

# Otoimmün hepatitler

**Dr. Selim NALBANT, Dr. Necmettin KARAEREN, Dr. Ahmet ALPER**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara



Dr. Selim NALBANT



Dr. Necmettin KARAEREN

**O**toimmün hepatit ilerleyici, inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Bu hastalıkta esas patogenetik mekanizmanın, hastanın antijenlerine karşı oluşan immun reaksiyonlar olduğuna inanılmaktadır.

Hipergamaglobulinemi, serumda otoantikör ve histolojik incelemelerde en azından periportal hepatit (piecemeal nekroz vb.) ile karakterizedir (1). İlk olarak Waldenström tarafından özellikle genç kızlarda bildirilmiştir (2).

Tespit edilmesinden itibaren 50 yıl geçen ve kronik hepatitlerin en tipik formu olan otoimmün hepatitler hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu hastalığın otoimmün yapısı hakkında fi-

kir yürütmek çok kolay, bunu ispatlamak ise zordur. Bu nedenle etyopatolojide virüsler ve ilaçlar etken olarak incelenmeye devam edilmektedir. Etiyolojinin açıklanmasında bazı otörlerce otoimmün yapı yetersiz görülürken, moleküler biyolojinin bazı olanaklarının gelişmesi ile otoimmün hepatit daha objektif bir konsept haline gelmiştir (1). Bu klinik sendrom, kadınlarda daha sık olmakla beraber, her iki cinsten ve bütün yaş gruplarında görülür. Otoimmün hepatitin sebebi bilinmemektedir. Epidemiyolojik ve virolojik çalışmalar, bu hastalığın devam eden HBV, HCV veya HDV'ye ait viral bir hastalığın sonucu olmadığını göstermiştir.

## Otoimmün hepatit ilerleyici, inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır ve hipergamaglobulinemi, serumda otoantikör ve histolojik incelemelerde en azından periportal hepatit ile karakterizedir.

Son zamanlarda hastalığın sıklığının azaldığı ileri sürülmektedir. Ancak bu durum, kronik hepatitlerde tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak, daha doğru tanı koyma oranının artmasına bağlanmaktadır. Yurdumuzda kronik hepatitlerin % 70'ini HBV, % 15'ini HCV ve geri kalanını da alkol, ilaçlar, otoimmün hepatit ve metabolik sebepler ( $\alpha$ 1 antitripsin eksikliği, Wilson s.) oluşturmaktadır (3).

### ETYOLOJİ

Multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, değişik hipotezler ileri sürülmüştür. Bunları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

**Virüsler:** İlaçlar ve çevresel faktörler teorik olarak immün homeostazisi en iyi etkileyen ve otoimmün hastalıkları en iyi başlatan nedenlerdir. Bunların içinde virüsler en fazla çalışılmış olanlardır. Akut hepatit A, B ve nadiren de HIV virüs enfeksiyonlarında oto-immün hepatit görülür. Ayrıca, otoimmün hepatitli hastaların lenfositlerinde kızamık virüs genomuna rastlanmıştır. Aynı genom sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit ve kriptojenik sirozda da bulunmuştur (10, 13).

Viral etyoloji, belki de en çok HCV için geçerlidir. Otoimmün hepatitli olgularda HCV pozitifliği % 86-44 oranlarında birlikte bulunurken, PCR ile bu oranın çok düştüğü ve sadece tip I'li çok az hastada bulunduğu görülmüştür (10).

HCV genomu P-450 2D6, GCR-47 antijeni ve Herpes simplex tip I ile benzerdir. Bu moleküler benzerlik genetik olarak daha da fazla olabilir ve otoantijeniteyi arttırabilir. Öte yandan enfeksiyonun kendisi de interferon salınımını arttırarak, hepatosit yüzeyindeki HLA prezen-tasyonunun belirginleşmesine, supresör T-lenfosit fonksiyonlarının bozulmasına ve otoantikör üretimine yol açabilir. Ekzojen uygulanan interferon için de aynı olaylar geçerlidir (10).

**Otoantijenler:** Bu otoantijenler sitotoksik T-lenfositler için hedef teşkil eder. Ancak, otoim-

mün hepatiti tam olarak açıklayabilecek bir otoantijen tarif edilmemiştir. Bilinen otoantijenler sitokrom monooksijenaz, P-450 2D6, hepatosit membran glikoprotein ve asialoglikoprotein reseptördür. P-50 2D6, yirmi beş farklı ilacı metabolize edebilen 50 kDa'lık bir mikrozomal enzimdir. Bu enzim, hepatosit membranında eksprese edilir. Bu ekspresyon interlökinler ve tümör nekrozis faktör ile düzenlenir. Rekombinan antijen kullanılarak yapılan çalışmalarda, bu enzimin 254-271'inci aminoasit zincirlerini içeren epitopunun, tip-II otoimmün hepatite benzer bir tablo yaratabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, asialoglikoprotein reseptörünün de hepatosit membranında eksprese olabildiği ve otoimmün hepatitteki T-lenfositleri uyarediği ortaya konulmuştur (1, 13).

