

Otoimmün Hepatit Hastalarında Tek Merkez Tedavi Deneyimi

A Single Center Treatment Experience in Autoimmune Hepatitis Patients

Osman Sütçüoğlu, Zeynep Gök Sargın, Naser Alizadeh Haghighi, Selma Demirbaş Yücel, Ali Karataş, İbrahim Koral Önal Şükrü Dumlu, Seren Özenirler, Mehmet Cindoruk, İbrahim Doğan, Tarkan Karakan, Mehmet Arhan, Mehmet İbiş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada otoimmün hepatit (OİH) tedavi rejimlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: OİH tanısı ile takip edilen hastaların klinik, demografik verileri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 61'i (%92.4) birinci basamak tedavi rejimi olarak kortikosteroid ve azatiopürin (AZA) kombinasyonu almaktaydı ve 45 hastada (%73.8) tam yanıt gözlemlendi. Kombinasyon tedavisi alan 21 hastada (%34); tedavi yanıtı (16 hasta) ve yan etkiler (5 hasta) nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmiş ve 10 hastada (%16) ikinci basamak rejim olarak mikofenolat mofetil (MMF) tedavisine geçilmiştir. MMF başlanan hastaların 8'inde (%80) tam yanıt, 1'inde (%10) inkomplet yanıt saptanmış, 2 hastada (%20) lökopeni görülmüş ancak tedaviyi kesmeyi gerektirmemiştir.

Sonuç: OİH tedavisinde konvansiyonel tedavi olan AZA + kortikosteroid kombinasyonu ile hastaların yaklaşık dörtte birinde tam yanıt alınamamaktadır. Alternatif tedaviler sınırlı olmakla birlikte MMF bu konuda umut vaat edici görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Otoimmün hepatit, tedavi yanıtı, azatiopürin, steroid, mikofenolat mofetil

Geliş Tarihi: 16.01.2017

Kabul Tarihi: 05.06.2017

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to evaluate the efficacy of therapeutic regimens in autoimmune hepatitis (AIH).

Methods: Clinical and demographical data of AIH patients including the therapeutic regimens given and the response to treatment were retrospectively evaluated.

Results: Sixty-one out of 66 patients (92.4%) were treated with a combination of azathiopurine (AZA) and corticosteroids; 45 patients (73.8%) had a complete response. In 21 patients (34%) on combination therapy the treatment was modified due to nonresponse (16 patients) or side effects (5 patients) and mycophenolate mofetil (MMF) was initiated in 10 patients (16%) as a second line therapy. In MMF group; 8 patients (80%) had complete, 1 patient (10%) had incomplete response and 2 patients had leucopenia but no cessation of treatment.

Conclusion: Complete response can not be obtained in approximately one fourth of patients with AZA and corticosteroid combination. Alternative treatments are limited but MMF seems to be promising in this regard.

Key Words: Autoimmune hepatitis, treatment response, azathioprine, steroid, mycophenolate mofetil

Received: 01.16.2017

Accepted: 06.05.2017

GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH), çocuklar ve her yaşta erişkinde görülen, kadın dominansı gösteren, sebebi bilinmeyen, genellikle progresif, kronik inflamatuvar karaciğer hastalığıdır. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi; halsizlik, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık, kaşıntı gibi non-spesifik semptomlarla prezente olabilir (1). Hastalık; asemptomatik karaciğer fonksiyon testi yüksekliğinden acil transplantasyon gerektiren fulminan karaciğer yetmezliğine kadar heterojen seyir gösterebilir. %10 hastada safra kanal değişikliğinin eşlik ettiği overlap sendrom; tanı anında karşımıza çıkabilir (2). OİH'in tip literatüründe 50 yıllık bir yeri olmasına rağmen, tanı ve tedavi süreci ile ilgili zorluklar mevcuttur. Bunun başlıca sebebi olarak, hastalığın oldukça nadir görülmesi ve farklı klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkması gösterilebilir (3).

