

Otoimmün Hepatit

Tuğçe AK

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH), karaciğerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Otoantikorlar yüksek titrede pozitifdir ve serum immünoglobulin seviyeleri artmıştır. Dünyada otoimmün hepatitin insidansı 0.7-2 (Güney İsrail - Yeni Zelanda) /100 000 arasında değişirken, prevalansı 4-25 (Singapur- Yeni Zelanda) /100 000'dir (1,2). Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise, insidansı 11-25/100 000, prevalansı 0.9-2/100 000 arasındadır (3).

Hastalık akut hepatit kliniği ile başlayabilir, kronik karaciğer hastalığı şeklinde seyir gösterirken siroza ilerleyebilir. Lupoid hepatit, plazma hücreli hepatit ve otoimmün kronik aktif hepatit olmak üzere birçok farklı şekilde isimlendirilmiştir. "Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu", otoimmün hepatit isminin bu hastalık için en uygun ifade olduğuna karar vermiştir (4). Otoimmün hepatit; tanısı zor, tanı alındığında ise tedavi edilmesi komplike olan bir hastalıktır. Bu derleme hastalığın güncel tanıları hakkında bilgi vermek ve tedavi prensiplerini incelemek amacıyla yazılmıştır.

PATOGENEZ

Teorilerden biri hastalığa genetik olarak yatkın olan bireylerin, tetikleyici çevresel bir nedenle karşılaştığında hastalığın ortaya çıkabilme ihtimalinin olduğunu ileri sürer. Genler ve otoimmün süreç arasındaki net ilişki tam anlamıyla açıklanamamıştır, ancak moleküler düzeyde, doku uygunluk kompleksi [majör histokompatibilite kompleksi (MHC)] ve T hücre reseptörü antijeninin patogeneze rolü vardır. Yapısında antijen-MHC kompleksi bağlanma bölgesi, tamamlayıcı

bölgeler ve belirleyici bölgeler içeren üçlü bir kompleksin de hastalıktan sorumlu olduğu söylenir (5).

Virüsler, bazı ilaçlar, şifalı bitkiler ve aşılar tetikleyici ajanlar olarak geçer, ancak bunlarla ilgili antijenlerin patogeneze rolü hala açıklanamamıştır ve çoğu durumda, otoimmüniteyi tetikleyen spesifik bir etken klinikte tespit edilemez (6,7). Kanıtların çoğu OİH patogenezinde, B hücre fonksiyonunda da birtakım bozukluklar olmasına rağmen temel sebebin T hücre fonksiyonundaki bozukluk olduğunu gösterir. Otoreaktif T hücreleri immün sistemden kaçmayı başarır ve bu durum inflamasyon ve nekrozla sonuçlanır.

OİH'nin sınıflandırması, otoantikorların tipine göre yapılır, ancak bu antikorların hastalığın patogenezindeki rolünü destekleyecek mekanizmalar aydınlatılmamıştır.

İki ana OİH formu tanımlanmıştır: tip 1 ve tip 2. Hem otoimmün hepatit hem de primer biliyer kolanjit (PBK)/primer sklerozan kolanjit (PSK) özellikleri gösteren tip overlap sendromu olarak adlandırılır (8).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Prezentasyon Paternleri

OİH'nin birçok farklı fenotipi vardır; bu nedenle, anormal karaciğer fonksiyon testleri olan, akut hepatitle başvuran, siroz veya akut karaciğer yetmezliği olan hastalar ayırıcı tanıda yer almaktadır (9). Hasta akut hepatit ile gelebilir veya ataklarla seyreden kronik hastalık şeklinde karşımıza çıkabilir (8). Ayrıca asemptomatikken veya subklinikken de rastlanabilir.

Asemptomatik hastalar, kan bağıışı öncesi yapılan tarama muayenelerinde saptanabilmektedir. Bu gibi rastlantısal durumlarda, yüksek aminotransferaz düzeyleri, karaciğer hastalığının varlığını gösteren tek belirtidir. Bazen, başka bir sebepten abdominal cerrahi gerçekleştirilirken cerrah anormal, bazense sirotik bir karaciğere rastlar ve hastalığı bu şekilde yakalayabilir.

Akut karaciğer yetmezliği, sarılık ve koagülopati ile de başvuran hastalar vardır, ancak bu prezentasyonlar çok nadirdir (10,11).

Ekstrahepatik Hastalıklarla İlişkisi

OİH'li hastalar, eşlik eden başka bir otoimmün hastalığa da sahip olabilirler. İlişkili olan yaygın otoimmün hastalıklar; otoimmün tirodit, romatoid artrit, tip 1 diabetes mellitus, ülseratif kolit ve çölyak hastalığıdır (12). Deri bulguları hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. İlk prezentasyonda, hastaların yüzde 8 ile 17'sinde döküntüler görülür ve en sık şekli geçici, spesifik olmayan, özellikle de yüz, gövde ve üst kollarda makülopapüler döküntüdür (3, 13).