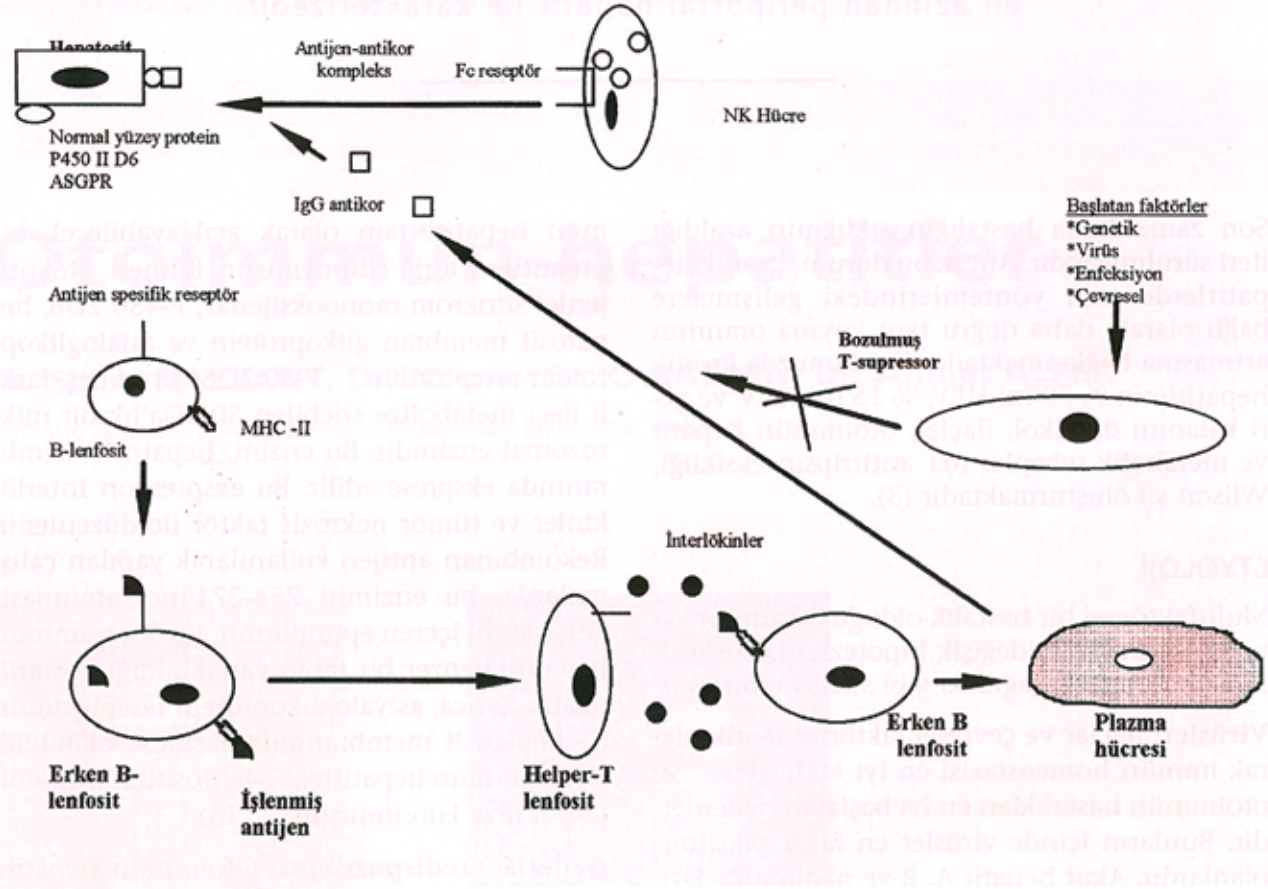
**Genetik predispozisyon:** Otoimmün hepatite genetik yatkınlık HLA DR3 ve DR4 ile yakından ilişkilidir. Bu antijenlerden her biri, hastalık için birbirinden ayrı olarak risk faktörüdür. HLA B8, HLA DR3 ile yakından ilişkili olup % 94 birlikte bulunurlar. Bu iki fenotip hastaların % 47'sinde saptanmıştır. A1-B8-DR3 fenotipi ise, % 37'sinde bulunmaktadır (16).

### PATOGENETİK MEKANİZMALAR

Otoimmün hepatitin patogenetik mekanizmaları bilinmemektedir. Ortaya atılan birkaç öngörü vardır. Öngörülerin çoğunda temel mekanizma, kalıtsal bir predispozisyon üzerine kurulmuştur. Bu genetik yatkınlık, antijenlere karşı gelişen immünoreaktiviteyi ve hastalığın kliniğini etkilemektedir. Otoimmün hepatit sıkı bir kalıtsal özellik göstermediği için başka bazı patogenetik mekanizmaların da olması gerekir. Bu saptama, tetiği çeken mekanizma olarak viral enfeksiyonlar, ilaçlar ve çevresel faktörleri düşündürmüştür.

**Humoral immün mekanizma:** Patogenezin temelini antikör bağımlı hücrel immünite oluş-





Şekil 1. Antikor-bağımlı hücrel sitotoksik mekanizmanın hipotetik şeması.

Temel defekt supressor T-lenfosittedir. Defektif T-supressor lenfosit muhtemelen P-450 veya asialoglikoprotein reseptörüne karşı IgG yapısında antikor üretimine ve dolayısıyla da hepatositin yaralanmasına yol açmaktadır (13).