Hipergamaglobulinemi, serum otoantikör yüksekliği ve interfaz hepatit ile karakterize olan bu hastalık, otoantikör pozitifliğine göre başlıca iki tipe ayrılmıştır. Antinükleer antikör (ANA), düz kas antikör (SMA) ve/veya çözünebilir karaciğer/pankreas antikörleri (anti-SLA/LP) tip 1 OİH'de pozitif olarak ölçülürken, böbrek/karaciğer mikrozomal antikörü tip 1 ve tip3 (anti-LKM1 ve anti-LKM3), karaciğer sitozolik antikörü 1 (anti-LC-1), tip 2 otoimmün hepatitte saptanır (4,5). Klinik prezentasyonları çeşitli olan, bir çok otoantikörün eşlik ettiği ve değişik patolojik bulguların olabileceği bu hastalıkta tanı koymak için, tanı kriterleri ilk olarak 1993 yılında belirlenmiş, sonrasında 1999 ve 2008 yılında olmak üzere iki kez revize edilmiştir. Tanı kriterleri, hipergamaglobulinemi, otoantikörler, OİH ilişkili patolojik bulgular (interfaz hepatit, plazma hücre infiltrasyonu, rozet formasyonu ve fibrozis), viral/toksik nedenlerin dışlanması ve kortikosteroid tedavisine yanıt olarak belirlenmiştir (3,6,7).

OİH tedavisinde en çok kabul edilen rejim kortikosteroid monoterapisi veya azatiopürin (AZA) ile kombinasyon tedavisi olup, bu tedavi 1970'lerden bu yana kullanılmaktadır. Hastaların yaklaşık %65-80'lik kısmında bu iki ajanın kullanımını klinik, laboratuvar ve histolojik yanıt alınmıştır(1-3). Tedavi altındaki hastalarda, hastalığın ilk 10 yılında beklenen sağkalım genel popülasyonla aynı olarak saptanmıştır (8). Fakat 10 yıl sonrasında tedaviye rağmen sağkalımda genel popülasyona göre düşüş olduğu görülmüştür (9-10). OİH tedavisinde standart tedavi olarak görülen steroid +/- AZA tedavisi alan bazı vakalarda, tedaviye rağmen hastalık progresyonu olmuş, siroz gelişen vakalar saptanmıştır. Yine bir grup hastada da klinik yanıt alınmasına rağmen, ilaç ilişkili yan etkiler (osteoporoz, vertebral kompresyon, diyabet, hipertansiyon ve psikoz gibi komplikasyonlar) nedeniyle doz azaltılması ya da tedavinin kesilmesi gerekmiştir (1,3,11,12). Yan etkiler nedeniyle steroid +/- AZA tedavisi alamayan veya yeterli yanıtı alınamayan hastalarda; mikofenolat mofetil (MMF) (13) ve kalsinörin inhibitörleri (14,15) gibi immunsupresif tedaviler ikinci basamak olarak kullanılmıştır. Bu ajanların OİH tedavisindeki başarısı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmemiş olup, heterojen retrospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir (3).

OİH tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik semptomların gerilemesi (klinik yanıt) ve transaminazlar - IgG düzeyinde gerileme (biyokimyasal yanıt) göz önünde bulundurulmaktadır. Histolojik yanıt genellikle klinik ve biyokimyasal yanıtın birkaç ay gerisinde kalmaktadır. Karaciğer biyopsisi histolojik rezolüsyonu değerlendirmede tercih edilen yöntem olmakla birlikte, 12 - 18 ay boyunca stabil normal laboratuvar testleri histolojik aktivitenin yokluğunu göstermek için yeterli olabilir.