Laboratuvar Testleri

Karaciğer fonksiyon testleri

Akut durumlarda, aminotransferazlardaki [alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)] artışlar, referans aralığının 10-20 katını aşabilir ve alkalen fosfatazin (ALP) AST'ye (veya ALT) oranı genellikle $<1:5$ ve bazı durumlarda ise $<1:10$ 'dir (14). İlk başvurusunda kronik semptomları veya sirozu olan hastalarda, AST ve ALT yükselmeleri daha az belirginken, ALP'nin AST'ye (veya ALT) oranı daha düşüktür (yaklaşık 1:2).

İmmünogamaglobülinler

OİH'nin karakteristik laboratuvar özelliği gamaglobülinlerde, özellikle de immünoglobulin (Ig) G'de yükselmedir. İmmünoglobulin A ve immünoglobulin M seviyeleri tipik olarak normaldir (15).

Otoantikolar

Antinükleer antikor (ANA), OİH'de en yaygın saptanan otoantikordur. Serumda saptanabilen tek otoantikör çoğunlukla ANA'dır. Anti-düz kas antikoları (ASMA) OİH için ANA'dan daha spesifiktir. Serumda soluble liver antigen'e karşı oluşan

antikör (anti-SLA) ve karaciğer pankreas antijenlerine karşı gelişen antikör (anti-LP), tip 1 OİH'li erişkin hastaların yaklaşık yüzde 10 ile 30'unda saptanır (16,17).

OİH için karakteristik görüntüleme yöntemleri yoktur ve görüntüleme çalışmaları rutin olarak tüm hastalarda yapılmamaktadır (18).

TANISAL DEĞERLENDİRME

OİH bir dışlama tanısıdır. Şüphelenilen hastalara aşamalı olarak testler yapılır. Bu yaklaşım, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği'nin (AASLD) yayınladığı kılavuzlarla büyük ölçüde tutarlıdır (18).

Serum aminotransferaz yüksekliği olan yetişkinler için, başlangıçta serum globülinlerine ve serolojik marker düzeylerine bakılır. Bunlar; ANA, ASMA, anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikör tip 1 (ALKM-1), anti-mitokondrial antikör (AMA) ve Ig G'dir.

Yukarıda belirtilen otoantikörler negatif ise ek otoantikörlere bakılır: [perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikör (p-ANCA), anti-karaciğer sitozol tip 1 (anti-LC-1), soluble liver antijene karşı oluşan antikör ve karaciğer pankreas antijenlerine karşı gelişen antikör (anti-LP)]. Erişkin hastalarda manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ile görüntüleme yapılabilir (19). Ama bu yöntem PSK hakkında bilgi vermez.

OİH tanısı için rutin karaciğer biyopsisi gerekli değildir, pozitif otoantikör varlığı ve/veya yüksek Ig G veya gamaglobülin düzeyleri olan hastalarda klinik özelliklere göre hastalıktan şüphelenilir. Otoimmün hepatit şüphesi kuvvetli olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapmak tercih edilir, çünkü histolojik değerlendirme tanıyı doğrulayabilir ve tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olabilir (20).

Tanısal Skorum Sistemi

Klinik çalışmalara dayanan, güvenilirliği düşük, basit bir skorum sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem otoantikör titrelerine, Ig G seviyelerine, karaciğer histolojisine ve viral hepatitin dışlanmasına dayanır (Tablo 1). Bu sistem atipik seyir gösteren hastalar için doğru sonuç vermeyebilir (21).

Sınıflandırma

Otoantikör tiplerine göre hastalar iki alt tipine ayrılabilir: Tip 1 veya Tip 2.

Tablo 1. Basit skorlama sistemi*

Özellik	Bulgular	Puan
Otoantikörler		
SMA veya ANA	1/40	+1
	≥1/80	+2
Anti-LKM1	1/40	+2
Anti-SLA	pozitif	+2
İmmunoglobulin G	Anormal	+1
	>1.1 üst sınır	+2
Histolojik bulgular	Tipik bulgular	+2
	Uyumlu bulgular	+1
Viral hastalık (HBV, HCV, vb.)	Yok	+2
Teşhis skoru	Kesin OİH	≥7
	Muhtemelen OİH	6

* (21) nolu kaynaktan alınmıştır.

SMA: Düz kas antikor. ANA: Antinükleer antikor. Anti-LKM1: Anti- karaciğer böbrek mikrozomal antikor tip 1. Anti-SLA: Soluble liver antigen'e karşı oluşan antikor HBV: Hepatit B virüsü. HCV: Hepatit C virüsü. OİH: Otoimmün hepatit.

Tip 1 otoimmün hepatit

Kuzey Amerika'daki OİH vakalarının %96'sını oluşturan tiptir, ABD'de ise en sık görülen tiptir, kadın/erkek oranı 4/1'dir ve kortikosteroidlere iyi yanıt verir. ANA ve ASMA varlığı ile karakterizedir (22).

Tip 2 otoimmün hepatit

Avrupa'da en sık görülen tiptir ve hastalar daha genç yaşta (genellikle 14 yaşından küçük), kortikosteroidlere yanıtları daha kötüdür ve tekrarlama eğilimleri daha sıktır. Anti- karaciğer böbrek mikrozomal antikor tip 1 (anti-LKM1) ve/veya anti- karaciğer sitozol tip 1 (anti-LC1) otoantikörlerinin varlığı ile karakterizedir (23).