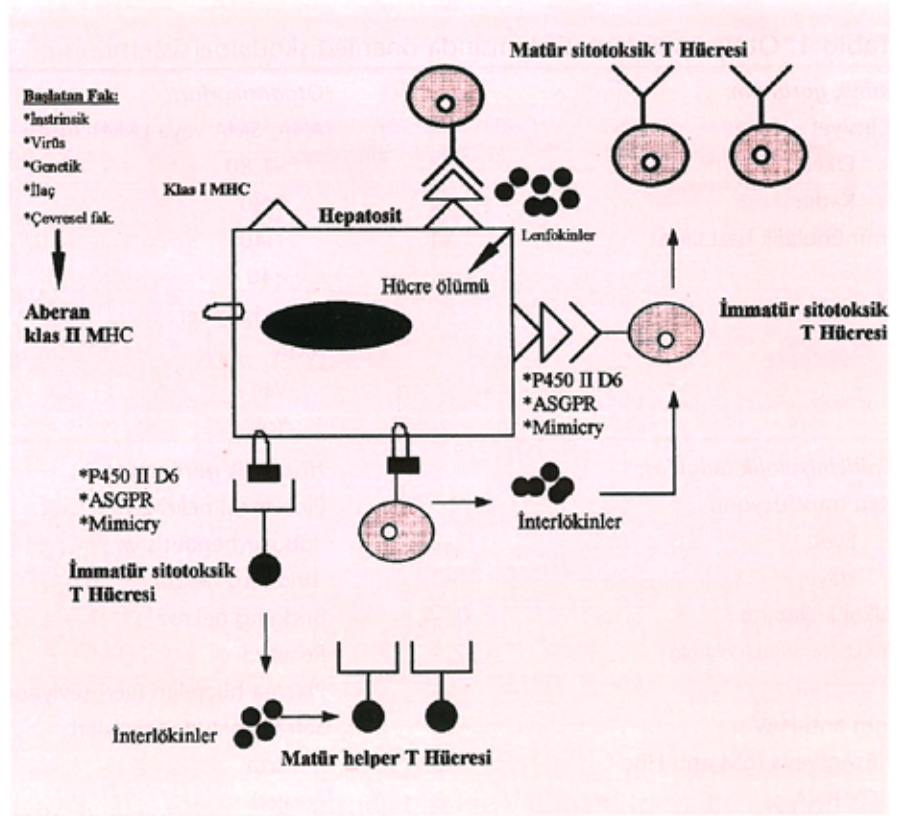
turmaktadır. Bu teoride normal hepatosit membran proteinlerine karşı T-supressor lenfositlerdeki sapma, aktive olan B lenfositlerce immüno globulin G'nin sentezlenmesi ile sonuçlanır. Hepatosit yüzeyinde antijen-antikor kompleksi oluşur ve antikorun Fc bölümü için reseptörü bulunan T-lenfosit (natural killer hücre) tarafından hasar görebilir. Bu hücreler aktivasyon için daha önce bir uyarıya gerek duymazlar. Ancak, antikor tarafından yönlendirildiklerinde antijenik özgünlükleri vardır (Şekil 1). Kortikosteroidler, hatalı sitotoksik T-lenfositteki fonksiyonel sapmayı ve B-lenfositlerdeki antikor üretimini azaltırlar. Sitotoksik T-lenfositlerdeki bu sapma, hastaların birinci derece akrabalarında da saptanmıştır (13).

**Hücrel immün mekanizma:** Hücrel hasarlanma mekanizmaları, hastalığa-özümlenme ihtiyaç göstermektedir. Hastalık bu otoantijene göre gelişir. MHC antijenleri, otoantijenlerin immunositleri aktive etmelerini engeller. Spesifik T-lenfosit klonu çoğalır ve hedef dokunun aktif immüno sit infiltrasyonu oluşur (Şekil 2). Lenfokinler hücrelerin birbirleriyle olan ilişkilerinin kolaylaştırılmasına, immunositlerin aktivasyonuna ve doku yıkımına neden olur. Öte yandan intersellüler adezyon molekülleri, proinflatuar sitokinler tarafından uyarılırlar ve aktive olmuş immüno sitlerin hedef dokuya etkileri ile doku yıkımını kolaylaştırırlar (14, 15).

P-450 2D6 ve asialoglikoprotein reseptör, he-

**Şekil 2.** Hücresel immün hipotezin şematik görünümü.

Temel defekt P-450 IID veya asialoglikoprotein reseptörlerini sunan klas II MHC antijenlerinin anormal ekspresyonuna dayanmaktadır. Buna alternatif olarak, otoreaktif helper veya sitotoksik T hücre tabiatında hatalı kolonlara da dayanabilir.



def otoantijenler için adaydırlar. Her biri hepatosit yüzeyinde eksprese olur ve her biri antijenle reaktif olan lenfositlerce infiltr-redir. Yapılan çalışmalarda portal alanın ve skar dokusunun helper T-lenfositler tarafından infiltr edildiği gösterilmiştir. Karaciğer dokusunda supressor/sitotoksik oranının picemeal nekroz alanlarının yakınılarında, B-lenfositlerin ve naturel killer hücrelerin az bulunduğu bölgelerde baskın bulunduğu bölgelerde nekroze alanlar hakimdir. Bu bulgular, sellüler immün mekanizmayı desteklemekle beraber otoantijeniteyi açıklamaz. Bu noktada kalıtım ve dolayısıyla da HLA sistemi devreye girer. Belki, yaşla HLA'lar deprese olmakta ya da ilaç veya çevresel faktörler otoantijenlerin yapısını değiştirmektedir (15).

Hem hücresel hem de humoral mekanizma ile hastalığın tamamen açıklanması mümkün değildir. Çünkü bu mekanizmalar, ancak sadece hastalık aktif olduğunda geçerli olabilecektir.

**TANI**

Otoimmün hepatitlerin ayırıcı tanısının yapılması için patognomonik bir bulgu yoktur. Bu nedenle karaciğeri tutan diğer bazı patolojik durumların ayırt edilmesi gerekir. Bunların başında Wilson hastalığı, hemokromatozis,  $\alpha$ 1 antitripsin eksikliği, kronik B ve C hepatiti, toksik hepatit (alkol dahil), primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit gelir.

Otoimmün hepatitlerde karaciğerdeki histolojik değişikliklerin deneyimli gözlerce incelenmesi belirleyicidir. Bu hastalarda orta dereceden ağır dereceye kadar değişen picemeal nekrozis, lobüler hepatit, portal alanın plazma hücrelerince infiltrasyonun bulunması kronik hepatitten çok otoimmün hepatiti akla getirir. Bu saptamanın lenfoid agregasyon, safra kanalı hasarı ve steatoz yokluğunda spesifisitesi % 81'dir. Hastalığın histolojisi devamlı değiştiğinden, biyopsi yapıldığı anda bu karakteristik bulgular her zaman saptanamaz (5).



