

# Otoimmün Hepatit

Uzm. Dr. Özlem YÖNEM<sup>1</sup>, Doç. Dr. Cansel TÜRKAY<sup>2</sup>

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D<sup>1</sup>, Gastroenteroloji B.D<sup>2</sup>, Sivas

Otoimmün hepatit (OH); hipergamaglobulinemi, transaminaz yüksekliği, antikor varlığı ve histolojik olarak da aktif nekroinflamatuvar süreçle karakterize bir kronik hepatit türüdür (1).

1950'li yıllardan beri bilinen hastalığın daha sonraki yıllarda diğer otoimmün sendromlarla ilişkili olduğu saptanmış ve hastalığıdaki ANA pozitifliğine dayanılarak lupoid hepatit olarak isimlendirilmiştir. Ancak SLE' un organ bulgularının olmaması nedeniyle bu terminoloji terk edilmiştir (2).

1970'li yıllardan başlayarak karaciğer ve böbrekteki endoplazmik retikulumların proteinlerine karşı gelişen antikorların (karaciğer, böbrek mikrozomal antikorları, LKM) tanınmasıyla ANA (+) liği ile karakterize olmayan ikinci bir OH türü (OH tip2) tanımlanmıştır. Kısa zamanda moleküler analiz teknikleri kullanılarak LKM-1 oto antikorlarının hedef antijenlerinin sitokrom p450 monooksijenazları olduğu tespit edilmiştir. En son olarak da karaciğer homojenatlarının 1000g süpernatantlarında radyoimmunoassay yöntemiyle eriyebilir karaciğer antijeni (SLA) tanımlanmıştır (OH tip3). Kronolojik olayların da gösterdiği üzere, otoimmün hepatit homojen bir antitite olmayıp; subgruplarının ayırımı için seroimmünolojik ve genetik belirteçler gerekmektedir (2).

OH kesin tanısının konulması karmaşıktır, pek çok tanı kriterlerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle 1998 yılında 17 ülkeden 40 hepatolog ve hepatopatolog toplanarak 1993 yılında uluslararası OH tanısı için belirlenen tanısal skorlama sistemini gözden geçir-

diler. 1999 yılında yayınlanan bu gözden geçirme çalışmasında yaklaşık 1000 hasta üzerinde bu kriterlerin uygulanması ile tanısal doğruluğun %89.8, sensitivitenin ise %98 olduğu saptandı (3).

OH prevalansı Batı Avrupa ve Kuzey Amerika beyaz populasyonunda 100000'de 0.1 ila 1.2 arasında değişmekte iken, Japonya'da bu oran 100000'de 0.08 ila 0.015 dir (4). OH kronik hepatitlerin Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da %20'sini, Brezilya'da %5-10'unu oluşturmaktadır iken Türkiye'de bu oran %1.5'dir (2,4).

## PATOGENEZ:

Otoimmün hepatitte hem etiyolojik ajanın ne olduğu hem de karaciğer hasarının nasıl meydana geldiği henüz bilinmemektedir. Uygun bir hayvan modeli geliştirilemeyişi, patogenezin aydınlatılmamasındaki en önemli sebeplerden biridir.

OHin patogenetik mekanizmaları henüz tamamen anlaşılamamış olsa da; eldeki veriler a) altta yatan genetik bir predispozisyonun varlığını b) bunun da otoreaktivitenin immünolojik kontrolünde pek çok bozuklukla ilişkili olup karaciğer otoantijenlerine self toleransın kaybolmasıyla sonlandığını c) duyarlı bireylerde hepatotropik virüs enfeksiyonu veya bir ilaç veya diğer hepatotoksinlere karşı idiosenkratik reaksiyon gelişmesinin hastalığı tetikleyebileceğini d) doku hasarı oluşmasındaki son etkin mekanizmanın hepatositlere karşı direk T hücre sitotoksitesinin değil fakat hepatosit yüzeyindeki karaciğere spesifik antijenlerle reaksiyona giren antikorlar yoluyla olduğunu göstermektedir (5).

### **a) Genetik Duyarlılık:**

Kadın cinsiyetinde daha fazla görülmesi (8:1) diğer otoimmün hastalıklara benzer şekildedir. Hastalık ailevi olabilir (6).

Serolojik metotlarla otoimmün hepatitin HLA A1, B8, DR3, DR4 ve DR52a ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Avrupa ve Kuzey Amerika'lı beyazlarda DRB1\*03, DRB1\*04 ve DRB3 allelleri OH tip 1 için duyarlılık oluştururken DRB\*04 allelleri Japonya'da ,DRB1\*13 allelleri Latin Amerika'da OH tip1 için predispozisyon oluşturmaktadır. OH tip2 ile de DRB1\*07 veya DRB1\*03 allelleri ilişkili bulunmuştur (8).