Kriptojenik hepatit (otoantikorsuz tip)

OİH'nin tüm özelliklerine sahip hastaların yaklaşık %20'sinin dolaşımında ANA, ASMA veya ALKM-1 antikorları bulunmaktadır. Bu hastalar genellikle kriptojenik kronik hepatite sahip olarak kabul edilirler. Antiinflamatuar tedaviye pozitif cevap vermeleri, OİH hastası olduklarına dair tek göstergedir (24).

Farklı tanısal yaklaşımlar

OİH, PBK ve overlap sendromları dahil olmak üzere tüm otoimmün karaciğer hastalıklarının ayırımı, klinik, histolojik ve immünolojik özelliklere dayanır (25).

Primer biliyer kolanjit: M2 alt tipi ile izole edilmiş AMA varlığı, genellikle PBK anlamına gelir fakat ileri tetkiklerle değerlendirilmelidir. AMA, otoimmün hepatitli hastalarda nadiren tek başına izole edilir. Bununla birlikte, otoimmün hepatitli ve pozitif AMA'lı bazı hastalarda PBK gelişir. Karaciğer biyopsisinde PBK ile OİH ayırt edilemez, ancak genellikle OİH'te görülmeyen biliyer atrezi, inflamasyon, hasar veya peri-duktral fibrozis özelliklerine PBK sahiptir (25).

Overlap sendromları: PSK/OİH gibi overlap sendromunun teşhisi zor olabilir, ancak görüntülemelerdeki bulgular ile ayırt edebilir. Örneğin, PSK hastalarında, kolanjiyogramda karakteristik multifokal striktür ve intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra kanalı dilatasyonu varken, OİH hastalarında normal görünümde bir safra ağacı vardır (25).

TEDAVİ

Otoimmün hepatitli birçok hasta, tanı konulduğu anda gastroenteroloji uzmanına sevk edilmelidir. Bununla birlikte, OİH tedavisine aşına olan birinci basamak klinisyeni tarafından da tedavi edilebilir. Glikokortikoid tedavisi ile remisyona girmeyen, tedaviye rağmen kötüye giden veya tanı anında sirozu olan hastalar için ilgili uzmana sevk şarttır. Akut karaciğer yetmezliği ile başvuran hastalar derhal ilgili hastaneye, tercihen karaciğer nakli programı olan bir hastaneye yatırılmalıdır.

Tedavi Endikasyonları

Otoimmün hepatitli bir hastayı tedavi etme kararı alırken semptomların şiddetine, serum aminotransferaz ve gamaglobülin yüksekliğine, histolojik bulgulara ve yan etki potansiyeline bakılır.

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birini sağlayan hastalar tedavi edilmelidir:

- Serum aminotransferaz seviyeleri üst sınırın 10 katından fazlaysa
- Serum gamaglobülin seviyesi üst sınırın 2 katından fazlaysa
- Serum aminotransferaz düzeyi üst sınırın iki katından fazlaysa ve beraberinde
 - *Semptom varlığı*
 - *Üst sınırın iki katından az olsa bile, yüksek bir gamaglobülin seviyesi*

- Yüksek konjüge bilirübin seviyesi
- Biyopside interface hepatit
- Köprüleme nekrozu veya multiasiner nekrozun histolojik özellikleri varsa
- Biyopside inflamasyon ile birlikte siroz varsa
- Çocuksa

Yaklaşımımız genel olarak AASLD ve İngiliz Gastroenteroloji Derneği [British Society of Gastroenterology (BSG)] kılavuzları ile tutarlıdır. Ancak, birkaç şekilde farklılık gösterir.

AASLD kılavuzu, aminotransferazlar normalin 10 katından fazla olmadığı sürece, gamaglobülin seviyeleri normalin iki katından daha az olan hastalar için tedavi önermez. Eğer aminotransferazlar normalin en az beş katı ise, normalin iki katından daha fazla olan gamaglobülin seviyelerine sahip hastalar için tedavi önerir. AASLD'nin yaklaşımı ile ilgili sorun şudur; serum aminotransferaz veya gamaglobülin seviyesi ile histolojik hasarın derecesi pek örtüşmez. Pek çok durumda, serum aminotransferazlar veya gamaglobülin seviyeleri AASLD kılavuzunun önerdiğinden daha düşük bir seviyeye yükseldiğinde tedavinin gerekli olduğunu söyler.