Konvansiyonel tedaviye başladıktan sonra 3 yıl içerisinde klinik, laboratuvar ve histolojik iyileşme izlenmesine rağmen normal seviyelere inemeyen değerler inkomplet yanıt olarak sınıflandırılabilir. İlaç tedavisi kesildikten sonra bazı hastalar remisyonunda kalmasına rağmen, çoğu uzun dönemde idame tedavisi gerektirir. Genel olarak, daha ılımlı hastalığı olan hastalarda daha iyi bir yanıt varken başlangıçta siroz gibi agresif seyreden vakalar ömür boyu idame tedavi gerektirir (1-3). Karaciğer transplantasyonu, medikal tedaviye yanıtız ve siroz gelişen hastalarda başarılı olmuştur (16).

Biz bu çalışmada merkezimizdeki son 10 yıl içerisinde takip edilen OİH tanılı hastaların verilerini, almakta olduğu tedavileri ve tedaviye yanıt oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

METOD

Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniğinde 2006-2016 yılları arasında tanı konulan tüm OİH vakalarının kayıtlarını retrospektif olarak topladık. Bu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik durumlarını, biyokimyasal ve patolojik verilerini değerlendirdik. Hastaların almakta olduğu medikal tedaviye yanıt oranları, tedavi değişikliği olmuş ise, nedenini ve şimdiki sağlık durumları ile ilgili verileri ortaya koyduk.

Çalışmaya katılan tüm hastalara 1999'da revize edilen Uluslararası OİH Grubu tanı skorlaması (6) ve Uluslararası OİH Grubu'nun basitleştirilmiş tanı skorlaması (7) kullanılarak OİH skorlaması yapıldı. Hastaların basamaklar halinde almış olduğu tedaviler ve bu tedavilere yanıtları değerlendirildi. Tedavi yanıtı değerlendirmesi, Avrupa karaciğer çalışma grubunun (EASL) belirlediği ilkelere dayanılarak yapıldı. Tedavi sonrası ALT-AST değerleri ve immunoglobulin düzeylerinin normal aralığa gelmesi veya kontrol karaciğer biyopsisinde otoimmün hepatit ilişkili histopatolojik bulgularda düzelme izlenmesi tam yanıt olarak değerlendirildi (3). Tedaviden iki hafta sonra, karaciğer fonksiyon testlerinde, IgG düzeyinde %25'ten az gerileme olması yanıtızlık olarak kabul edildi. Tam yanıtı ulaşamayan, ama patolojik değerlerinde gerileme olan hastalar ise kısmi yanıt grubu olarak belirlendi.

Tüm istatistiksel analiz bilgisayar istatistik yazılım programı (SPSS, sürüm 22.0) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu çalışma Mart 2016'da Gazi Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nde etik onay almıştır.

SONUÇLAR

Kliniğimizde takipli toplam 66 OİH tanılı hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki transaminaz ve IgG değerleri, klinik prezentasyonu gibi veriler *tablo1* de gösterilmiştir. Tanı anındaki ortalama yaş 47,5 olarak saptanmış olup, hastaların %86'sını kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Hastaların polikliniklere en fazla başvuru sebebi asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği (%49) ve halsizlik (%11,9) olarak saptanmıştır. Klinik prezentasyon en sık akut hepatit olup, hastaların %19'u kronik karaciğer hastalığı etyoloji araştırılması sırasında OİH tanısı almıştır.

OİH skoruna göre tedavi öncesi >15 olan hastaların kesin OİH tanısı aldığı bilinmektedir(6), bizim hastalarımızda tedavi öncesi ortalama OİH skoru 16.3 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %92'sinde OİH tanısı karaciğer biyopsisi ile desteklenmiştir. Toplam 8 hastada örtüşen sendromlarla (7 hastada primer biliyer kolanjiyopati ve 1 hastada hepatosteatoz) birlikte tanı konulmasında zorluk yaşanmıştır. 18 hastada diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi tanı sırasında kolaylık sağlamıştır.