HLA klas 2 genotipleri ile yapılan çalışmalar OH tanısı ve kliniği hakkında yeni görüşlerin oluşmasına neden olmuştur. DRB3\*0101 hastalığın genç yaşta ortaya çıkmasıyla ilişkili iken; DRB1\*0401 yaşlı hasta grubu ile ilişkilidir (7). HLAB8 varlığı tanı esnasında ağır inflamasyon ve tedavi sonrası daha yüksek oranda relaps oluşumuna neden olurken; HLADR4 pozitif subgrubu daha benign seyreder (2). En son olarak da hem genetik duyarlılık hem de hastalığın başlama yaşıyla ilişkili olan TcR genindeki polimorfizm analiz edilmiştir (7).

### **b) Anormal Supressör Hücre Aktivitesi:**

Otoimmün hepatitte primer mi yoksa sekonder mi olduğu kesin bilinmese de defektif bir supressör T hücre fonksiyonu vardır (9). Glukokortikoid tedaviyle bu disfonksiyonun düzelmesi de defektif T hücresi fonksiyonu hipotezini desteklemektedir. Ancak ek bulguların olduğuna dair çeşitli görüşler de oluşmuştur. Bu görüşlerin oluşmasına yol açan nedenler:

a) Birinci derece akraba olup hastalığın klinik bulguların olmayan bireylerde defektif supressör T hücre fonksiyonunun fark edilmesi

b) Supressör hücre defektinin başlıca non-antijen spesifik supressör T hücre popülasyonunda bulunması

c) Kortikosteroid tedaviyle geriye dönmeyen antijen spesifik T hücre defektinin olmasıdır.

Bu fonksiyon bozukluklarının otoimmün hepatit patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemektedir (7).

### **c) Çevresel Tetikleyici Ajanlar:**

Çevresel faktörler, ilaçlar veya nutrisyonel bileşikler gibi kimyasal etkileri veya enfeksiyonları içerir.

Otoimmün hepatite yol açan pek çok ilaç veya kimyasal ajan gösterilmiştir (tienilik asit, dihidralazin ve halotan gibi) (10). Benzer şekilde kızamık, hepatit A, hepatit B ve hepatit C virüslerinin de otoimmün hepatiti tetiklediği gösterilmiştir (7). Virüs enfeksiyonlarında viral ve self proteinlerin dizilimleri arasında benzerliğin olması otoimmün olayı tetikleyebilir ve virüs enfeksiyonuna eşlik eden inflamatuvar sitokinlerin varlığı da otoimmün reaksiyonlarda rol oynayabilir (10).

### **d) Antikorlar:**

Otoimmün hepatitli hastaların serumlarında pek çok otoantikör saptanabilir. Hastalığın patogenezi ve seyirindeki rolleri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (11). Ancak dokuyu infiltre eden efektör T lenfositler hedef otoantijen rolünü oynayan intrahepatik proteinlerle reaksiyona girmektedirler ve bu da karaciğer hücre lizisine yol açan immüno-reaksiyonun temelini oluşturur (7).

Klinikte otoimmün hepatit düşünülen hastalarda başlangıçta tarama testi olarak ANA (anti nükleer antikor), ASMA (anti düz kas antikor), LKM ve AMA (antimitokondrial antikor) indirekt immünofloresan yöntemiyle tayin edilir. Eğer bu antikorlar saptanmıyor ve ısrarla otoimmün hepatit düşünülüyorsa; sitolitik antijenlere olan özellikle SLA/karaciğer pankreas (LP)'ye karşı gelişmiş antikorlar yardımcı olabilir. Bu SLA/LP otoantikörlerin radioimmünassay ve ELİSA ile tesbit edilebilir. Otoimmün hepatitli hastaların %10'unda SLA otoantikörlerin yukarıda bahsedilen otoantikörler olmaksızın tek belirteç olabilir (12).

ANA, hücre nükleusunun fonksiyonel yapısal içeriklerine, nükleer membrana veya DNA ya karşı gelişmiş bir otoantikördür (13). Sentromer, ribonükleoproteinler ,siklin A ve diğer pek çok antijene karşı reaktif olduğu saptanmıştır. ANA en çok rastlanan antikor olup titresi genellikle 1:160'ı geçer. ANA' nın subtiplendirilmesinin otoimmün hepatitte klinik önemi yoktur çünkü henüz ne karaciğere spesifik nükleer antijenler ne de karaciğer hastalığına spesifik ANA' lar tanımlanabilmiştir.

ASMA hücre iskeletinin aktin, troponin ve tropomyosin gibi komponentlerine karşı gelişir (14,15). Ancak ASMA diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıkları ile enfeksiyöz , romatolojik hastalıklarda da tespit edilebilir. Bu vakalarda titreler genellikle 1:80'in altındadır. ASMA' nın HLA A1 ,B8 ,DR3 haplotipi ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve bunun yanı sıra hastalar daha gençtir ve prognozları daha kötüdür (2).