Normal veya normale yakın serum aminotransferaz ve gamaglobülin yüksekliği olan, karaciğer biyopsisinde minimal inflamatuvar aktiviteye sahip asemptomatik hastalarda tedavi gerekmez. Bu tür hastalar hastalığın ilerlemesi adına nispeten düşük risk altındadır. Bununla birlikte, histolojik olarak nekroz veya multiasiner köprüleşme nekrozu olmadan yalnızca interface hepatit tanısı alan bir hastaya, özellikle hasta genç ise (<50) ciddi yan etkilerin oluşma ihtimalinin olmadığı bir tedavi şekli sunmak makul olacaktır. Tedavi edilmeyen hastalar ilerleyici hastalık bulguları açısından izlenmelidir. Herhangi bir semptom gelişirse, aminotransferaz veya gamaglobülin seviyeleri yükselirse veya takip biyopsilerinde aktif hastalık bulguları görülürse, yukarıdaki kriterler kullanılarak tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Siroz ve inaktif hastalığı olan (*karaciğer biyopsisinde inflamatuvar hücrelerin olmaması ve normal veya normale yakın serum aminotransferazlar ile karakterizedir*) hastalar için tedavi önerilmemektedir. Bu tür hastalarda, glukokortikoid yan etkilerinin gelişmesi daha riskli olabilir ve tedavinin yararı da belirsizdir (18,26).

Genel Tedavi Yaklaşımı

Bizim yaklaşımımız çoğu hastada glukokortikoid monoterapisi (prednizon veya prednizolon günde 60 mg, ardından yavaşça idame dozuna indirerek) ile tedaviye başlamaktır. Hafif hastalığı olan hastalar için (örn., aminotransferaz düzeyi normalin <10 kat olan), asemptomatik hastalar için düşük doz prednizon monoterapisi (günde 20 mg) bir alternatiftir (Tablo 2).

Tablo 2. Monoterapi ve kombine tedavi şekilleri*

	Prednizon	Prednizon+Azotiyoprin
1. Hafta	60	30 + 50
2. Hafta	40	20 + 50
3. Hafta	30	15 + 50
4. Hafta	30	15 + 50
Idame	20	10 + 50

* (18) nolu kaynaktan alınmıştır. Dozlar mg/g şeklindedir.

AASLD, glukokortikoid monoterapisi veya glukokortikoid ve azotiyoprin kombinasyonunu başlangıç tedavisi olarak önerir (18), BSG ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği [European Association for the Study of the Liver (EASL)], glukokortikoid ve azotiyoprin kombinasyonu tedavisini, glukokortikoid monoterapisine tercih eder (26,27).

Glukokortikoidlerin yan etkileri sebebiyle yüksek risk altında olan hastalar için düşük doz prednizon uygulanması şartıyla kombinasyon tedavisi seçilebilir. Budesonid, bu hastalarda prednizona bir alternatif olabilir, ancak emniyet ve etkinlik hakkındaki uzun vadeli veriler eksiktir. Yan etki potansiyeli olan ve tercih edilirken dikkat edilecek durumlar Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. Tedavi seçilirken dikkat edilmesi gereken durumlar*

Prednizolonun Seçildiği Durumlar	Kombine Tedavinin Seçildiği Durumlar
Sitopeni	Postmenopozal durum
Gebelik	Brittle diyabet
Malignite	Obezite
Kısa süreli	Akne
Thiopürin metiltransferaz eksikliği	Emosyonel değişkenlik
	Hipertansiyon

* (18) nolu kaynaktan alınmıştır.

Azatiyoprin, 6-merkaptopürinin ön ilacıdır ve her ikisi de, tiyopürin metiltransferaz (TPMT) enzim aktivitesi olmayan (enzim aktivitesi yokluğunda reaksiyon 6-tioguanin oluş-turmaya yönelir) aplastik anemiye sebep olabilir. Azatiyoprin kullanılacaksa, tedaviye başlamadan önce TPMT fenotipleme-si elde edilmelidir.

Daha sonraki tedavi, hastanın ilk tedaviye nasıl cevap verdi-ğine (remisyon, eksik cevap, başarısız tedavi, ilaç intoleransı) ve tedavi geri çekilirse hastada nüks oluşup oluşmayacağına bağlı olacaktır.

İndüksiyon Tedavisi

OİH için ilk tedavi tipik olarak azatiyoprin veya 6-merkaptopürin içeren/içermeyen bir glukokortikoid ile yapılır. Azatiyoprin veya 6-merkaptopürin ile tedaviye başlamadan önce, hastalara TPMT fenotiplemesi yapılabilir.

Uzun süreli glukokortikoid tedavisine ihtiyaç duyacak hasta-lar için latent tüberküloz testi de düşünülmelidir. Hastalar ay-rıca, eğer bağışık değillerse (tercihen immünoşüpresif teda-viye başlamadan önce), hepatit A ve B'ye karşı aşılmalıdır. Fulminan hepatit ve akut karaciğer yetmezliği olan hastalar, karaciğer yetmezliğinin yönetimi için gerekli merkezlere baş-vurmalıdır.

Glukokortikoid monoterapisi, kombinasyon tedavisi ile doğ-rudan karşılaştırılmamıştır ve bu konuda sınırlı veri ve klinik deneyim vardır. Azatiyoprin monoterapisi idame tedavisi ola-rak kullanılabilir, ancak indüksiyon tedavisi için etkili değildir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan glukokortikoid tipik olarak prednizondur, Avrupa'daki ise prednizolondur (prednizon ile aynı dozda verilir). 6-merkaptopürin ile kul-lanılırsa, azatiyoprin ile tedavi için önerilen dozun yarısında verilir (28).