**Tablo 1.** Otoimmün hepatit tanısında önerilen skora sistem

<b>Klinik görünüm:</b>		<b>Otoantikolar:</b>	
Cinsiyet		ANA, SMA veya LKM1 titresi	
Erkek	0	>1:80	+3
Kadın	+2	1:80	+2
İmmünolojik hastalıklar	+1	1:40	+1
		<40	+2
		Diğer işaretler	+2
		AMA	
		Var	-2
		Yok	0
<b>Epidemiyolojik bulgular:</b>		<b>Histolojik görünüm:</b>	
Kan transfüzyonu		Piecemeal nekroz	+3
Evet	-2	lobular hepatitis ve	
Hayır	+1	bridging nekroz	
Alkol kullanımı	0, -1,	Bridging nekroz	+2
(miktarla orantılı olarak)	-2, +2	Rosettes	+1
Igm anti-HAV	+2	Plazma hücreleri (ileri seviyede)	+1
HBsAg veya IgM anti-HBc	-3	Safra kanalı değişiklikleri	
HCV RNA	-3	orta	-1
Anti-HCV ve/veya RIBA	-3	ileri	
Diğer viral işaretler	-2	geri dönüşümsüz	-3
Bütün viral işaretler negatif	+3		
<b>Laboratuvar:</b>		<b>Tedaviye cevap:</b>	
HLA-B8-DR3 veya DR4	+1	Tam cevap	+2
Globulin, IgG veya GG		Kısmi cevap	0
x 2	+3	Cevap yok	-2
x 1.5-2	+2	Relaps	+3
x 1-1.5	+1	Tedavi başarısız	0
x<1 normal	0		
Alk. fosfataz:ALT			
x<3 normal	+2		
x ≥3 normal	-2		
<b>Değerlendirme:</b>			
Tedaviden önce:	Tam tanı>15	Muhtemel tanı 10-15	
Tedaviden sonra:	Tam tanı>17	Muhtemel tanı 12-17	

**Tanı Kriterleri:** İlk kez Brighton, İngiltere’de (Temmuz 1992) otoimmün hepatitler için diagnostik kriterler geliştirilmiştir. Her bir laboratuvar, klinik, histolojik bulgu ve steroid tedavisi sonrası gelişen bulgular bu skora sistemi ile değerlendirilmektedir (Tablo 1). Uluslararası otoimmün hepatit grubunca geliştirilen bu skora sisteminde değerlendirme kesin veya

muhtemel şeklinde yapılmaktadır (4).

### ALT GRUPLAR

Otoimmün hepatitler immüno-serolojik özelliklerine göre üç tipe ayrılırlar (Tablo 2). Ancak, her üç tipin de geçerliliği henüz kanıtlanmamıştır. Bu şekilde bir ayırım yapılması hastaların sınıflandırılması, çalışma grupları arasında

**Tablo 2.** Otoantikörlara göre otoimmün hepatit alt grupları

	<i>Tip I</i>	<i>Tip II</i>	<i>Tip III</i>
Otoantikör	ANA, SMA, anti-F aktin	Anti LKM1, anti-P450 2D6, anti-core motif (254-271), anti-karaciğer sitozol 1	Anti-SLA, anti-karaciğer-pankreasın gösterilmesi
Olduğu düşünölen antijen	Bilinmiyor	P-450 2D6	Sitokeratin 8-18
HCV enfeksiyonu (%)	11	44-86	0
Yaş	10-20 45-70	2-14 (yetişkin, %4)	30-50
Kadın seks (%)	70	Belirgin değil	90
İmmünolojik hastalıklar (%)	17	34	58
Hipergamaglobünemi	+	+++	+
Düşük IgA	-	+	-
ANA ≥ 1:160 (%)	% 67	2	29
SMA ≥ 1:160 (%)	% 62	0	74
Paryetal hücre antikörları (%)	4	30	Belirgin değil
Siroz gelişimi (%)	45	82	75
Steroid cevabı	+++	++	+++

iletişimi ve homojeniteyi sağlaması açısından önemlidir (6).

### Tip I Otoimmün Hepatit

SMA ve/veya ANA bu tip otoimmün hepatitli olguların önemli bir bölümünde pozitifdir. Özellikle polimerize aktine karşı otoantikör tanı için oldukça karakteristiktir ve bazı bölgelerde hastalık "anti-aktin hepatiti" olarak bilinir (4, 6-8).

Tip I otoimmün hepatitli hastaların büyük çoğunluğu (% 70) kadın olup tipik olarak 40 yaşından küçüktür. Olguların % 17'sinde birlikte otoimmün tiroiditis, Graves hastalığı ve romatoid artrit gibi immünolojik hastalıklar vardır. Ülseratif kolit varlığı tanı için uygunluk gösterir. Fakat kolanjiografi ve histolojik inceleme yapılarak sklerozan kolanjitin de ayırt edilmesi gerekir. Gerçekte bu hastaların % 42'sinde primer sklerozan kolanjite ait değişiklikler vardır ve steroid tedavisine direnç gösterirler. Tip I otoimmün hepatit hastalarının % 25'i yavaş seyirli olup agresiftir ve siroz ile belirebilir. Vakaların % 25'inde ise semptomlar akut bir seyir gösterir (1).

### Tip II Otoimmün Hepatit

Anti-LKM1'in varlığı ile karakterizedir. Bu antikör karşılıklı olarak SMA ve/veya ANA seropozitivitesini ortadan kaldırır (yetişkinlerde % 4

oranında birlikte bulunabilirler). Bu otoantikörların farelerin böbrek proksimal tubuluslarına ve hepatositlerinin sitoplazmalarına karşı geliştikleri tespit edilmiştir. Bu reaktivite AMA pozitifliğini de akla getirebilir. Retrospektif analizler % 27 oranında AMA-seropozitif hastanın aynı zamanda anti-LKM1 için de seropozitif olabildiğini göstermiştir.

