

Otoimmün hepatitli olgularımızın irdelenmesi: 11 yıllık deneyimimiz

Evaluation of patients with autoimmune hepatitis: eleven years of experience

Seda Geylani Güleç, Nafiye Urgancı*, Emirzad Demirel, Ela Erdem, Tuğçin Bora Polat

Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Klinikleri, İstanbul, Türkiye

*Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Otoimmün hepatit tanılı olgularımızın klinik ve laboratuvar verilerini, tedavi sonuçlarını ve tedavi yan etkilerini irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Otoimmün hepatit tanılı olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tüm olgularda viral ve metabolik nedenler dışlandı. Olgular tip 1, tip 2, tanımlanamayan tip ve ayrıca akut, kronik olarak gruplandırıldı. Olguların tedavi yanıtı ve tedavi sonlandırılma bilgileri değerlendirildi.

Bulgular: Olgular 4-17 yaş (12±2,68 yıl) arasında olup, 20'si kız 11'i erkekti. Olguların 17'si akut, 14'ü kronik; 18'i tip-1, altısı tip-2 ve yedisi tanımlanamayan tip idi. Tüm olgulara deflazakort başlandı. Geç yanıt alınan 10 olguya üçüncü ayın sonunda azatiyopirin (2 mg/kg/gün) eklendi. Deflazakort 6-8 haftada bir azaltılarak 5 mg/gün dozuyla devam edildi. İki yılın sonunda 24 olgu tam yanıtlı, beş olgu kısmi yanıtlı, iki olgu ise yanıtız olarak değerlendirildi. Dokuz yıllık izlem süresince altı olgunun tedavisi sonlandırıldı. Bir olguda altı ay sonra tekrarlamaya başladı. Tedavisi kesilen beş olgu hala sorunsuz olarak izlenmektedir. Tedaviye rağmen beş olguda portal hipertansiyon bulguları gelişti.

Çıkarımlar: Çocukluk yaşı otoimmün hepatitin erken tanı ve tedavisi siroza ilerleyiş hızını azaltmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır. Deflazakortun tedavideki etkinliği ve yan etkilerinin azlığı göz önüne alındığında otoimmün hepatit tanılı çocuklarda kullanılabileceği görülmektedir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 28-32*)

Anahtar sözcükler: Azatiyopirin, çocuk, deflazakort, otoimmün hepatit

Summary

Aim: This study aimed to review a series of patients with autoimmune hepatitis in terms of disease pattern, laboratory results, treatment outcomes and adverse effects of treatment.

Material and Method: Children with autoimmune hepatitis were retrospectively reviewed. In all patients, viral and metabolic etiologies were excluded. Patients were classified as type-1, type-2 and non-classified type, as well as acute and chronic groups. Treatment response and cessation of treatment were evaluated.

Results: Patients were between 4 and 17 years old (12±2.68 years). Twenty patients were female, 11 patients were male. Seventeen patients were in acute and 14 patients were in chronic group; 18 of them were in type-1, 6 of them in type-2 and 7 of them were in non-classified type. Deflazacort was started in all patients. Azathioprine (2 mg/kg/day) was added to 10 patients with late response at the end of the third month. Deflazacort dosage was decreased at 6-8 weeks intervals and continued at a maintenance dosage of 5 mg/day. After a two-year period complete response was obtained in 24, partial response was obtained in 5 patients. No response was obtained in 2 patients. In the nine-year follow-up period, treatment was ended in 6 patients. In one patient, there was a recurrence in 6 months; the remaining 5 patients are still being followed up without a problem. Despite treatment portal hypertension was observed in 5 patients.

Conclusions: Early diagnosis and treatment of childhood autoimmune hepatitis can decrease the risk of progression to cirrhosis and can increase the survival. Deflazacort can be a choice instead of prednisolone because of lesser side effects and efficiency in treatment. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 28-32*)

Key words: Autoimmune hepatitis, azathioprine, children, deflazacort

Giriş

Otoimmün hepatit (OİH) nedeni bilinmeyen, kronik, ilerleyici, enflamatuar bir karaciğer hastalığıdır. Serumda çeşitli

otoantikörlerin varlığı, gamaglobülin yüksekliği ve histolojik olarak periportal veya portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (güve yeniği nekrozu) ile tanımlanmaktadır (1-5). İmmüno serolojik bulgulara göre tip 1, tip 2, tip 3 ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Seda Geylani Güleç, Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Klinikleri, İstanbul, Türkiye

E-posta: sedagulec73@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 03.04.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.09.2011

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

tanımlanamayan olmak üzere dört tip OİH tarif edilmiştir (6-11). Otoimmün hepatit en sık 10 ve 20 yaşlarında görülür. Tedavi edilmediğinde hızla siroza ilerlediğinden erken tanı ve tedavi bu tür sorunların önlenmesinde oldukça önemlidir. Esas tedavi kortikosteroidlerdir. Ancak uzun süreli kullanımlarına bağlı gelişebilecek yan etkilerin önlenmesi için ek bir immün baskılayıcı ilaç ile birlikte tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır (6,8). Çalışmamızda otoimmün hepatitli 31 hastanın klinik, laboratuvar bulguları, tedavi yanıtlarını ve izlem sonuçlarını irdeledik.