Glukokortikoid Monoterapisi

OİH'li hastaların çoğunun başlangıç tedavisi için prednizon monoterapisi (günde 60 mg) tercih edilmektedir. Hafif seyir-li hastalar için (örn., aminotransferaz düzeyi normalin <10 katı olan), asemptomatik hastalar için, düşük doz prednizon monoterapisi (günde 20 mg) uygun bir alternatiftir. Gluko-kortikoidin yan etkileri açısından yüksek risk taşıyan, orta veya şiddetli seyirli hastalarda, azotioprin veya azotioprin (günlük 50 mg) + düşük prednizon kombinasyonu (gün-lük 30 mg) kullanılır. Prednizonun olası bir alternatifi olarak,

özellikle glukokortikoidin yan etkileri açısından yüksek risk taşıyan hastalar için azatiyoprin ile kombinasyon halinde bu-desonid kullanılabilir. Budesonid sirozlu hastalarda kullanıl-mamalıdır.

Hastaların yaklaşık yüzde 90'ında iki hafta içinde serum ami-notransferaz, bilirübin ve gamaglobülin düzeylerinde iyileş-me görülür. Bununla birlikte, histolojik iyileşme biyokimyasal iyileşmenin 3-8 ay gerisinde kalmaktadır. Yetişkinlerde otoan-tikor seviyeleri, hastalık aktivitesiyle paralel değildir ve aktivi-teyi izlemek için kullanılmamalıdır (18).

Glukokortikoid + Azotioprin Kombinasyonu

İmmünomodülatör bir ilacın (azatiyoprin veya 6 merkap-topürin) eklenmesi, glukokortikoidlerin düşük dozlarının kullanılmasına olanak sağlar ve glukokortikoid ile ilişkili yan etkileri azaltabilir. Kombinasyon tedavisi kullanırken, tipik olarak prednizon (günde 30 mg) ve azatiyoprin (günde 50 mg) seçilir. Azatiyoprin dozu, remisyonu sağlamak için, ge-rektiğinde günlük 2 mg/kg'a (günlük maksimum 200 mg doz) kadar artırılabilir.

Budesonid (günde 9 mg) ve azatiyoprin kombinasyon teda-visi, glukokortikoidlerin yan etkileri açısından yüksek riskli grupta olan veya sirozlu olmamak koşuluyla prednizonu tolere edemeyen hastalar için bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, budesonidin güvenilirliği ve etkinliği hakkında uzun vadeli veriler eksiktir.

Remisyon

Remisyon şu şartlarla sağlanır:

- Semptomların minimal veya hiç olmaması
- Serum aminotransferaz seviyelerinin normalleşmesi
- Serum bilirübin ve immünoğlobulin seviyelerinin nor-malleşmesi
- Karaciğer histolojisinde normalleşme veya sadece hafif portal hepatit bulguları (veya sirozlu hastalarda minimum aktivite veya hiç aktiflik olmaması) (18)

Laboratuvar testlerinin normalleşmesi ve histolojide normale yakın iyileşme genellikle 12 aydan önce gözlenmez (18).

Eklem ağrıları, remisyonunda olmaya rağmen sıklıkla devam eder. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı varsa aminotrans-feraz seviyeleri yüksek kalabilir. Ayrıca, bazı hastalarda, im-

münoglobulin seviyeleri remisyona rağmen yüksek kalır. Bu durum, diğer kronik inflamatuvar ve/veya otoimmün hastalıklara sekonder olabilir.

Tedaviye Yetersiz Cevap

Hastaların yaklaşık %13'ünde tedaviye yetersiz cevap görülür. Tedaviye iki veya üç yıl boyunca uyum göstermesine rağmen klinik, laboratuvar ve histolojide iyileşme veya kötüleşme olmaz.

Tedaviye tam olarak yanıt vermeyen bir hastanın değerlendirilmesindeki ilk adım, tedaviye uyumunu teyit etmektir. Uyumlu olmasına rağmen tedaviye tam cevap vermeyen hastalar için uzun süreli idame tedavisi de gerekir.

Glukokortikoid monoterapisi alan hastalara azatiyoprin (günlük 50 mg) eklenebilir. Glukokortikoidler ve azatiyoprin kombinasyon tedavisi alan hastalarda, azatiyoprin dozu günde 2 mg/ kg'a yükseltilebilir (günde maksimum 200 mg'a). Bu hastalar daha sonrasında, remisyon sonrası nüks gösteren hastalarla benzer şekilde yönetilir.

Tedavi Başarısızlığı

Hastaların yaklaşık yüzde 10'unda tedaviye uyum sağlamasına rağmen klinik ve laboratuvarında kötüleşme devam eder. Dirençli hastaların klasik bir tedavisi yoktur. Siroz gelişen hastalarda karaciğer nakli gerekebilir. Genellikle yüksek dozlarda azatiyoprin ve prednizonla tedavi edilebilir. Ayrıca, tedavideki rollerinin henüz belirlenmemiş olmasına rağmen, birkaç yeni ajan da denenmektedir.