Tip II otoimmün hepatit esas olarak çocukları (2-14 yaş) etkiler ve daha çok Batı Avrupa'da yaygındır (Fransa ve Almanya). Hastalık yetişkinlerde de görülür, fakat bu formu ABD'de nadirdir. Hastalığın klinik sunumu Tip I otoimmün hepatitten farklıdır ve daha agresif seyreder, siroza doğru fulminan ve progresif bir gidiş gösterebilir. Tip II otoimmün hepatitli hastalarda gammaglobulin seviyeleri (özellikle IgA) daha düşüktür; ANA ve SMA negatiftir. Vitiligo, insulin-bağımlı diabetes mellitus gibi karaciğer dışı immünolojik hastalıklar daha sıktır. Paryetal hücreler, Langerhans adacıkları, tiroid gibi organ-spesifik antikörlar tip I otoimmün hepatitten fazla görülür (Tablo 2) (4, 6).

Hepatit C virüsü, tip II otoimmün hepatitlerde etyolojik neden olarak görölmektedir. İtalya ve İspanya'da yapılan çalışmalarda anti-LKM1 seropozitivitesi gösteren bu hastaların % 86'sında anti-HCV seropozitivitesi saptanmıştır. Bunların bazıları yalancı-pozitivite gösterse bile çoğunun





**O**toimmün hepatit tanısı konulan bütün hastalara tedavi uygulanması gerekmez. Uygulanacak tedavi modellerinin kar/zarar oranı gözönüne alındığında ciddi, hızlı progresyon gösteren hastaların tedavi edilmeleri gerektiği görülür.

gerçekten enfekte olduğu kanıtlanmıştır. Bu gözlemler, tip II otoimmün hepatitlerin tip IIa ve tip IIb olmak üzere iki alt gruba ayırmak gerekliliğini doğurmuştur. Tip IIa hastalarında HCV enfeksiyonu görülmez ve klasik otoimmün hepatit tablosu vardır. Bunların büyük çoğunluğu genç kadınlardır. Yüksek titrede anti-LKM1 pozitifliği vardır ve steroid tedavisine yanıt vermezler. Bunun aksine tip IIb hastaları, serolojik olarak gerçek HCV enfeksiyonu gösterirler ve klinik profil olarak kronik viral hepatit tablosu çizerler. Hastalar tip IIa'ya göre daha yaşlıdır ve erkeklerde siktir. Aminotransferaz aktivitesi ve anti-LKM1 titresi daha düşüktür. Bu hastalar interferon tedavisine adaydırlar (9, 10).

### Tip III Otoimmün Hepatit

Karakteristik olarak hepatosit içindeki sitoke-ratin 8 ve 18'e karşı gelişen anti-SLA saptanır. Tip III otoimmün hepatitli hastalar karakteristik olarak genç ve çoğunlukla kadındır (% 90). Bu hastalarda tipik olarak anti-LKM1'e rastlanmaz, ancak % 74 oranında SMA veya AMA seropozitivitesi vardır. Öte yandan anti-SLA seropozitifliği, diğer immünolojik işaretlerin pozitif olmasını gerektirmez. Tip I otoimmün hepatitli vakaların % 11'inde anti-SLA bulunur ve seronegatif hastalarla pozitif hastalar arasında klinik, laboratuvar veya steroid tedavisine cevap açısından bir fark yoktur (1).

SLA'ya karşı otoantikörler, sadece otoimmün hepatitlilerde görülür. Bu nedenle, anti-SLA iyi bir otoimmün hepatit işareti olabilir. Tip III otoimmün hepatitin gerçek ayrı bir grup mu, yoksa tip I otoimmün hepatitin bir formu mu olduğunun ayırımı tam yapılamamıştır. Belki de anti-SLA'nın en büyük klinik önemi kriptojenik hepatitli hastaların tanısının konulmasındadır.

Karaciğer ve pankreasa karşı antikör (anti-LP), tip I otoimmün hepatitin diğer işaretleri ile birlikte bulunabilmekle beraber, % 33 vakada kri-

tojenik hepatitin otoimmüniteyi gösteren tek belirleyicisi de olabilir. Ayrıca, anti-LP tip III otoimmün hepatitte de pozitif olabilir (1).

### Klasik olmayan otoimmün hepatit formları

"Otoantikör-negatif otoimmün hepatit" otoimmün hepatitten ayırt edilemeyen klinik bir parametredir. Bu hastalar benzer yaş, cinsiyet ve histolojik (tip I otoimmün hepatite yakın) özelliklere sahiptirler. İmmunoserolojik fenotip ve insan lökosit antijenleri (HLA B8 % 49-75, DR3 % 51-71, A1-B8-DR3 % 38-57) olarak da benzerdirler. Ayrıca steroid tedavisine çok iyi cevap verirler (% 78-83 remisyon).

Otoantikörler yönünden seronegatif hastalarda sonradan SMA ve/veya ANA seropozitivitesi gelişebilir veya daha az klasik otoantikörler olan anti-SLA veya anti-LP seropozitivitesi gelişebilir. Tanı, otoantikörler hariç, otoimmün hepatitin bütün kriterlerine uyması ile konur. Özellikle de steroid tedavisine iyi cevap veren olgularda, skorlama sistemi tanı için en iyi yoldur (1, 9, 10).

Otoantikör-negatif otoimmün hepatit ile sinonim bir ifade de kriptojenik kronik hepatittir ve bütün belirgin klinik bulguların kaybolduğu end-stage inaktif siroz olan kriptojenik kronik karaciğer hastalığından ayırılmemelidir (11).

### TEDAVİ

Otoimmün hepatit tanısı konulan bütün hastalara tedavi uygulanması gerekmez. Uygulanacak tedavi modellerinin kar/zarar oranı gözönüne alındığında ciddi, hızlı prog-resyon gösteren hastaların tedavi edilmeleri gerektiği görülür (Tablo 3) (17).