Tablo 1: Tedavi yanıtına göre hastaların tanı anındaki klinik ve demografik parametreleri

	Tam Yanıt Hastalar	Alınan İnkomplet Yanıt Hastalar	Yanıtız Hastalar	Total
Hasta sayısı (%)	55 (83)	8 (13)	3 (4)	66 (100)
Yaş (ort)	48.2	41.7	51	47.5
Kadın cinsiyet (%)	49 (89)	6 (75)	2 (66.6)	57 (86)
Klinik prezentasyon (%)				
• Akut hepatitik atak	24 (43)	3 (37)	1 (33)	28 (42)
• Kronik hepatit	24 (43)	3 (37)	0 (0)	27 (41)
• Kronik KC yetmezliği	7 (14)	2 (25)	2 (66)	11 (17)
Tanı anında AST	186 (38-1407)	208 (47-3352)	86 (41-652)	38 (185-3352)
Tanı anında ALT	250 (25-1358)	220 (42-2587)	52 (18-483)	224 (18-2587)
Tanı anında IgG	2357±868	2886±883	1633±479	2374.8±877.1
Tanı anında Hgb	14.1±14.3	12.8±1.3	10.8±0.4	14±13
OİH skoru	16.7 (7-26)	16.3 (8-21)	10.6 (5-17)	16.3
Basit OİH skoru	6.8 (5-10)	6.3 (6-7)	5 (4-7)	6.6
Örtüşen sendrom varlığı (%)	10.8	25	0	12
Eşlik eden otoimmün hastalık (%)	27	37.5	0	31
Tanı anında karaciğer biyopsisi (%)				
• Var	93	100	66.6	92
• Yok	7	0	33.3	8
Tedavi öncesi doku fibrozis skoru (1-6)	2.46 (0-6)	3.3 (0-6)	5 (6-6)	2.6 (0-6)
ANA pozitiflik oranı (%)	93	87.5	66	90

ALT: Alanin aminotransferaz (5-41 IU/L), AST: Aspartat aminotransferaz (5-40 IU/L), IgG: İmmünglobülin G (700-1600 mg/dl), Hgb: Hemoglobin (13-17 g/dl), OİH: Otoimmün hepatit, ANA: Antinükleer antikör. IgG, Hgb değerleri ortalaması±SD olarak ALT, AST, OİH, basit OİH ve fibrozis skorları ise median (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Merkezimizde OIH tanısı alan hastalara 3 farklı birinci basamak tedavi rejimi başlanmıştır (Tablo2). Birinci basamak tedavi rejimi olarak %92.4 oranında kortikosteroid ve AZA kombinasyonu başlandığı görülmektedir. Steroid monoterapisi ile hastalık tam remisyonu %40 oranında saptanmışken, kombinasyon tedavisi ile bu başarı yaklaşık %75'e ulaşmış ancak kombinasyon tedavisi alan 21 hastada (%34); tedavi yanıtı (16 hasta) ve yan etkiler (5 hasta) nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmiştir. Ortalama tedavi yanıtı steroid monoterapisi ile 19,6 hafta iken kombinasyon tedavisi alan grupta bu süre kısalmıştır (14.1 hafta). Yalnızca 1 hastada karaciğer ilk geçiş eliminasyonu yüksek olarak bilinen budesonid, AZA ile kombine verilmiş ve 8 haftada tam yanıt alındığı izlenmiştir.

Taktipte karaciğer sirozu gelişen hastada budesonidin yan etki avantajı kalmadığı için AZA monoterapisi ile tedaviye devam edilmiştir. Kortikosteroid+AZA alan hastaların 5'inde yan etki (1 pankreatit, 2 ciddi lökopeni ve 1 kan şekeri yüksekliği), 16'sında ise tedavi yanıtı veya inkomplet yanıt nedeniyle medikal tedavide değişikliğe gidilmiştir.