1973 yılında Rizetto indirekt immün floresan yöntemiyle proksimal renal tübül ve hepatosellüler sitoplazma ile reaksiyona giren otoantikörler fark etti. LKM olarak isimlendirilen bu antikörlerin OH'in ikincil bir formu olduğu kabul edildi. LKM-1 otoantikörlerin CYP2D6 proteininin 263 ila 270 inci aminoasitleri arasındaki major lineer epitopunu tanıır. Bu antikörler in vitro olarak CYP2D6 aktivitesini inhibe ederler ve karaciğeri infiltre eden T lenfositleri aktive edebilme yetenekleri vardır. Toksik LKM-2 antikörü tiyelik asite bağlı hepatitte oluşurken; LKM-3 otoantikörlerin kronik HDV enfeksiyonu olan bireylerin % 6 -10'unda tespit edilmiştir. LKM-3 otoantikörlerin HDV enfeksiyonunun yanı sıra OH Tip 2 hastalarında da tanımlanmıştır. LKM-1 negatif ve ANA negatif OH'li hastalarda da saptanabilir (2).

SLA/LP' ye karşı gelişen antikörlerin major hedef antijeni UGA- supressör tRNA larla ilişkili proteindir (16). Bu proteinin tam olarak fonksiyonu ve otoimmünitedeki rolü belli değildir. Bu konuda yapılan daha önceki çalışmalarda SLA antikörlerinin sitokeratin 8 ve 18'le reaksiyona girdiği düşünülmüş ancak daha sonraki çalışmalarda teyit edilememiştir (16,17). SLA antikörlerin otoimmün hepatit için yüksek derecede spesifiktir.

### Otoimmün Hepatitte Diğer Otoantikörler

Asialoglikoprotein reseptörü hücre membranına lokalize olmuş karaciğere spesifik bir glukoproteindir. Otoimmün hepatitli hastaların %88'inde bu an-

tijene karşı antikör (ASGPR) saptanabilir (18). Ancak kronik hepatit B ve C, alkolik karaciğer hastalığı ile primer bilier sirozda da görülebilmesi onun daha çok karaciğer otoimmünitesinin genel bir belirteci olduğunu düşündürmektedir. Tanı amaçlı kullanılmazlar.

Anti-sitozomal antikör tip 1'in LKM(+) serolojisi olan hastaların yaklaşık %50'sinde tesbit edilmesiyle OH tip 2 için ikinci bir belirteç olduğu gözlemlenmiştir (19). LKM otoantikörlerinden farklı olarak LC-1 otoantikörlerin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir.

Antinötrofil sitoplazmik antikörler (ANCA), tip 1 OH'li hastaların serumunda %65-96 oranında saptanabilmektedir (20). Serumun en az 1:50 titresindeki pozitiflik değerlidir. ANCA titresini ancak ANA değerinin 2 katını aştığında ANCA pozitifliği doğrudur. OH' de ANCA'nın rolü kesin değildir ve rutin olarak incelenmesi önerilmemektedir (2).

OH'li hastaların serumunda sık olarak kromatine karşı antikör (ACA pozitifliği) saptanabilir. ANA reaktivitesi ile ilişkili dominant antikörlerden biridir (21).

### OTOİMMÜN HEPATİTİN SINIFLANDIRILMASI

OH'in apayrı bir karaciğer hastalığı olarak yorumlanması yoğun tartışmalara yol açmıştır. Son za-

**Tablo 1.** Otoimmün Hepatit Tip 1, 2 ve 3 Özellikleri

	Tip 1	Tip 2	Tip 3
Prevalans	OH'lerin %80'ini oluşturur.	Daha nadirdir (Avrupa'da OH'lerin %20'sini, USA'da ise %4'ünü oluşturur)	%20 oranında görülür
Yaş	Her yaşta görülebilir. 15 yaş civarında (10-20) ve postmenopozal dönemde (45-70) iki pik yapar	2-14 yaşta görülür. Ortalama tanı yaşı 10	20-40 yaş
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın
Klinik seyir	Akut başlangıç nadir %25'i tanı sırasında siroz, 3 yıl içinde siroza ilerleme sıklığı %43	Başlangıçta fulminant seyredebilir. Siroza ilerleme riski %82	3 yıl içerisinde siroza ilerleme riski %75
Oto antikör	ANA,ASMA	LKM-1/ LC1	SLA/ LP
Oto antijen	Sentromer, S2K, SSA/RO, histon, ribonükleoprotein,aktin,tubulin, intermediate filament	Sitokrom monooksijenaz P450IID6, sitozolik protein	UGA suppressör tRNA ile ilişkili protein, sitozolik non-sitokeratinler
Genetik eğilim	HLA A1, B8, DR3, DR4	HLA B14, DR3, DR4	Yeterli bilgi yok
Steroid cevap	+++	++	+++

manlarda OH'in yapısal olarak heterojen olup olmadığı konusu gündemdedir. OH' deki heterojeniteyi tanımlamak için iki yol vardır. Bu amaçla otoantikörler kullanılabilir ancak Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu bu tür ayırmalar yapmanın günlük rutin kullanımında pratik olmadığını öne sürmektedir. Bir diğer yol da genetik olarak heterojeniteyi sınıflandırmaktır. Tablo 1'de otoimmün hepatit tip 1, 2 ve 3'ün özellikleri karşılaştırılmalı olarak verilmektedir (2,7,22,23).