Gereç ve Yöntem

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Birimi'nde Ocak 1998 ile Aralık 2009 tarihleri arasında 35 olgu OİH tanısı ile izlendi. Bir olgu başvuru anında hızla akut karaciğer yetersizliğine ilerlediği, üç olgu da dekompanse OİH olduğu için çalışmaya alınmadı. Olguların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, insan lökosit antijen (Human Leucocyte Antigene-HLA) tipleri, karaciğer biyopsi ve tedavi yanıtı ile izlemedeki sonuçları geriye dönük olarak dosyalarından incelendi. Otoimmün hepatit tanısı, "International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)" ölçütlerine göre kondu (12,13). Antinükleer antikor (ANA) ve/veya düz kas antikor (SMA) pozitif saptananlar tip 1, "liver-kidney microsomal" tip-1 antikor (LKM-1) pozitifliği olanlar tip 2, "soluble liver antigen" antikor (anti-SLA) pozitif saptananlar tip 3 OİH ve otoantikor saptanmayanlar ise tanımlanamayan OİH olarak değerlendirildi. Akut viral hepatit bulgularına benzer (ateş, sarılık, karın sağ üst kadranda ağrı ve transaminazlarda 500 IU/L'den fazla yükselme) bulgularla gelen olgular akut form; iştahsızlık, asit, karaciğer-dalاک büyüklüğü, açılıp kapanan sarılık gibi bulgularla gelen olgular kronik form olarak sınıflandırıldı. Tüm olguların: tam kan sayımı, karaciğer işlev testleri, albümin, total protein, immüno globülinler, protrombin zamanı, alfa-1- antitripsin, ferritin, bakır, serülo plazmin düzeyi ve 24 saatlik idrarda bakır atılım miktarı hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında; hepatit A, B, C göstergeleri, sitomegalovirus ve Epstein-Bar virus (EBV) serolojisi hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda incelendi. Anti nükleer antikor, SMA, antimitokondriyal antikor (AMA), LKM-1, Anti-SLA antikorları indirekt immün floresan yöntemi ile Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, sınıf I ve II HLA antijenleri ise aynı hastanenin Kan Merkezi'nde "complement-dependent lymphomicrotoxicity" test yöntemi ile araştırıldı. Her bir antikor için 1/40'ın üstündeki değerler yüksek kabul edildi. Tüm olguların karaciğer ve dalak büyüklüğü, parankim durumu karın ultrasonografisi ile incelendi. Dalak büyüklüğü saptanan olgulara endoskopi yapıldı. Yirmi yedi olguya tedavi öncesi, pıhtılaşma testleri bozuk olan dört olguya tedavi başladıktan dört ay sonra karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Hastanemiz patoloji bölümünde aynı patolog tarafından, nekroenflamatuvar etkinlik derecesi ve fibroz derecesi "Knodell Histological Activity Index" (14,15) kullanılarak değerlendirildi.

Tedavi başladıktan sonra olgular her ay klinik ve biyokimyasal değerlerine göre değerlendirildi. Transaminaz