Azatiyoprin tedavisi altındaki hastalarda tiyopürin metabolit seviyelerinin ölçümü başarısızlığın sebebini bulmada yardımcı olabilir. Düşük seviyelerde 6-tiyoguanin (aktif bir metabolit) ilaç etkinliğinin az olduğunu gösterir.

Mikofenolat mofetil (MMF), budesonid, siklosporin, takrolimus ve sirolimus gibi alternatif tedaviler, geleneksel tedaviye cevap vermeyen hastalara veya glukokortikoid yan etkilerini en aza indirebilmek için alternatif olabilir. Bu ajanlardan, AASLD'nin önerisine göre, mikofenolat mofetil ilk denenecek ilaç olmalıdır (günde iki kez 1 g) (18).

Mikofenolat mofetil

De novo pürin sentezini bloke ederek etki eder. Ana tedaviye dirençli veya azatiyoprini tolere edemeyen OİH'li hastalarda kullanılmaktadır. Genellikle günde iki kez 1 g'lık dozda verilir.

Çalışmalarda; MMF ile hastaların biyokimyasal ve histolojik olarak iyileştiği gösterilmiş olsa da (29) (30), yan etkileri hastaların üçte birinde ilacın kesilmesine neden olmuştur (31, 32).

Budesonid

OİH tedavisindeki rolü hakkında kapsamlı çalışma yoktur. Vaka serileri ve birkaç randomize çalışma, sirozu olmayan hastalarda prednizondan daha etkili ve daha az yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir (33,34).

Siklosporin

Siklosporin, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yapılan çalışmalarda umut vaat eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Bununla birlikte, siklosporin kullanımı, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, enfeksiyon ve malignite gibi yan etkiler oluşturur.

Takrolimus

Siklosporin gibi bir kalsinörin inhibitörüdür. Ayrıca, bazı çalışmalarda, glukokortikoidlere dirençli olan hastalar da dahil olmak üzere OİH tedavisinde etkili olabildiği gösterilmiştir (35,36).

İdame Tedavisi

Hastalar tedaviye birçok yolla cevap verebilir; kesintisiz remisyona girebilirler, remisyon sağlayabilirler ve çok daha sonra nüks edebilirler, tedaviye yetersiz cevap verebilirler, tedaviye rağmen ilerleyici bir hastalık geliştirebilirler (tedavinin başarısızlığı) veya yan etkiler nedeniyle tedaviyi tolere edemeyebilirler.

Remisyondaki hasta

Remisyon sağlandıktan en az 18 ay sonra, ilaçların bırakılması denenebilir. İdame azatiyoprin tedavisine devam etme; nüks etme olasılığına, karaciğer hastalığının ciddiyetine ve yan etkilere bağlıdır. Bazı klinisyenler tedavide sürekli remisyon sağlandığında en az bir kez tedaviyi bıraktırmayı denerler. Bir hasta remisyondaysa, genellikle tedaviyi bıraktırmaya çalışırız, ancak öneride bulunmadan önce her iki yaklaşımın avantajlarını ve dezavantajlarını hastalarımızla tartışırız. Özellikle hastalara, %50 ile 90 olasılıkla ilaç bırakılmasından sonraki 12 ay içinde hastalığın nüks edebileceğini bildiririz (37). Karaciğer biyopsisi, hangi hastalarda ilaç bırakıldığında nüks gelişiminin tahmin edilmesinde yardımcı olabilir, ancak tedaviyi

bırakmadan önce gerekli değildir. Bununla birlikte, birçok uzmanın görüşü şu şekildedir; tedaviyi bırakmadan önce biyopsi yapmak ve interface hepatit ya da aktif hastalığın diğer histolojik kanıtlarından biri varsa tedaviye devam etmektir.

Tedavi kesilecekse, ilk adım tipik olarak glukokortikoidi azaltmaktır. Prednizonun dozu, 20 mg/gün'lük bir doza ulaşıncaya kadar her hafta 10 mg/gün azaltılmalıdır. İdamede daha sonra 10 mg/gün'lük bir doza ulaşıncaya kadar her hafta 5 mg/gün'lük düşüş yapılmalıdır. Daha sonra, ilacın tamamen kesilmesine kadar her hafta 2.5 mg/gün azaltılarak kesilmelidir. Serum aminotransferazları, total bilirübin ve gama globülin düzeyleri, ilacın kesildiği dönemde her üç haftada bir ve kestikten sonra üç ay boyunca izlenmelidir. Daha sonra her altı ayda bir (bir yıl boyunca) ve sonrasında yıllık kontrollerle izlenmelidir.

İlaç kesildikten sonra nükseden hasta

Nüks olasılığı: Uygulamada, remisyona giren hastaların %50-90'ı 12 ay içinde nüks edecektir. Relaps riski, tedaviyi kesmeden önce histolojik bulgulara dayanarak tahmin edilebilir. Histolojik olarak remisyona giren hastaların, tedaviyi bıraktıktan sonra %20-30'unda nüks gelişirken, interface hepatiti olanların %75-90'ında nüks görülür.