## Klinik Özellikler

Hastalık predominant olarak genç bireylerde görülür. Vakaların yansında 10-20 yaş arasında hastalık fark edilir. Menopoz civarı ise hastalıkta ikinci pik görülür. Hastaların 3/4'ü kadındır. Otoimmün hepatit birbirinden farklı 6 klinik tablo halinde karşımıza çıkabilir: asemptomatik (15-20), akut hepatit atak (%20-30), fulminan karaciğer yetersizliği (<%1), subfulminan karaciğer yetersizliği (<%1), kronik hepatit, karaciğer sirozu (23).

**Tablo 2.** Otoimmün Hepatit Skorum Sistemi

Parametreler		Puanlar
Kadın Cinsiyet		+2
Alkaleen fosfataz yüksekliğinin aminotransferaz yüksekliğine oranı		
>3.0		-2
1,5-3,0		0
<1,5		+2
Total globulin, gama globulin veya IgG, normalin kaç katı yüksek		
>2		+3
1,5-2,0		+2
1,0-1,5		+1
<1,0		0
Otoantikörler		
ANA,ASMA veya Anti-LKM1 pozitifliği		
>1/80		+3
1/80		+2
1/40		+1
<1/40		0
AMA pozitif		-4
Hepatit virüs göstergeleri		
Pozitif		-3
Negatif		+3
Diğer etiyolojik faktörler		
Hepatotoksik ilaç	Var	-4
	Yok	+1
Alkol		
<25g/gün		+2
>60g/gün		-2
Karaciğer histolojisi		
Interface hepatiti (piecemeal nekrozu)		+3
Predominant lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu		+1
Hepatositlerde rozet formasyonu		+1
Yukandakilerin hiçbiri		-5
Biliyer değişiklikler (PBS, PSK, kolanjiolit, bakır birikimi )		-3
Diğer değişiklikler (başka bir etyoloji düşündüren)		-3
Hasta veya birinci derece akrabalarında diğer otoimmün hastalık varlığı		+2
Opsiyonel ek faktörler		
Diğer otoantikör pozitifliği (pANCA; anti-SLA, LP, LC1, ASGPR)		+2
HLA DR3 veya DR4 varlığı		+1
Tedaviye cevap		
	Komplet	+2
	Relaps	+3
		Toplam puan
<b>TEDAVIDEN ÖNCE</b>		<b>TEDAVIDEN SONRA</b>
KESİN OTOİMMÜN HEPATİT	>15	>17
MUHEMEL OTOİMMÜN HEPATİT	10-15	12-17

Erken dönemde karaciğer kot altında 2-4 cm ele gelir. Sol lob epigastrumda orantısız biçimde büyüyebilir. Nadiren nodül palpe edilir. Daha sonra karaciğer küçülür ve nodül palpe edilemez duruma gelir. Dalak hemen hemen daima büyümüştür. Asit, ödem, hepatik ensefalopati daha geç ortaya çıkan bulgulardır. Periferik hepatoselüler yetmezlik bulguları özellikle arteriyel örümcekler fizik muayenede genellikle saptanırlar. Amenore (primer, sekonder) veya oligomenore hemen hemen kuraldır. Kanında, kalçalarda, daha seyrek olarak üst kol, memeler ve sırtta strialar bulunabilir. Akne, hirsütizm, deride minimal travma ile kolayca ekimozların meydana gelmesi, burun ve dişeti kanamaları, artralji, artrit, steroid tedavisine başlamadan bile aydede yüzünün varlığı sıkça rastlanılan diğer bulgulardır (6).

### Tanı Kriterleri:

Otoimmün hepatit tanısı hepatotropik viruslarla enfeksiyon, kan transfüzyonu, yoğun alkol tüketimi, hepatotoksik ilaç alma, Wilson Hastalığı,  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği, hemakromatozis ve safra yollarını tutan hastalık anamnez ve hastalık bulgularının olmadığı durumlarda konabilir. Kesin ve muhtemel otoimmün hepatit tanılan için gereken kriterler tablo 2'de gösterilmiştir (24).