Tedavi değişikliğine gidilen hastaların yarısında steroid veya AZA tedavisinden biri kesilmiş, monoterapi ile tedaviye devam edilmiştir. Diğer %50'lik grupta (10 hasta- 6 hastada tedavi yanıtı, 4 hastada yan etki nedeniyle) ise immunsupresif tedavi olarak MMF tedavisine geçilmiştir. MMF tedavisine geçilen hastaların altısında MMF monoterapi olarak uygulanırken, dört hastada steroid ile kombine edilmiştir. 6 ve 4 hastalık iki grup arasında tedavi başarısı açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 2: Birinci basamak tedavi tablosu

	Steroid monoterapi	Steroid + AZA	AZA + Budesonid	Total
Hasta Sayısı (%)	5 (8)	60 (90)	1 (1.5)	66 (100)
Tedavi Yanıtı				
• Tam yanıt (%)	2 (40)	44 (74)	1 (100)	47 (71)
• İnkomplet yanıt (%)	2 (40)	13 (21)	0 (0)	15 (22)
• Yanıtızsız (%)	1 (20)	3 (5)	0 (0)	4 (6)
Tedavi yanıt zamanı (ort-hafta)	19.6	14.1	8	14,4
Tedavi değişikliği				
• Var (%)	3 (60)	20 (33.3)	1 (100)	24 (36)
• Yok (%)	2 (40)	40 (66.6)	0 (0)	42 (64)
Tedavi sonrası ALT	41 (11-97)	30 (7-412)	29	31 (7-412)
Tedavi sonrası AST	45 (18-73)	26 (10-243)	25	26 (10-243)
Tedavi sonrası IgG	1498±324	1343±369.8	1310±0	1395±1361
Yan Etki				
• Yan etki yok (%)	3 (60)	49 (81)	0 (0)	52 (78)
• Lökopeni (%)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	3 (5)
• Pankreatit (%)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
• Kan şekeri yüksekliği (%)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	3 (5)
• Diğer (%)	2 (40)	4 (6)	1 (100)	7 (11)
İkinci Sıra Tedavi				
• Tedavi değişikliği yok (%)	2 (40)	40 (66.6)	0 (0)	42 (64)
• AZA monoterapisi (%)	3 (60)	7 (11)	1 (100)	11 (17)
• AZA dozu arttırıldı (%)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	1 (1)
• Steroid monoterapisi (%)	0 (0)	2 (3.2)	0 (0)	2 (3)
• MMF'e geçildi (%)	0 (0)	6 (9.6)	0 (0)	6 (9)
• MMF + steroid (%)	0 (0)	4 (6.4)	0 (0)	4 (6)
Tedavi öncesi biyopside fibrozis skoru ort (1-6)	1.75 (0-3)	2.7 (0-6)	6 (6)	2.6 (0-6)

ALT: Alanin aminotransferaz (5-41 IU/L), AST: Aspartat aminotransferaz (5-40 IU/L), IgG: İmmünglobülin G (700-1600 mg/dl); IgG değerleri ortalama±SD olarak, ALT-AST ve fibrozis skorları ise median (min-max) olarak ifade edilmiştir.

İkinci basamak tedavi olarak MMF tedavisi verilen hastalar *tablo3*'te gösterilmiştir. MMF tedavisi verilen 10 hasta ortama olarak 2.4 yıl izlenmiş olup, bu hastaların %80'ninde tam yanıt, %10'nunda inkomplet yanıt saptanmıştır.

MMF monoterapisi alan grupta 1 hastada yanıt alınmamıştır ki, bu hastaya MMF ve steroid kombinasyonu 3. basamak tedavi olarak verilmiş ve tam remisyon sağlanmıştır. MMF monoterapisi alan hastalarda en sık yan etki olarak lökopeni izlenmiştir.

Tablo 3: İkinci basamak tedavide MMF

	MMF	MMF+steroid	Total
Hasta Sayısı (%)	6 (60)	4 (40)	10 (100)
Yanıt			
• Tam yanıt (%)	5 (83)	3 (75)	8 (80)
• İnkomplet (%)	0 (0)	1 (25)	1 (10)
• Yanıtızsız (%)	1 (17)	0 (0)	1 (10)
Yan Etki			
• Yan etki yok (%)	3 (50)	3 (75)	6 (60)
• Lökopeni (%)	2 (33.3)	0 (0)	2 (20)
• Pankreatit (%)	0 (0)	1 (25)	1 (10)
• Kan şekeri yüksekliği (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Diğer (%)	1 (16.6)	0 (0)	1 (10)
İzlem süresi (yıl-ort)	2.7 yıl	2 yıl	2.4 yıl
Tedavi öncesi biyopside fibrozis skoru ort (1-6)	1.75 (0-6)	3 (1-6)	2.3 (0-6)