Serum AST seviyesinin 10 kattan daha fazla arttığı veya 5 katlık bir artışla beraber en az 2 kat artmış hipergamaglobulineminin olduğu durumlarda, hastanın 3 yıllık yaşam süresinin

**Tablo 3.** Tedavi endikasyonları

<i>Mutlak</i>	<i>Relatif</i>	<i>Gereksiz</i>
On kattan fazla artmış AST seviyesi	On kattan az artmış AST seviyesi	Minimum AST ve gamaglobulin seviye anormallikleri
Beş kat artmış AST seviyesi + en az iki kat artmış gamaglobulin seviyesi	Beş kat artmış AST + iki kattan az artmış gamaglobulin seviyesi	Minimum veya semptomsuz hastalar
Bridging nekroz	Periportal hepatit	İnaktif siroz
Multilobular nekrozis	Orta dereceli semptomatik bulgular (özellikle ağır halsizlik)	Hafif inflamatuvar aktivite ile birlikte karaciğer yetmezliği
Progresyon		*Tedavi ile artan morbidite
Ağır semptomatik bulgular		

\*Psikoz, vertebral kırıkla beraber seyreden osteopeni, ciddi osteopeni

% 50 ve 10 yıllık yaşamının da % 10 olduğu gösterilmiştir (18). Multilobüler veya bridging nekroz gelişimi tedaviyi kaçınılmaz kılar; çünkü bu hastaların % 82'sinde 5 yılda siroz gelişimi izlenmekte ve % 45'i karaciğer yetmezliğinden ölmektedir (17). Bunun aksine laboratuvar bulguları çok ciddi olmayan olgularda prognoz daha iyidir ve bu hasta grubunda tedavinin kar/zarar oranı belirsizdir (17).

Steroid tedavisi ciddi otoimmün hepatitli hastalarda halen standart tedavi yöntemidir, fakat bu tedavinin her zaman etkili olduğu söylenemez (17, 18) Karaciğer biyopsisi tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır. Eğer koagülasyon defekti bunu engelliyorsa, steroid ile remisyona sağlanır sağlanmaz biyopsi yapılmalıdır (18).

Genellikle 30 mg/gün dozunda prednizolon ilk hafta verilir. İkinci-üçüncü haftalar azaltılarak 10-15 mg/gün'e düşülür. Her ay karaciğer testleri kontrol edilir. Altıncı ayda klinik ve biyokimyasal tüm testler tekrarlanır; biyopsi yapılır. Tam remisyona sağlanırsa prednizolon yavaşça azaltılarak 2 ayda bırakılır. Relaps başlarsa tekrar başlanır. Remisyona sağlanmazsa 6 ay daha idame dozda devam edilir ve 50-100 mg/gün azatioprin ilavesi düşünülür. Maksimum 20 mg/kg prednizolon ve 100 mg azatioprin verilebilir. Genel olarak prednizolon tedavisi 2-3 yıl veya daha uzun devam edebilir. Çoğunlukla hayat boyu devam eder. İlacın erken kesilmesi relapsa neden olur. Uzun süre 10 mg/gün doz ter-

**Tablo 4.** Tedavi rejimleri

<i>Doz aralığı</i>	<i>Tedaviye başlanması</i>		<i>Tedavinin kesilmesi</i>	
	Prednizon+azatioprin (günlük)	Prednizon (günlük)	Prednizon+azatioprin (günlük)	Prednizon (günlük)
1. hafta	30 mg + 50 mg	60 mg	7.5 mg + 50 mg	15 mg
2. hafta	20 mg + 50 mg	40 mg	7.5 mg + 50 mg	10 mg
3. hafta	15 mg + 50 mg	30 mg	5 mg + 50 mg	5 mg
4. hafta	15 mg + 50 mg	30 mg	5 mg + 25 mg	5 mg
5. hafta	10 mg + 50 mg	20 mg	2.5 mg + 25 mg	2.5 mg
6. hafta	İdame	İdame	2.5 mg + 25 mg	2.5 mg
7. hafta	İdame	İdame	Kes	Kes



**Tablo 5.** Viral işaretlerle birlikte otoimmün hepatitlerin tedavisi

Klinik görünüm	Tedavi modeli
Geçirilmiş enfeksiyon	Kortikosteroid
HBsAg(-)/anti-HBsAg(+)	
Anti-HBc(+) sadece/IgM(-)	
Yanlış pozitif viral işaretler	Kortikosteroid
Anti-HCV(+)/RIBA non-reaktif	
Anti-HCV(+)/HCV RNA(-)	
Şüpheli viral enfeksiyon	Kortikosteroid
Anti-HCV(+)/RIBA belirgin değil	
Gerçek viral enfeksiyon ve	
ANA veya SMA <1:320	İnterferon
Anti-LKM1	İnterferon
ANA veya SMA ≥1:320	Kortikosteroid denemesi
ANA veya SMA ≥1:40	Kortikosteroid denemesi
Sadece tiroid antikoları	İnterferon denemesi

cih edilir. Prednizondan çok prednizolon verilmelidir. Kan seviyesi prednizolonla daha iyi takip edilir (Tablo 4) (17-20).

Viral serolojileri pozitif hastalarda, özellikle de tek düşük otoantikör titreli (<1:320), gerçek viral enfeksiyonlu hastalar, viral enfeksiyonun baskın olduğu olgular olarak değerlendirilmeli ve interferon tedavisine alınmalıdır (Tablo 5). Benzer söylemler gerçek viral enfeksiyonlu ve anti-LKM1 seropozitif olgular için de geçerlidir (Tablo 5). İtalya’da yapılan çalışmalar bu hastaların antiviral tedaviyi tolere edebildiğini göstermiştir (1).

Olguların % 9’unda gerçek viral enfeksiyon ile birlikte SMA ve ANA titreleri de 1:320’yi geçmektedir. Bu hastalarda muhtemelen her iki hastalık da birlikte bulunmaktadır ve tedavi stratejisi muhtemelen klinik olarak baskın olan hastalığa göre yönlendirilecektir. Bu hastalarda interferon, otoimmün komponentin alevlenmesine neden olabilir. O zaman steroid tedavisi denenebilir. Bu şekildeki bir yaklaşım ampirik görülebilir. Ancak, mantığı “*primum non nocere*” üzerine kurulmuştur. Bu hastalar tedaviden yarar görebilir, fakat relaps gelişme ihtimali çok yüksek olduğundan idame tedavisine uzun süre devam etmelidir (1, 3, 10).