### Laboratuvar

Trombositopeni ve lökopeni sık görülür. Portal hipertansiyon ve splenomegali aşikar hale gelmeden önce de tespit edilebilir. Hafif normokrom, normositer bir anemiye de rastlanabilir. Hepatoselüler fonksiyonun korunduğu erken evrelerde bile protrombin zamanı uzayabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı saatte 100 mm'yi bulacak şekilde artabilir. Hastalığın aktivitesine bağlı olarak serum aminotransferazları değişik derecelerde yükselirken; alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz seviyelerinde normal veya çok hafif yükselme bulunur. 2-10 mg/dl düzeyinde bir hiperbilürubinemi olabilir. Protein elektroforezi sıklıkla poliklonal gamapati şeklindedir. İmmünglobülin fraksiyonlarından Ig G'nin aşikar arttığı saptanır. Tip 2 otoimmün hepatitte bazen serum IgA seviyeleri düşük olabilir, serum albümin değeri karaciğer yetmezliğinin ileri evrelerine kadar korunmuştur.

Her ne kadar OH'e özgü histolojik değişiklikler olmasa da hastanın koagülasyon durumu izin veriyorsa, karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Histolojik olarak portal alanlarda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ile birlikte precemeal nekrozu saptanır. Ciddi periportal hepatitin bulunması önemli bir özelliktir. Lobuler hepatit de mevcut olabilir. Bakır birikimi veya bilier inflamasyon yoksa ancak o zaman lobuler hepatit otoimmün hepatit lehine yorumlanabilir (2,25). Eğer biyopsi yapılırsa histolojik olarak klasik kronik aktif hepatit saptanır (6).

### OH' in Atipik Formları

OH'in atipik formlarının, ya başka bir hastalıkla çakışan bulguları (overlap sendromu) vardır, veya klasik hastalık tanısının konulabilmesi için bulguların tutarsız veya yetersizdir (sıradışı sendrom). Otoimmün kolanjit ve ciddi aktiviteli kriptojenik kronik hepatit, otoimmün hepatitle ilgili sıradışı sendrom örnekleridir. Bunun dışında otoimmün hepatit; primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, kronik viral hepatit, Wilson hastalığı ile overlap yapabilir (26).

### TEDAVİ

Kontrollü klinik çalışmalarda, akut başlangıçlı veya fulminant otoimmün hepatit, histolojik olarak köprüleşme veya multilobuler nekroz sebat eden ağır laboratuvar anormallikleri (aminotransferaz düzeyleri normalin 5-10 katı), ağır hepatik veya ekstrahepatik sendromlar mevcudiyetinde tedavi için mutlak endikasyon olduğunu göstermektedir. Diğer durumlarda semptomlara ve hastalık aktivitesine bağlı olarak tedavi bireyselleştirilebilir (2).

Otoimmün hepatit immünosupresif ilaçlarla tedavi edilir. OH için başlangıçtaki standart tedavi ya tek başına prednison veya prednison+azotiopirin kombinasyonudur (2,27). Steroid monoterapisi hematolojik anormallığı olanlarda (sitopeni), tedaviden tanıya gidildiği durumlarda ve fertilitenin önemli olduğu genç hastalarda tercih edilir. Yaşlı, osteoporotik, metabolik sendromu olan hastalarda (diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite) ve psikiatrik labilitesi olanlarda kombinasyon tedavisi tercih edilir.

**Tablo 3.** İndüksiyon tedavisi

	Prednis(olone)	Azotiopirin
Monoterapi	60mg'la başlanır, 4 haftada idame dozu olan <20 mg'a düşülür	-
Kombine tedavi	30 mg'la başlanır 4 haftada idame dozu olan <10 mg'a düşülür	50 mg

**Tablo 4.** Remisyon Sağlandıktan Sonraki Tedavi Algoritmi

	Prednis(ol)one	Azotiyopirin
Monoterapi	Günlük doz haftada 2.5 mg azaltılır	-
Kombine tedavi	Günlük doz haftada 2.5 mg azaltılır	Her 3 haftada bir doz 25mg azaltılır

Remisyon indüksiyonu için önerilen tedavi tablo 3'de, remisyon sağlanması durumundaki tedavi algoritmi de tablo 4'de belirtilmiştir. Hasta takibinde önerilen algoritma tablo 5'de görülmektedir(2).

Ancak mutlak tedavi endikasyonu olmayan hastaların bireysel tedavileri hastanın geliş şekline bağlıdır. Örneğin ağır inflamatuvar aktivitesi olmayan yaşlı hastalar medikal tedavi almadan yalnızca gözlenebilir. Düşük inflamatuvar aktivitesi olan daha genç hastalarda tedaviye indüksiyon olmaksızın direkt idame dozuyla başlanır. Ancak hangi vaka olursa olsun tedavideki amaç inflamasyonun biyokimyasal ve histolojik açıdan tam olarak düzelmesi ve klinik olarak da semptomların gerilemesidir. Bu ilk 3 yıl içinde %87 oranında gerçekleştirilir. Üç yıldan sonra 1 yıllık ek bir tedaviyle ancak hastaların %7'sinde başarı sağlanabilir. Hastalar remisyon girdikten sonra eğer ilaçlarını bırakırlarsa %50 ila 86 oranında relaps görülür (27). O yüzden tedavideki bir diğer önemli amaç da relaps epizotlarını önlemektir. Prednizon bırakıldıktan

sonra azotiyopirinle idameye geçilmesi relaps olasılığını azaltmıştır (28)