Fibrozis skorları ise median (min-max) olarak ifade edilmiştir

Çalışmaya dahil edilen toplam 66 hastanın 13'ünde tanı anında karaciğer sirozu olduğu saptandı. Siroz grubunda (*tablo4*) beklendiği gibi ortalama transaminaz değerleri daha düşük olarak bulundu.

Bu gruba başlanan tedavinin %86 oranında steroid ve AZA kombinasyon tedavisi olduğu göze çarparken, 2 hastanın tedavi yanıtı nedeniyle tedavilerinin MMF'e geçildiği görüldü. MMF'e geçilen bu 2 hastanın birinde inkomplet yanıtla karşılaşılan, diğer hastada 2*1000 mg dozuna çıkılmasına rağmen hasta yanıtı olarak kabul edildi.

Tablo 4: Sirotik hastalar

	Tam Yanıt Alınan Hastalar	İnkomplet Yanıt Alınan Hastalar	Yanıtsız Hastalar	Total
Hasta sayısı (%)	7 (53)	4 (30)	2 (15)	13 (100)
Yaş (ort)	52.4	41.7	51	47,5
Kadın cinsiyet (%)	4 (30)	3 (75)	1 (50)	8 (61)
Birinci basamak tedavi				
• Steroid (%)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (7)
• Steroid + AZA (%)	6 (85)	4 (100)	0 (0)	11 (86)
• Budesonid + AZA (%)	1 (15)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
Tedavi yanıt zamanı (ort-hafta)	10.5	9.5	17	11
Tedavi değişimi				
• Var (%)	6 (85)	2 (50)	1 (50)	9 (69)
• Yok (%)	1 (15)	2 (50)	1 (50)	4 (31)
Tanı anı ALT	82 (27-517)	92 (42-143)	23 (18-28)	70 (18-517)
Tanı anı AST	92 (39-928)	70 (47-93)	69 (41-97)	88 (39-928)
Tanı anı IgG	2270±890.1	3290±998.5	1633±479.3	2360±976.3
Yan Etki				
• Yan etki yok (%)	6 (86)	2 (50)	2 (100)	10 (76,9)
• Lökopeni (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Pankreatit (%)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (7,6)
• Kan şekeri yüksekliği (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Diğer (%)	1 (14)	18 (25)	0 (0)	2 (15)

ALT: Alanin aminotransferaz (5-41 IU/L), AST: Aspartat aminotransferaz (5-40 IU/L), IgG: İmmünglobülin G (700-1600 mg/dl), IgG değerleri ortalama±SD olarak, ALT-AST değerleri ise median (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Tüm çalışma grubu için *tablo1* deki tedavi başlangıcındaki parametreler ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendiğinde herhangi bir parametre için anlamlı fark izlenmedi ($P>0.05$).

TARTIŞMA

OİH rölatif olarak nadir görülen, genellikle orta yaş, beyaz kadınlarda daha sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen çeşitli klinik fenotipleri nedeniyle tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanan bir kronik karaciğer hastalığıdır (2,4). Bizim çalışmamızda da tanı anındaki ortalama yaş ve kadın cinsiyet literatür ile uyumlu olduğu izlenmiştir. Çalışmamızda hastalar genellikle asemptomatik olup transaminaz yüksekliği etyolojisi araştırılırken tanı almıştır ve bu hastaların %42'si hepatitik atak evresinde yakalanmıştır. Literatürde hastaların %12-%35'i tanı anında asemptomatik olduğu bildirilmiştir, semptomatik olanlarda amenore sık izlenmiştir (4). 83 OİH hastasının yaş gruplarına göre değerlendirildiği bir Çin çalışmasında genç hastaların yaşlılardan daha fazla semptomatik olduğu izlenmiştir (17). Çalışmalarda hastaların yaklaşık %25'inde akut başlangıçlı OİH prezentasyonu, diğer akut hepatit nedenlerinden ayırt edilememiştir (18,19). Nedeni bulunamayan akut ve kronik karaciğer yetmezliğinde OİH tanısı mutlaka düşünülmelidir ki; tedaviye erken başlamak karaciğer transplantasyon ihtiyacını azaltabilir (20,21).