Nüks belirtileri: Nüks, serum aminotransferaz seviyelerinde artış ve/veya serum immünoglobülin seviyelerinde artış ile birlikte yorgunluk, eklem ağrıları ve anoreksi gelişimi ile belirti verebilir. Serum aminotransferazlarındaki normalin üç katından daha fazla artış ya da serum immünoglobülinlerinde 2 g/dL'den fazla artış olması histolojik olarak da bozulmanın varlığı ile ilişkilidir (38).

İlk nüksü takiben en uygun yaklaşım, başlangıçta remisyonu sağlayan tedaviye devam etmektir. Tedaviye indüksiyon dozlarında başlanmalı, ardından glukokortikoid dozu arttırılmaktadır. Klinik remisyona ulaşıldıktan sonra, ilaçları kesmek için denemeler yapılabilir, çünkü hastaların yaklaşık %12-13'ü çoklu relapslar gelişmesine rağmen sürekli remisyona elde edebilir. Sık nüks geliştiren hastalar için idame tedavisi gerekir (39).

Yaklaşımımız biyopside interface hepatiti olmaması koşuluyla tek seferde ilaçları kesmeyi denemektir. Bununla birlikte, nüks olursa, hastaya yaşam boyu tedavi olasılığının gündeme geleceği anlatılmalıdır. Prednizonun dozu, 20 mg/gün'lük doza ulaşıncaya kadar her hafta 10 mg/gün azaltılmalıdır. Daha sonra idamede 10 mg/gün'lük doza ulaşıncaya kadar

her hafta 5 mg/gün'lük düşüş yapılmalıdır. Daha sonra, ilacın tamamen kesilmesine kadar her hafta 2.5 mg/gün azaltılarak kesilmelidir. Laboratuvar değerleri kötüleşirse veya semptomlar geri dönerse, önceki idame doza dönülmelidir.

Özel Popülasyonlar

Yukarıda belirtilen tedavi yaklaşımı yetişkin hastaların çoğu için geçerli olsa da, tedaviye yaklaşım aşağıdakiler de dahil olmak üzere bazı koşullarda değişiklik gösterir:

- Fulminan hepatit ve akut karaciğer yetmezliği olan hastalar
- Çocuklar
- Hamile kadınlar
- Sirozlu hastalar
- Eşlik eden hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan hastalar
- Değişken otoimmün hepatit formlarına sahip hastalar (örneğin, overlap OİH ve primer biliyer siroz)

Fulminan hepatit ve akut karaciğer yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği, daha önce normal bir karaciğere sahip veya iyi tedavi edilmiş karaciğer hastalığı olan kişilerde, fonksiyon bozukluğu veya ensefalopati ile birlikte ciddi akut karaciğer hasarının hızla gelişimini ifade eder. Akut karaciğer yetmezliği olan hastaları tanımlamak çok önemlidir, böylece uygun şekilde yönetilirler.

Fulminan hepatit ve akut karaciğer yetmezliği olan hastalara sıklıkla karaciğer transplantasyonu gerekir (40). Glukokortikoid uygulanmasının bu tür hastalarda karaciğer nakli gerekliliğini önleyip önleyemeyeceği tartışmalıdır. Bu tür hastaları yönetirken ki yaklaşımımız fulminan hepatitli tüm hastaları karaciğer nakil merkezine aktarmaktır.

Gebelik

OİH'e uygun şekilde tedavi edilen kadınlarda başarılı gebelikler oluşabilir. En yaygın tedavi, her ikisi de gebelikte güvenli kabul edilen glukokortikoidler ve/veya azatiyoprinden oluşur, ancak azatiyoprin D sınıfı olarak listelenmiştir. Mikofenolat mofetil, azatiyoprine cevap vermeyen gebe hastalar için güvenli değildir ve gebe kalmadan en az üç ay önce kesilmeli ve alternatif bir ajan ile değiştirilmelidir. Gebelikte tedavinin kesilmesi, hastalığın nüksmesi ile ilişkilendirilmiştir (41,42).

Siroz

OİH'li hastalarda sık görülür ve bazı hastalarda son dönem karaciğer hastalığı gelişmiş olduğu için karaciğer transplan-tasyonu gerekir. Genelde siroz ve inaktif hastalığı olanlarda tedavi önerilmez (43).

Eşlik eden HCV enfeksiyonu

Nadiren otoimmün hepatite, HCV enfeksiyonu eşlik eder. Eğer hastalar HCV enfeksiyonu için interferon içermeyen, di-rekt etkili antiviral rejimler alacaklarsa tedavinin gecikmesine gerek yoktur. Bununla birlikte, interferonun kullanılacağı kli-nik varsa, interferon bazlı tedavi ile OİH alevlenmesi tehlikesi nedeniyle tedavi ilk olarak otoimmün hepatite yönlendiril-melidir (44). Bu yaklaşım HCV'nin viral düzeylerinin artması-na neden olsa da, daha güvenli bir başlangıç stratejisidir.

PROGNOZ

Genel olarak, çoğu tanı anında siroz olmasına veya tedavi sı-rasında siroz geliştirebilir olmasına rağmen, OİH hastalarında prognoz iyidir.