Hastaların % 9’unda tedavi başarısız olmakta, % 13’ünde 3 yıllık sürekli tedaviye rağmen tam olmayan bir cevap sağlanmakta,

% 13’ünde ilaç toksisitesinden dolayı tedaviye son verilmekte, % 70’inde remisyonunun sağlanıp, tedaviye son verilmesinden sonra relaps gelişmektedir. Tam bir remisyon sağlanmadığında hastalığın progresyonu ve % 40 hastada 10 yıl içinde siroz gelişimi söz konusudur. Açıkçası, tedavisi tam bir çıkmaz sokaktır. Eski doz uygulamaları yeniden gözden geçirilmeli, potent immunosüpresif ve sito- protektif ilaçlar değerlendirilmelidir. Karaciğer transplantasyonu dekompanse hastalarda en başarılı tedavi yöntemidir, fakat bu kısıtlı kaynağı korumak için yeni ilaç rejimlerine ihtiyaç vardır (17-19).

### KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Otoimmün hepatitin normal seyri sırasında veya steroid tedavisinden sonra ağır karaciğer yetmezliği gelişirse transplantasyon kaçınılmazdır. Transplantasyon sonrası 5 yıllık yaşama şansı transplantasyon uygulanmayanlara göre % 92’dir. Allograftta rekürrens gelişimi çok nadirdir. Transplantasyon endikasyonu için klinik, laboratuvar veya histolojik spesifik bir kriter yoktur. Ancak, otoimmün hepatitte uygulanmakta olan tedaviye cevap genellikle iki hafta içinde alınır. Bu süre içinde de bir sonraki tedavi rejimine karar verilmelidir. Transplantasyona da mümkün olduğu kadar bu süre içinde karar verilmelidir (17).

### YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

**Siklosporin:** Özellikle irreversibl olarak lenfositler üzerine etkilidir. Solubl lenfokinleri inhibe ederek, aktive olmuş T-helper hücrelerinin klonal artışı baskılar. Bu sayede sitotoksik T-lenfosit klonu artışı kadar T-lenfositlere bağımlı B-hücrelerinden antikör üretimini de baskılamış olur (20, 21).

Siklosporin 5-6 mg/kg/gün dozunda otoimmün hepatitli, steroide dirençli veya ilaç toksisitesi gelişmiş vakalarda kullanılabilir. Bir yıllık tedaviden sonra çok iyi sonuçlar bildirilmiş, fakat steroidlere karşı kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Diğer taraftan siklosporinin renal yetmezlik, hipertansiyon ve malignensi gibi çok önemli yan etkileri vardır. Daha da önemlisi hastaların hepsinde tedavi kesildikten sonra relaps gelişmiştir (21, 22) (Tablo 6).

**FK-506:** *Streptomyces tsukaensis* isimli bir toprak mantarından elde edilen immunosüpresif bir

**Tablo 6.** Otoimmün hepatitin tedavisinde geliştirilmekte olan tedavi yöntemleri

<i>İlaç</i>	<i>Mekanizma</i>	<i>Durum</i>
Siklosporin	Lenfokinlerin salınımını inhibe ederek, T lenfositlerin klonal çoğalmını engeller.	Steroid kullanımında başarısızlık ya da toksisite geliştiğinde ampirik kullanım
FK 506	İnterlökin-2 reseptörün ekspresyonunu engelleyerek siklosporin gibi davranır	Siklosporin kullanılmadığında
Timus ekstresi	Supressor T-hücre aktivitesini artırarak, immünoglobulin üretimini engeller.	Kontrollü (az sayıda çalışmada) çalışmalarda relapslar üzerine etkisiz olduğu görülmüş.
Uzun zincirli doymamış fosfatidilkolin	Hepatosit membranını modifiye ederek sitoproteksiyon sağlar.	Bir çalışmada prednizolon ile birlikte kullanıldığında karaciğer biyopsi bulgularında iyileşme sağladığı görülmüş.
Arginin tiazolidin karboksilat	Sitoproteksiyon	Az sayıda çalışma
Ursodeoksikolik asit	Klas-1 HLA ekspresyonunu değiştirerek, sitoproteksiyon sağlar.	Kontrolsüz çalışmalarda laboratuvar sonuçlarında iyileşme
Brequinar	Pirimidin sentezini inhibe ederek, lenfosit çoğalmını engeller.	Test edilmedi; teorik avantajları var.
Rapamisin	Aktive olmuş lenfositlerin çoğalmını inhibe ederek, IL-2'den sonra iletimi ve reseptör bağlanmasını bloke eder.	Test edilmedi; teorik avantajları var.

ajandır. Siklosporine benzer, fakat daha potent ve daha az yan etkiye sahiptir. Sınırlı klinik çalışmalar göstermiştir ki, günde iki kez 4 mg dozunda kullanıldığında üç aylık dönemde bilirubin ve AST seviyelerinde önemli düşmeler sağlanmıştır. Bu çalışmalarda karaciğer fonksiyonlarında tam bir iyileşme sağlanmamış, bi-yopsi ile kontrol edilmemiş ve renal fonksiyonlar değerlendirilmemiştir (22, 23).

**Timik hormon ekstreleri:** Supressor T-lenfosit aktivitesini stimüle ederek, immünglobülin üretimini inhibe ederler. Dolayısıyla, otoimmün hepatitte kullanımının mümkün olması beklenebilir. Ancak, ilk çalışmalar timik hormon ekstresi alanlarla klasik tedavi alanların ilaç kesildikten sonra gelişen relaps açısından timik ilaç alanlarla almayanlar arasında fark olmadığını göstermiştir. İlacın dozu, süresi ve verilme yolu henüz kesinleşmemiştir (20, 22).