Günümüzde OİH tedavisinde steroid ve AZA ile yapılan immunsupresif tedavi, OİH tedavisinde standart tedavi rejimi olarak yerini almıştır ve yanıt alınan hastalarda, yüksek relaps oranları nedeniyle bu ilaçlar tamamen kesilememektedir (1-4,11,12). Bunun yanında yanıt alınamayan bir grupta birlikte, yan etki nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda farklı immunsupresif tedavi ihtiyaçları doğmuştur. Bizim çalışmamızda tedavi değişimine ihtiyaç duyan hastaların oranı %32.7 olup; AZA+steroid kombinasyon tedavisine yanıtsız olan hastaların oranı yaklaşık %5 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda kombinasyon tedavisine yanıtsızlık %7 oranında saptanırken (22), inkomplet yanıt %14 olarak saptanmıştır (22,23). Tedavi değişikliğinde bir diğer sebep ilaç ilişkili yan etkiler olarak bildirilmiştir. Steroidin kozmetik yan etkileri, diyabet, osteoporoz, emosyonel labilite gibi yan etkileri kullanımını kısıtlayan faktörler arasındadır. Yapılan farklı çalışmalarda yan etkiler nedeni ile tedavisi kesilen hastaların oranı %12-%29 olarak saptanmıştır (24-25). Bu oran çalışmamızdaki hastalarda %20 (kombine tedavi alan 61 hastanın 12 si) olarak literatürle uyumlu olarak saptanmıştır.

Hastaların % 80-90'ında transaminazlar immunsupresif tedavi başladıktan sonra geriler ve hastaların yaklaşık % 20'sinde immunsupresif tedavinin kesilmesini takiben kalıcı remisyon (6 yıldan fazla bir medyan izlem ile) elde edilebilir (26). Tedaviye yanıtsız hasta grubu küçük bir oranı oluşturduğundan tedaviye değiştirmeden önce tanı tekrar gözden geçirilmelidir.

Özellikle genç, beyaz ırktan olmayan, akut veya fulminan prezentasyonu olup, karaciğer biyopsisinde konfluent nekrozu olan hastalarda tedavi başarısızlığı riski daha yüksektir (22,27).

Çalışmamıza katılan hastaların %20'lik bir bölümüne tanı anında siroz tanısı konuldu ve bu hastaların büyük kısmının kronik karaciğer enzim yüksekliği olduğu dikkati çekmektedir. Zachou ve ark.'nın yaptığı 158 hastalık seride tanı anında hastaların yaklaşık 1/3'ü sirotik olup, biyokimyasal anormalliklerin ortaya çıktığı an ile otoimmün hepatit tanısı konulan zaman arasında geçen süre arttıkça siroz tanısının sıklığı görülmektedir (28). Steroid ve AZA tedavisine bağlı yan etkilerin sirotik ve non-sirotik grup arasında farklılık gösterip göstermediğine dair bazı çalışmalar yapılmış, sirotik grupta steroide bağlı yan etkiler %25 oranında saptanırken, non sirotik grupta %8 olarak saptanmıştır ki; bu sonuç sirotik hastalarda plazmada serbest halde bulunan prednisolon dozunun daha yüksek oluşuyla açıklanmıştır (29). Yine AZA'e bağlı nötropeni sirotik grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%70 'e karşı %26) (30,31). Zachou ve ark.'nın yaptığı çalışmada birinci basamakta MMF tedavisi kullanılmış ve tedavi altındaki sirotik hasta grubunda %25 oranında dekompanasyon gelişmiştir (28).