Remisyona girmeyen hastalarda üç olasılık vardır. Tedavi yetersizliği, tedavi başarısızlığı, ilaçlara karşı intolerans gelişmesidir. Tedavi yetersizliği 2 yıl içinde hastanın remisyon girememesi, tedavi başarısızlığı ise tedavi sırasında otoimmün hepatitin biyokimyasal ve klinik bulgularının daha da kötüleşmesi olarak tanımlanır. İlaça karşı intolerans geliştiğinde doz düşürülmeli veya hastalığı kontrol edebilecek tek ilaçla tedaviye devam edilmelidir(2). Steroid tedavisinin komplikasyonları osteoporoz, psikoz, diyabetik dekompansezyon ve kilo alımıdır. Kortikosteroid yan etkilerinden korunarak uzun dönem remisyon elde etmek için budesonid ve deflazakort denenmiştir. Budesonid allerjik pulmoner hastalıklarda sıkça kullanılan bir sentetik steroiddir. Karaciğerden ilk geçiş eliminasyonu çok yüksek olduğundan geleneksel kortikosteroidlere göre sistemik yan etkileri daha azdır. Budesonid konusunda genel görüş etkili bir ilaç olduğu

**Tablo 5.** Otoimmün Hepatide Tedavi Takibi

Muayene	Tedavi öncesi	Remisyon öncesi tedavi sırasında 4 hafta süresince	Remisyon sonrası 3-6 ay arasında	Tedavinin kesimi	Remisyon tedavisi sonrası 3-6 aylar	Relaps değerlendirilmesi
Fizik muayene	+		+	+	+	+
Karaciğer biopsisi	+		+/-			+
Kan sayımı	+	+	+	+	+	
Amino transferazlar	+	+	+	+	+	+
GGT	+	+	+			
g Globulin	+	+	+	+	+	+
Bilürubin	+	+	+	+	+	+
Koagülasyon çatlışmaları	+	+	+	+	+	
Oto antikorlar	+	+/-				+
TFT	+	+/-				+

ancak siroz ve portosistemik şant varlığında geleksel steroidlerden daha avantajlı olmadığıdır (29). Deflazokort prednisolonun oksazolinik türevi olup kemik ve glukoz metabolizması üzerine olan etkileri daha azdır. Ancak deflazokortla ilgili olarak hastaların histolojik değerlendirilmesinin yapıldığı daha geniş prospektif karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır(30) Tedavi yetersizliği durumunda aminotransferazları normalin en az 5 kat yükseklerinden daha aşağıya çekmek veya histolojik remisyon sağlamak için süresiz olarak mümkün olan en düşük dozda azotiyopirin başlanır (2mg/kg/gün) veya steroid tedavisine azotiyopirin eklenir. Azotiyopirin komplikasyonları ise ağır sitopeni, artralji ve miyaljidir (2).

Tedavi başarısızlığında ise 4-6 haftalık yüksek doz kortikosteroid (60 mg/gün) veya kombinasyon tedavisi (30 mg prednisolon ve 150 mg azotiyopirin/gün) uygulanır. Hastaların %20 'sinde ise karaciğer yetersizliği riski nedeniyle karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirme yapılır (2).

Eğer hastalara karaciğer transplantasyonu gerçekleştirecek kadar ağır karaciğer yetersizliği bulguları yoksa ve tedavi sonuçları tatmin edici değilse ; siklosporin A, takrolimus, siklofosfamid, merkaptopürin, mycophenolate mofetil veya tedaviye ursodeoksikolik asit eklenmesi düşünülebilir. Ancak bütün bunların klinik etkinlikleri tam olarak kanıtlanmamıştır. Bu konuda yapılan klinik çalışmalar tablo 6 'da gösterilmiştir (31-36).

