, platelet değerleri daha düşük, tam remisyon sağlanan grupta ise AST ve ALT değerleri ve OİH skoru daha yüksek olarak bulundu ($p < 0,05$).
11. OİH'lilerde tedavi bırakıldıktan sonra relaps oranı %48,5 olup bunların da %43,7'sinde çok sayıda relaps gelişti. Karaciğer biyopsisinde portal plazma hücre infiltrasyonu görülmesi ve hasta uyumsuzluğu nedeni ile tedavi bırakılması OİH'de relapsla ilişkili bulundu ($p < 0,05$).
12. PBK'de UDKA tedavisine bir yılın sonunda yanıt oranı %64,3 olup tanı anında siroz varlığı ve ileri yaş yanıtı ile ilişkili bulundu ($p < 0,05$).
13. Otoimmün karaciğer hastalıkları ile ilgili bilinmezlikler halen çok olup özellikle ülkemizde yeterli sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların ülkemiz veri tabanına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu hastalıkların olası risk faktörleri, tedavi yanıtlarını ve relapsı etkileyen faktörleri ortaya koymak için daha çok hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *Eur J Intern Med.* 2019;59:1-7.
2. Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases. *J Hepatol.* 2015;62(1):208-18.
3. Bogdanos DP, Gershwin ME. What is new in primary biliary cirrhosis? *Dig Dis.* 2012;30(1):20-31.
4. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol.* 2016;8(28):1157-68.
5. Yasa MH. Otoimmün hepatit. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics.* 2010;3(3):40-8.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.
7. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62(1):100-11.
8. 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(9):2402-7.
9. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(10):1681-6.
10. 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(3):612-7.
11. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:98-107.
12. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat.* 2011;e390916.
13. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(2):117-24.
14. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Buschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet.* 1987;1(8528):292-4.

15. Wong G, Heneghan M. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases* (Basel, Switzerland). 2015;33(2):25-35.
16. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;60(12):1611-29.
17. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1389-95.
18. Frenzel C, Herkel J, Luth S, Galle PR, Schramm C, Lohse AW. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2731-6.
19. Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(9):825-30.
20. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
21. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, Mulder CJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology*. 2015;66(3):351-62.
22. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2003;25(3):263-70.
23. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-38.
24. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18(4):998-1005.
25. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213.
26. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177-203.
27. Vergani D, Mackay IR, Mieli-Vergani G. Chapter 57 - Hepatitis. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases (Sixth Edition)*: Academic Press; 2020 (Massachusetts). p. 1117-47.
28. van Gerven NM, de Boer YS, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Bouma G. Autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(19):4651-61.

29. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):968-75.
30. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol.* 2017;23(33):6030-48.
31. Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(4):343-64.
32. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2009;51(1):161-7.
33. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(8):691-707.
34. Czaja AJ. Treatment strategies in autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2002;6(3):799-824.
35. Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(4):202-14.
36. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology.* 2011;140(7):1980-9.
37. Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(12):1715-36.
38. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1198-206.
39. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol.* 2009;51(1):156-60.
40. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naive patients. *J Hepatol.* 2011;55(3):636-46.
41. Czaja AJ. Nonstandard drugs and feasible new interventions for autoimmune hepatitis: part I. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012;11(5):337-50.
42. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol.* 2001;39(5):339-41, 44-8.

43. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005;42(1):53-62.
44. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(4):457-67.
45. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology*. 2008;48(3):863-70.
46. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4(1):33-8.
47. Edmunds C, Ekong UD. Autoimmune Liver Disease Post-Liver Transplantation: A Summary and Proposed Areas for Future Research. *Transplantation*. 2016;100(3):515-24.
48. European Association of the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.
49. Goet JC, Hirschfield GM. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and management guidelines. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(3):316-9.
50. McNally RJ, James PW, Ducker S, Norman PD, James OF. No rise in incidence but geographical heterogeneity in the occurrence of primary biliary cirrhosis in North East England. *Am J Epidemiol*. 2014;179(4):492-8.
51. Lu M, Zhou Y, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV, et al. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1342-50.
52. Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, Jewell LD, Wanless I, Heathcote EJ, et al. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1476-9.
53. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1261-73.
54. Dursun H. Primer biliyer kolanjit. Türkiye Klinikleri Kolestatik Karaciğer Hastalıkları 2018;Ankara: *Türkiye Klinikleri*:25-8.
55. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394-419.

56. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*. 2004;127(2):485-92.
57. Ebrahimi H, Naderian M, Sohrabpour AA. New Concepts on Reversibility and Targeting of Liver Fibrosis; A Review Article. *Middle East J Dig Dis*. 2018;10(3):133-48.
58. McGee EE, Castro FA, Engels EA, et al. Associations between autoimmune conditions and hepatobiliary cancer risk among elderly US adults. *Int J Cancer*. 2019;144(4):707-17.
59. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Pathogen infections and primary biliary cholangitis. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1):25-34.
60. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol*. 2015;7(7):926-41.
61. Chalifoux SL, Konyn PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver*. 2017;11(6):771-80.
62. Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(1):118-27.
63. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1978;379(2):103-12.
64. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:103.
65. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol*. 1999;30(5):830-5.
66. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2015;148(4):751-61.
67. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-43.
68. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):89.

69. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol.* 2014;60(6):1249-58.
70. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation.* 2013;95(5):755-60.
71. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol.* 2015;63(6):1449-58.
72. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1161-70.
73. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;56(5):1181-8.
74. Toy E, Balasubramanian S, Selmi C, Li CS, Bowlus CL. The prevalence, incidence and natural history of primary sclerosing cholangitis in an ethnically diverse population. *BMC Gastroenterol.* 2011;11-83.
75. Liang H, Manne S, Shick J, Lissos T, Dolin P. Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(24):e7116.
76. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018;14(5):293-304.
77. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1975-84.
78. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2016;151(4):660-9.
79. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2019;68(8):1356-78.
80. European Association of the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67.
81. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010;51(2):660-78.
82. Aktas A, Ataseven H. Primer Sklerozan Kolanjit. Kolestatik Karaciğer Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri.* 2018:29-36.

83. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One*. 2014;9(11):e112877.
84. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1464-72.
85. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50(3):808-14.
86. Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):783-8.
87. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):889-93.
88. Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(6):487-91.
89. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med*. 2001;344(6):418-23.
90. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol*. 2002;36(2):151-6.
91. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(1):107-14.
92. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002;36(3):321-7.
93. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2006;26(1):42-51.
94. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):646-59.
95. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):975-80.
96. Fevery J, Van Steenberghe W, Van Pelt J, et al. Patients with large-duct primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease have a better outcome than those with ulcerative colitis, or without IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(5):612-20.

97. Bakhshi Z, Hilscher MB, Gores GJ, et al. An update on primary sclerosing cholangitis epidemiology, outcomes and quantification of alkaline phosphatase variability in a population-based cohort. *J Gastroenterol.* 2020(5):523-32.
98. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl.* 2008;14(2):181-5.
99. Peverelle M, Paleri S, Hughes J, De Cruz P, Gow PJ. Activity of Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis Predicts Poorer Clinical Outcomes. *Inflamm Bowel Dis.* 2020(12):1901-8.
100. 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. *J Hepatol.* 2011;54(2):374-85.
101. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):345-53.
102. Yang F, Wang Q, Wang Z, et al. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(1):114-23.
103. Ozaslan E, Efe C, Heurgue-Berlot A, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):863-9.
104. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33(3):544-53.
105. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(2):209-20.
106. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722.
107. Aljumah AA, Al-Ashgar H, Fallatah H, Albenmoussa A. Acute onset autoimmune hepatitis: Clinical presentation and treatment outcomes. *Ann Hepatol.* 2019;18(3):439-44.
108. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Modern Pathology.* 2017;30(5):773-83.

109. Theise ND, Bodenheimer HC, Ferrell LD. 7 - Acute and chronic viral hepatitis. In: Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, editors. *MacSween's Pathology of the Liver* (Sixth Edition). Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012:361-401.
110. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases*. 2015;33(2):53-64.
111. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol*. 2013;58(1):141-7.
112. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):60-83.
113. Jeong S-H. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24(1):10-9.
114. Lee YM, Teo EK, Ng TM, Khor C, Fock KM. Autoimmune hepatitis in Singapore: a rare syndrome affecting middle-aged women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(12):1384-9.
115. Haider AS, Kaye G, Thomson A. Autoimmune hepatitis in a demographically isolated area of Australia. *Intern Med J*. 2010;40(4):281-5.
116. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res*. 2019;49(8):881-9.
117. Lamba M, Ngu JH, Stedman CAM. Trends in Incidence of Autoimmune Liver Diseases and Increasing Incidence of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;doi.10.1016/j.cgh.2020.05.061.
118. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol*. 2014;60(1):210-23.
119. Washington MK. Autoimmune liver disease: overlap and outliers. *Modern Pathology*. 2007;20(1):S15-S30.
120. Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren LL, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(8):1230-6.
121. Malekzadeh Z, Haghazali S, Sepanlou SG, et al. Clinical features and long term outcome of 102 treated autoimmune hepatitis patients. *Hepat Mon*. 2012;12(2):92-9.
122. Fallatah H, Akbar H, Qari Y. Autoimmune hepatitis: Single-center experience of clinical presentation, response to treatment and prognosis in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2010;16(2):95-9.

123. Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2012;56(2):668-76.
124. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2011;46(9):1136-41.
125. Kim BH, Kim YJ, Jeong SH, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1):128-34.
126. Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(12):3390-4.
127. Tasneem AA, Hassan Luck N. Autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and predictors of biochemical response to treatment. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2020;8:106-11.
128. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1338-49.
129. Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013;144(3):560-9.
130. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):48-63.
131. Yagi M, Tanaka A, Abe M, et al. Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *Sci Rep*. 2018;8(1):12542.
132. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(10):1175-9.
133. Wong GW, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases*. 2015;33(2):25-35.
134. Fogel R, Comerford M, Chilukuri P, Orman E, Chalasani N, Lammert C. Extrahepatic Autoimmune Diseases are Prevalent in Autoimmune Hepatitis Patients and Their First-Degree Relatives: Survey Study. *Interact J Med Res*. 2018;7(2):e18.
135. Floreani A, Cazzagon N. PBC and related extrahepatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2018;34-35:49-54.
136. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2015;48(2):192-7.

137. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018;391(10139):2547-59.
138. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298-323.
139. Terracciano LM, Patzina RA, Lehmann FS, et al. A spectrum of histopathologic findings in autoimmune liver disease. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(5):705-11.
140. Park Y, Cho Y, Cho EJ, Kim YJ. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(2):150-7.
141. Floreani A, Almasio PL, Stroffolini T, et al. Autoimmune Liver Diseases: A Multicentre Cross-Sectional Study by the Italian Association for the Study of Liver Disease. *EC Gastroenterology and Digestive System*. 2016;1(4):115-24.
142. Zeman MV, Hirschfield GM. Autoantibodies and liver disease: uses and abuses. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(4):225-31.
143. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(8):1206-11.
144. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):545-54.
145. Nezu S, Tanaka A, Yasui H, et al. Presence of antimitochondrial autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(9):1448-54.
146. Abe K, Katsushima F, Kanno Y, et al. Clinical Features of Cirrhosis in Japanese Patients with Type I Autoimmune Hepatitis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2012;51:3323-8.
147. Landeira G, Morise S, Fassio E, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol*. 2012;11(1):100-6.
148. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996;110(3):848-57.
149. Li YN, Ma H, Zhou L, et al. Autoimmune Hepatitis-related Cirrhosis: Clinical Features and Effectiveness of Immunosuppressive Treatment in Chinese Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2434-40.
150. Gheorghe L, Iacob S, Gheorghe C, et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(6):585-92.
151. Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JI, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez Ó, Restrepo-Gutiérrez JC. Characterization of patients with autoimmune

- hepatitis at an university hospital in Medellín-Colombia: cohort study. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(2):87-96.
152. Cindoruk M, İbiş M, Önal İK, et al. Otoimmün hepatit hastalarında tek merkez tedavi deneyimi. *Gazi Medical Journal.* 2017;28(3):174-8.
 153. Sandusadee N, Sukeepaisarnjaroen W, Suttichaimongkol T. Prognostic factors for remission, relapse, and treatment complications in type 1 autoimmune hepatitis. *Heliyon.* 2020;6(4):e03767.
 154. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology.* 2002;35(4):890-7.
 155. Kil JS, Lee JH, Han AR, Kang JY, et al. Long-term treatment outcomes for autoimmune hepatitis in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010;25(1):54-60.
 156. Kanzler S, Löhr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol.* 2001;39(5):339-41.
 157. Muratori P, Lalanne C, Bianchi G, Lenzi M, Muratori L. Predictive factors of poor response to therapy in Autoimmune Hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1078-81.
 158. Yokokawa J, Kanno Y, Saito H, et al. Risk factors associated with relapse of type 1 autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatol Res.* 2011;41(7):641-6.
 159. Srivastava S, Boyer JL. Psychological stress is associated with relapse in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2010;30(10):1439-47.
 160. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2015;62(5):1524-35.
 161. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1983;3(5):685-9.
 162. Harrison L, Gleeson D. Stopping immunosuppressive treatment in autoimmune hepatitis (AIH): Is it justified (and in whom and when)? *Liver Int.* 2019;39(4):610-20.
 163. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2003;23(2):116-23.
 164. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1510-6.

165. Mané F, Cardoso H, Liberal R, et al. Treatment response in primary biliary cholangitis: The role of autoimmune hepatitis features. *Ann Hepatol.* 2019;18(3):488-93.
166. Chen J, Xue D, Gao F, et al. Influence factors and a predictive scoring model for measuring the biochemical response of primary biliary cholangitis to ursodeoxycholic acid treatment. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2018;30(11):1352-60.
167. Brunet E, Hernández L, Miquel M, et al. Analysis of predictive response scores to treatment with ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis. *Med Clin (Barc).* 2019;152(10):377-83.
168. Madir A, Božin T, Mikolašević I, et al. Epidemiological and clinical features of primary biliary cholangitis in two Croatian regions: a retrospective study. *Croat Med J.* 2019;60(6):494-502.
169. Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(10):1127-36.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/1013

27.12.2019

Sayın Prof. Dr. Ahmet Bektaş

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Otoimmün Karaciğer Hastalıkları : Epidemiyolojisi, klinik özellikleri ve tedavisi** başlıklı OMÜ KAEK 2019/ 885 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 26.12.2019 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Ek 2. Orjinallik Raporu

ORIGINALITY REPORT			
5%	4%	1%	2%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS
PRIMARY SOURCES			
1	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi Student Paper		1%
2	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source		1%
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source		<1%
4	Submitted to Istanbul Bilgi University Student Paper		<1%
5	library.cu.edu.tr Internet Source		<1%
6	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Student Paper		<1%
7	www.selcukmedj.org Internet Source		<1%
8	acikerisim.deu.edu.tr Internet Source		<1%
9	onlinelibrary.wiley.com Internet Source		<1%