Tedaviye Cevap Verme Olasılığı

Tedavinin amacı, ilaçlara ihtiyaç duyulmadan sürekli remis-yon sağlamaktır. Ancak, bu noktaya hastaların sadece %10-40'ı ulaşabilir (38).

- Orta ve şiddetli OİH'i olan hastaların % 90'nın iki hafta içinde, serum aminotransferazlarında düşüş ve semp-tomlarında iyileşme görülür (18). Bu hastaların çoğunda, serum aminotransferazlar, genellikle tedaviden 12 ay son-ra normal aralığa düşecektir (45-47).

KAYNAKLAR

1. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? J Gastroen-terol Hepatol 2010;25:1681-6.
2. Delgado JS, Vodonos A, Malnick S, et al. Autoimmune hepatitis in south-ern Israel: a 15-year multicenter study. J Dig Dis 2013;14:611-8.
3. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial pre-sentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. Scand J Gastroenterol 2008 43:1232-40.
4. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993;18:998-1005.
5. Donaldson PT. Genetics of autoimmune and viral liver diseases; unders-tanding the issues. J Hepatol 2004;41:327-32.

- Klinik, laboratuvar ve histolojik parametreler hastaların %13 kadarında iyileşmekte ancak normalleşmemektedir (yetersiz cevap) (18).
- Klinik, laboratuvar ve histolojik parametreler %10 oranın-da kötüleşmektedir (tedavi başarısızlığı) (18).

Siroz riski

Erişkin hastaların %30'unda ve pediatrik hastaların neredey-se yarısında tanı anında siroz vardır. Hastaların %30-50'sinde tedavi sürecinde siroz gelişir (46,48). Birden fazla relapstan muzdarip hastalar, ilk tedaviden sonra sürekli remisyon sağ-layan hastalarla karşılaştırıldığında siroz riski daha fazladır (yüzde 38'e karşı yüzde 4) (18).

Hepatoselüler karsinom riski

OİH'li hastalar, özellikle sirozu da varsa, hepatoselüler karsi-nom için yüksek risk altındadır.

Karaciğer nakil ihtiyacı

OİH nedeniyle akut karaciğer yetmezliğinde olan hastalarda, dekompanse sirozlu hastalarda ve hepatoselüler karsinomlu hastalarda nakil gerekebilir. Verilere göre, OİH'li hastaların %10-20'sinde karaciğer nakli gerekecektir (26).

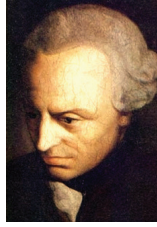
Mortalite

Tedavi edilmeyen semptomatik hastalarda mortalite oranları yüksektir. Semptomatik olan hastalarda erken tedavi ile beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %50'dir (49; 50). Tedavi alan OİH'li hastalarda 10 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %90'dır (51). Sirozu olan hastalar arasında tedavi edilenlerin 10 yıllık sağ kalım oranı, sirozu olmayan OİH'li hastalardaki sağ kalım oranlarına benzerdir (52).

6. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced auto-immune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology 2010; 51:2040-8.
7. García-Buey L, García-Monzón C, Rodríguez S, et al. Latent autoimmu-ne hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chro-nic hepatitis C. Gastroenterology 1995;108:1770-7.
8. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.
9. Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. J Autoimmun 2016;66:98-107.
10. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. Clin Gastroen-terol Hepatol 2004;2:625-31.

11. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2459-63.
12. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:208-13.
13. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;45:575-83.
14. 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;6:1389-95.
15. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis—Update 2015. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S100-11.
16. Wächter B, Kyriatsoulis A, Lohse AW, et al. Characterization of liver cytochrome c as a major target antigen of anti-SLA antibodies. *J Hepatol* 1990;11:232-9.
17. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635-40.
18. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
19. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009;50:528-37.
20. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:57-63.
21. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
22. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992;103:1290-5.
23. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:721-6.
24. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013;382:1433-44.
25. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368-73.
26. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611-29.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.
28. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191-8.
29. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371-5.
30. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036-40.
31. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063-70.
32. Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588-92.
33. Csepregi A, Röcken C, Treiber G, Malferteiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362-6.
34. Wiegand J, Schüller A, Kanzler S, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927-34.
35. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805-9.
36. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771-6.
37. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;58:141-7.
38. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890-7.
39. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687-92.
40. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014;61:876-82.
41. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556-60.
42. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
43. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl* 2008;14:1281-6.
44. Bellary S, Schiano T, Hartman G, Black M. Chronic hepatitis with combined features of autoimmune chronic hepatitis and chronic hepatitis C: favorable response to prednisone and azathioprine. *Ann Intern Med* 1995;123:32-4.
45. Kanzler S, Gerken G, Löhr H, et al. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354-5.
46. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980-9.
47. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1197-205.

48. Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:673-87.
49. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-85.
50. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-7.
51. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012;47:498-503.
52. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848-57.



IMMANUEL KANT
(1724-1804)

İnsanlar ışığı görmez, ışıkla görür.