Klinik, histolojik veya immünolojik olarak hem kronik viral hepatit hem de otoimmün hepatitin özelliklerini taşıyan overlap sendromları bildirilmiştir. (37) Otoantikörler kronik hepatitin seyri sırasında ya kendiliğinden ya da interferon tedavisi sırasında ortaya çıkarlar (38). Kronik viral hepatitli bir hastada otoimmün hepatitle ilgili bir antikör saptandığında ilk çözümlenmesi gereken sorun hangi tür hepatitin daha baskın olduğudur. Çünkü eğer ilk etapta interferon başlanırsa otoimmün hepatit alevlenebilir (39). Moleküler düzeyde bu konuda en iyi HCV enfeksiyonu ile LKM otoantikörlerinin ilişkisi araştırılmıştır. HCV enfeksiyonunda LKM otoantikörleri %2-%5 oranında saptanabilir (2). Bir çalışmada 12 LKM pozitif kronik hepatit C'li hastaya interferon başlanmış ve 1 yıllık takip sonrasında antikör negatif gruba göre tedavi etkinliğinde farklılık saptanmazken; 1 hastada 4. ayda ALT düzeylerinin aşırı yükselmesi nedeniyle tedaviye son verilmiştir(40). Başka bir çalışmada ise 6 LKM(+) hastaya interferon verilmesini takiben 3 hastada keskin bir transaminaz piki olmuş ve bunu HCVRNA'nın (-) leşmesi izlenmemiştir. Bu nedenle LKM1/HCVRNA pozitif vakalara interferon verilmesi karaciğer nekrozunu alevlendirdiğinden tehlikeli olabilir. Bu konuda immunosupresif vermeden önce uygulanacak immünostimülatör etki göstermeden aktivasyon gösterecek saf antiviral alternatif tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır (41). Yukarıdaki noktalara dikkat edilmesine rağmen kronik C hepatiti otoimmün hepatit "overlap" bir has-

**Tablo 6.** Remisyon Tedavisi hariç otoimmün hepatit tedavisiyle ilgili yapılan klinik çalışmalar

İlaç	Doz	Süre	Total hasta sayısı	Sonuç	Çalışma
Tacrolimus	2x3mg/gün	1 yıl	20	Umut vaat ediyor ancak vaka sayısı yetersiz	1995 Van Thiel
Siklosporin A	2-3 mg/kg/gün	3 ay	5	Alternatif tedavi olarak kullanılabilir.	1999 Fernandes
Methotrexate	7,5 mg/hafta	?	1	Standart tedaviye refrakter olanlarda kullanılabilir	1998 Burak
Siklofosfamid	1-1,5 mg/kg	12 yıl	3	Azotiyopirine karşı intolerans gelişen hastalarda kullanılabilir	1997 Kanzler
Mycophenolat	2g/gün	46 ay	7	Tedavi yetersizliğinde alternatif olarak kullanılabilir ancak daha geniş çalışmalar gerekiyor	2000 Richardson
Ursodeoksikolik asit	13-15 mg/kg/gün	6 ay	21	Tip 1 OH'li hastalarda bazı laboratuvar değerlerini düzeltebilir, ancak etkin değil	1999 Cjaza

tada hangisinin predominant olduğuna karar verilemezse, tedaviye immünosupresif ilaçlarla (steroid, azatioprin) başlanması, 3-6 ay içinde cevap alınmazsa interferon tedavisine geçilmesi önerilmektedir (42). Düşük titreli otoantikor pozitif kronik C hepatitli hastalarda ise ilk tedavi seçeneği, dik-katle takip edilmek şartı ile alfa interferondur (43).

Klinik ve/veya histolojik görüntü açısından hem OH hem de primer biliyer siroz (PBS) özelliklerini taşıyan hastalar PBS-OH overlap sendromu tanısını alırlar (44). Otoimmün kolanjiyohepatit ismi de kullanılır. Primer biliyer siroz tanısıyla ursodeoksikolik

asid (UDKA) tedavisi altında izlenirken alevlenmeler gösteren vakalarda PBS-OH overlap sendromu düşünülmelidir. Bu tür vakalarda biyokimyasal remisyonun sağlanması için UDKA tedavisine kortikosteroidler de eklenmelidir (47). Kortikosteroid dirençli vakalarda siklosporin A'nın kullanılabilceği bildirilmiştir (48).

Primer sklerozan kolanjit ile OH overlap'ının tedavisinde ursodeoksikolik asit steroid kombinasyonu kullanılırken (23); otoimmün kolanjit ile OH overlapının tedavisinde prednisolon ile başlanır, cevap alınmazsa ursodeoksikolik asit eklenir (49).