**Polyansature fosfatidilkolin:** Prednizolonla birlikte otoimmün hepatitin tedavisinin başlangıcında kullanılmıştır. Ancak, etki mekanizması ortaya konulamamıştır. Çift-kör çalışmalarının sonuçlarına göre, kombine kullanım tek başına prednizolon kullanımına göre hepatosit membranında değişiklikler yaparak karaciğerdeki sitotoksik atakları bloke etmekte veya değiştirmekte ve histolojik aktiviteyi daha fazla azaltmaktadır. İlk çalışmalar bu tedavinin başla-

rılı olduğunu göstermesine rağmen henüz başlangıç tedavisi olarak önerilmemektedir. Benzer sonuçlar arginin tiazolidinkarboksilat için de bildirilmiştir (24).

**Rapamisin:** Otoimmün hepatitte kullanımına ait teorik bilgilerin olduğu ancak, henüz pratikte kullanımına geçilmeyen diğer yeni bir immunosupresiftir. Bu ilaç IL-2'nin üretimini ya da bağlanma özelliklerini inhibe etmeden, reseptörüne bağlanarak uyarıyı itilmesini engeller. Dolayısıyla interlökin-bağımlı lenfositlerin antijen-spesifik klonal çoğalmalarını engeller (23).

**Ursodeoksikolik asit:** İki ay süreyle (250 mg, 500 mg ve 750 mg dozlarında) uygulanmış, kronik hepatitli vakalarda serum aminotransferaz ve gammaglutamil transferaz seviyeleri düşmüştür. Ursodeoksikolik asit muhtemelen hidrofobik (yüksek deterjan etkili) safra asitlerini hepatositten uzaklaştırmakta ve ileal emilimlerini engellemekte, hepatosit membranını toksik etkilerden korumakta, hepatosit membranı üzerindeki klas I HLA ekspresyonunu değiştirmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalarına ihtiyaç vardır (20, 25).

**Brequinar:** *De novo* sentezlenmiş primidin inhibitörüdür. Lenfosit proliferasyonunu ve lenfosit bağlantılı B-lenfositlerin antikor üretmelerini etkili olarak engeller. Hayvan çalışmalarında kalp, karaciğer ve böbrek allograft rejeksi-



yonlarını önlediği, özellikle de siklosporin gibi diğer immunosupresiflerle kombine edildiklerinde çok etkili oldukları gösterilmiştir. Brequinar'ın T-lenfosit proliferasyonu, sitotoksik T-lenfosit gelişmesi, B-hücre proliferasyonu ve antikor sekresyonunu otoimmün hepatitli hastalarda değiştirdiği gösterilmiştir (26).

Görüldüğü gibi hiçbir tedavi seçeneğinde oturmuş bir doz, yan etki, etki mekanizması ve etkinlik derecesine ait belli bir profil mevcut değildir. Bu perspektiften bakıldığında da steroidler için kontrollü doz-cevap çalışmalarına ve otoimmün hepatitin de etyo-patogeneze ait bilgilerin tamamlanmasıyla yeni ajanlara gereksinim olduğu bir gerçektir (1).

#### KAYNAKLAR

1. Czaja AJ. Autoimmun hepatitis: Evolving concept and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995; 40 (2) 435-56.
2. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Sherlock S (ed). 9th edition. Blackwell Scientific Publications, 299-306, 1993.
3. Alper A. Otoimmün hepatit. Ders notları. GATA 1995
4. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19:1513-20.
5. Bach N, Tung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15: 572-7.
6. Cassani F, Muratori L, Manotti P, et al. Serum autoantibodies and the diagnosis of type-I autoimmune hepatitis in Italy: A reappraisal at the light of hepatitis C virus infection. *Gut* 1992; 33: 1260-3.
7. Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Sem Liver Dis* 1984; 4: 1-12
8. Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M, et al. Type II autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Lancet* 1990; 335: 258-9.
9. Bianchi FB, et al. Impact of international autoimmune hepatitis group scoring system in definition of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (1): 166-71.
10. Czaja AJ, Carpenter HA: Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig. Disease and Sci.*, 41/2: 305-14, 1996.
11. Czaja AJ. Current problem in the diagnosis and management of chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 311-23.
12. Magrin S, Craxi A, Fabiano C, et al. Is autoimmune chronic active hepatitis a HCV related disease? *J Hepatol* 1991; 13: 56-60.
13. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and viral infection. *J Clin North Am* 1994; 23: 547-66.
14. Michieletti P, Wanless IR, Katz A, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994; 35: 260-5.
15. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen P450 II D6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1522-8.
16. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predisposition for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 816-22.
17. Martin P, Friedman LS. Management of chronic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 80 (5): 973-94.
18. Crapper RM, Bhathal PS, Mackay IR, Frazer IH. "Acute" autoimmune hepatitis. *Digestion* 1986; 34: 216-25.
19. Czaja AJ, Hay JE, Rakela J. Clinical features and prognostic implications of severe corticosteroid-treated cryptogenic chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 23-30.
20. Dwain L, et al. Steroid therapy of chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (2): 300-8.
21. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993; 45: 953-1040.
22. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus: A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993; 46: 746-94.
23. Bierer BE, Jim YJ, Fruman DA, et al. FK 506 and rapamycin: molecular probes of T-lymphocyte activation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2850-5.
24. Neuberger J, Hegarty JE, Eddleston ALF, Williams R. Effect of polyunsaturated phosphatidylcholine on immune-mediated hepatocyte damage. *Gut* 1983; 24: 751-5.
25. Rosiagni A, Battezzati PM. Effects of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis: A dose-response study. *Hepatology* 1991; 13: 339-44.
26. Cramer DV, Chapman FA, Jaffee BD, Jones EA. The effect of a new immunosuppressive drug, brequinar sodium, on heart, liver, and kidney allograft rejection in the rat. *Transplantation* 1984; 37: 363.