Merkezimizde OİH tanılı hiç bir hastaya birinci basamak tedavisi olarak MMF başlanmamış olup, Czaja'nın 2014 yılında yaptığı çalışmada MMF'in klasik kombinasyon tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir (32). Ancak yakın tarihte yayınlanmış ve muhtemelen yaklaşımları epey değiştirecek olan Zachou ve ark.'nın prospektif çalışmasında, MMF birinci basamak tedavi olarak steroid ile kombine olarak kullanılmış ve yaklaşık %94 hastada yanıt alınmıştır (28). İkinci basamak / kurtarma tedavisi olarak MMF merkezimizde 10 hastaya uygulanmış olup, ikinci basamak tedavi olarak %80 yanıt oldukça iyi görünmektedir. Ortalama olarak 2.4 yıl boyunca izlenen bu hastalarda reaktivasyon gözlenmemesi de MMF kullanımı adına umut vericidir. Bununla birlikte; daha fazla hasta sayısı ile yapılan araştırmalarda, ikinci basamakta tedavi yanıtı oranı %45 civarında saptanmıştır (32,33). Yine bu tedavi altında hastalarda ciddi nötropeni gelişimi açısından yakın takip etmek ve gebelikten kaçınılması gerektiğini vurgulamak önemlidir. Çalışmamızda 10 hastanın 2'sinde nötropeni gelişmiş ve doz azaltma ihtiyacı duyulmuştur. MMF tedavisine yanıtsız olan 1 hasta ve inkomplet yanıt gelişen 1 hastamız mevcut olup, her ikisinin de tanı anında sirotik olması ilgi çekicidir.

Çalışmamızda steroid olarak budesonid (9 mg) kullanan yalnızca 1 hasta vardı ve AZA ile kombinasyon tedavisine tam yanıtıydı. Konvansiyonel steroidin sistemik yan etkilerinden korkulan ve siroz olmayan hasta grubunda göz önünde bulundurulabilecek olan bu tedavi; yakın zamanlı randomize kontrollü bir faz II çalışmasında değerlendirilmiş ve konvansiyonel prednizona kıyasla 6 ayda remisyon oranı daha fazla, yan etki oranı daha düşük bulunmuştur (34).

Hasta sayısının azlığı, çalışmanın en büyük kısıtlılığını ortaya koymaktadır. Nadir görülen bu hastalık için tedavi rejimleri ve ikinci basamak tedavi ajanları konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma hayli azdır ve çalışmamızın literatüre katkı yapabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak OİH, tüm yaş, cinsiyet ve ırkları etkileyebilen, nadir, kronik gidişli, otoimmün bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi ile hastaların genel sağ kalım oranını, normal popülasyona yaklaştırmak mümkündür. Amaç; iyi tedavi takibi ile, hastalığı remisyonunda tutmak olmalıdır. İkinci basamak tedavilerle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ki, MMF bu konuda umut vaat edicidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
2. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2016; 10: 177-203.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
4. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 60-83.
5. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41: 677-83.
6. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
7. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
8. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 339 - 41.
9. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011; 140: 1980 - 9.
10. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 457 - 67.
11. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis - current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 887-913.
12. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
13. 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.
14. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241-8.
15. Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, Farooq I, Bharara A, Kappus M, et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:405-7.
16. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;32:693-700.
17. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* 2014; 7:145-8.
18. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1136-41.
19. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011;41:498-504.
20. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1347-53.
21. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612-21.
22. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138-45.
23. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:161-7
24. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:319-33.
25. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816-23.
26. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890-7.
27. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926-34.
28. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI, Koukoulis GK, et al. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43:1035-47.
29. Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis. Part A: steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:603-15.
30. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584-91.
31. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968-75.
32. Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1715-36.
33. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis: focusing on treatments other than steroids. *Can J Gastroenterol* 2012;26:615-20.
34. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-206.