## KAYNAKLAR

1. Ahmad A, Thomas E. Autoimmune hepatitis-a diagnostic challenge *Tenn Med* 2000;93(3): 95-8
2. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis; Clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120: 1502-17
3. Mc Farlane IG. Autoimmune hepatitis: Clinical manifestations and diagnostic criteria. *Can J Gastroenterol* 2001;15 (2): 107-13
4. Ökten A, Demir S, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Dinçer D, Beşişik F. Kronik hepatitlerin etiyolojik dağılımı. 14. Ulusal Gastroenteroloji Kong. 28 Eylül-3 Ekim 1997, Merin. *TJ Gastroenterol* 1997, 8 (suppl 1): A24
5. Mc Farlane IG. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Biomed Pharmacother* 1999;53(5-6): 255-63
6. Sherlock S, Dooley J. Chronic autoimmune hepatitis. In: *Diseases of the Liver and Biliary System 10<sup>th</sup> edn.* Oxford Blackwell : London, 1993: 308-15
7. Moreno-Otero R, Garcia-Monzon C, Garcia-Buey L. Pathogenesis of autoimmune liver diseases. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J eds. *Therapy in Liver Diseases The Pathophysiological Basis of Therapy. 1<sup>st</sup> edn.* Masson SA: Barcelona , 1997: 219-29
8. Bittencourt EL, Goldberg AC, Concado EL, Porta G, Carriho FJ, Farias AQ, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis type1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999;94 (7): 1906-13
9. Nouri-Arra KT, Donaldson PT, Hegarty JE, et al. A1-B8-DR3 and suppressor cell function in first degree relatives of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1985, 1: 235
10. Obermayer-Strab P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;32 (1suppl): 181-97
11. Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, et. al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis cytosome P450db1. *J Clin. Invest* 1989;83: 1066
12. Czaja AJ. Behaviour and significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31: 635-40
13. Tan MT. Autoantibodies in pathology and cell biology. *Cell* 1991;67: 841-2
14. Toh BH. Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. *Clin Exp Immunol* 1979;38: 621-8
15. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valenti P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;24: 1068-73
16. Wies F, Brunner S, Henninger J et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355: 1510-5
17. Wachter B, Kyriasoulis A, Lohse AW et al. Characterization of liver cytokeratin as a major antigen of anti-SLA antibodies. *J Hepatol* 1990;11: 232-9
18. Portalla I, Trenchel V, Löhr H, Fleischer B. The asialoglycoprotein receptor as target structure in autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 1991;11: 215-22
19. Lenzi M, Manotti P, Muratori L et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995;36: 749-54
20. Targon SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High titer anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108: 1159-66
21. Li L, Chen M, Huang DY, Nishioka M. Frequency and significance of antibodies to chromatin in autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(10): 1176-82
22. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease. 6th edn.* WB Saunders: Philadelphia, 1998: 1265-74



- 
23. Homberg J-C, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1987, : 1333
  24. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report; review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31: 929-38
  25. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis : a comparative analysis. *Hepatology* 1987, 7: 1333
  26. Czaja AJ. Variant forms of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1(1): 63-70
  27. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999;57(1): 49-68
  28. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstos AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combinent with azathioprine compound. *Gut* 1975: 16: 876-83
  29. Danielson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8: 585-90
  30. Rebollo Bernardez J, Cifuentes Mimoso C, Pinar Moreno A, Caune Alvarez A, et al. Deflazacort for long-term maintenance of remission in type 1 autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1999: 91(9): 630-8
  31. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, et al. Tacrolimus: a potential new treatment of autoimmune chronic active hepatitis results of an open label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 771-6
  32. Fernandez NF, Redeker AG, Vierling JM, et al. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 241-8
  33. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Succesfull treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998 Dec;29(6): 990-3
  34. Kanzler S, Geiken G, Dienes P, et al. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis –report of three cases. *J Gastroenterol* 1997;35(7): 571-8
  35. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azothioprine. *J Hepatol* 2000;33: 371-5
  36. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomised placebo-control treatment trial. *Hepatology* 1999;30(6): 1381
  37. Schiano TD, Te HS, Thomas RM, et al. Results of steroid based therapy for the hepatitis C- autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10): 2984-91
  38. Mayet WJ, Hess G, Gerken G, et al. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha-interferon induces autoantibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis. *Hepatology* 1989;10: 24-28
  39. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extra-hepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999;31(suppl 1): 210-16
  40. Todros L, Saracco G, Durazzo M, et al. Efficacy and safety of interferon-alfa therapy in chronic hepatitis C with autoantibodies to liver-kidney microsomes. *Hepatology* 1995;22(5):1374-78
  41. Muratori L, Lenzi M, Catellata M, et al. Interferon therapy in liver-kidney microsomal antibody type 1 positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21(2): 199-223
  42. Bellary S, Schiano T, Hartman G, et al. Chronic hepatitis with combined features of autoimmune chronic hepatitis and chronic hepatitis C; foverable response to prednisone and azathioprine. *Ann Intern Med* 1995;123: 32-34
  43. Schapiro GD, Friedman LS. Autoimmune hepatitis and/or hepatitis C. How to decide? *Hepatology* 1996, 23: 647-49
  44. Lohse AW, Zum Buschenfelde KH, Franz B, et al. Characterisation of the overlap syndrome primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis; evidence for it. . hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29(4): 1078-84
  45. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty A et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28(2): 296-301
  46. Duclos-Vallee JC, Hadengue A, Ganne-Carrie N et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoresistance and effective treatment by cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1995;40(5): 1069-73
  47. Sherlock DS. Autoimmune cholangitis: a unique entity? *Mayo Clin Proc* 1998, 73: 184-90