düzeyleri üçüncü ayda normalden 1,5-2 kat yüksek olan olgularda tedaviye azatiyopirin (AZA) eklendi. Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri; 6-24 ay içinde normal değerlere dönen olgular tam yanıtı, iki yıla kadar normale dönmeyip ancak başlangıç düzeyine göre azalan olgular kısmi yanıtı, iki yıllık izlem süresince hiç azalma olmaması ise yanıtızlık olarak değerlendirildi. Tedavi yanıtı aldıktan veya tedavi kesildikten sonra ALT ve AST düzeyindeki artış hastalığın tekrarlaması olarak kabul edildi (16). Tüm olgular yan etkiler ve diğer otoimmün hastalıklar (Çölyak hastalığı, tip-1 şeker hastalığı, otoimmün tiroidit) yönünden araştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde, SPSS 2000-10,0 programı kullanıldı. Olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Annova çoklu karşılaştırma testi ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 31 hastanın 20'si kız (%64,5), 11'i erkek (%35,5) olup, yaşları 4-17 yıl arasında (12±2,68 yıl) idi. Başvurudaki klinik bulgularına göre 17'si (%54,8) akut, 14'ü (%45,2) kronik tip olan olguların belirtiler başlangıcından tanı konulduğu ana kadar geçen süre 2-25 ay (ort. 10 ay) idi. Otoantikor pozitifliğine göre 18'i (%58) tip-1, altısı (%19,5) tip-2 ve yedisi (%22,5) tanımlanamayan OİH olarak değerlendirildi. Tip 3 olgumuz yoktu. Dört olguda HAV IgM ve IgG, altı olguda EBV IgM pozitifliği, iki olguda da Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi, bir olguda ailesel Akdeniz ateşi birlikteliği mevcuttu. Antimitokondriyal antikor pozitif ve kolestazi olan dört olgunun manyetik rezonans (MR) kolanjiyografisi normal saptandığından birincil sklerozan kolanjitten uzaklaşıldı. Olguların klinik ve fizik muayene bulguları Tablo 1'de gösterilmektedir. Otoimmün hepatit tiplerine göre biyokimyasal veriler incelendiğinde: Gama glutamil transpeptidaz (GGT), total bilirübin, immüno globulin G, total protein, kolesterol artışının tip 1'de, AST-ALT (0-35 IU/L, 0-45 IU/L) artışının tip 2' de, protrombin zamanında uzamanın ise tanımlanamayan tipte daha belirgin olduğu gözlemlendi.

Tablo 1. Olguların başvuru nedenleri ve fizik muayene bulguları

Başvuru nedenleri	n (%)
Sarılık	22 (%71)
Karın şişliği	5 (%16,1)
Kaşıntı	2 (%6,4)
Halsizlik	2 (%6,4)
Fizik muayene bulguları	n (%)
Karaciğer büyüklüğü	24 (%77,4)
Dalak büyüklüğü	17 (%54)
Asit	3 (%6,4)

Tablo 2. Otoimmün hepatitli olgularda biyokimyasal ölçümler ve tiplere göre karşılaştırma				
Ölçüm	Tip1 (n=18) (ort±SS)	Tip 2 (n=6) (ort±SS)	Tanımlanamayan tip (n=7) (ort±SS)	p
AST IU/L	528,05±600,19	944,5±1151,4	584,0±510,3	0,854
ALT IU/L	410,11±430,72	635,33±687,63	455,5±435,78	0,453
GGT IU/L	169,61±246,42	66,1±24,25	55,7 5±24,37	0,543
ALP IU/L	592,77±494,21	444,5±169,01	440,0 ±220,69	0,355
T. bilirubin	5,2±2,69	4,5±2,67	3,7±0,69	0,412
Protrombin z.	65,55±19,59	68,33±14,62	53,75 ±22,78	0,312
T. protein	8,26±1,54	7,83±0,41	7,47 ±1,12	0,542
Albümin	3,70±0,69	3,73±0,59	3,37 ±0,72	0,542
Globülin	4,62±1,32	3,9±0,57	4,05 ±1,19	0,468
IgG mg/l	2810,41±1306,63	2370,66±803,77	2414,25±2102	0,664
IgA mg/l	288,58±124,60	177,50±68,14	250,12±231,27	0,293
IgM mg/l	281,76±170,23	206,83±87,59	212±145,96	0,543
Kolesterol	168,11±170,55	140,83±34,75	133,25 ±61,08	0,787
Trigliserit	108,28±61,61	96,16±36,64	100,51±64,13	0,886
HLA	A24,9, A26, A32, DRB1,15	A26, B51, DRB1,11,	A32 ve DRB1,04	

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamaglutamil transpeptidaz, ALP: alkalen fosfataz, HLA: human leucocyte antigene, OİH: otoimmün hepatit, SS: standart sapma

Tablo 3. Karaciğer biyopsisinin histopatolojik verileri ile akut, kronik hastalık ve otoimmün hepatit tipleri arasındaki farklılıklar						
	Akut (n=14)	Kronik (n=17)	Toplam (n=31)	Tip 1 (n=18)	Tip 2 (n=6)	Sınıflandırlamayan tip (n=7)
Portal enflamasyon						
Hafif	9 (%64,2)	5 (%29,4)	14 (%45,1)	10 (%55,5)	1 (%16,6)	2 (%28,5)
Orta	8 (%57)	4 (%23,5)	12 (%38,7)	5 (%27,7)	2 (%33,3)	4 (%57)
Ağır	2 (%14,3)	3 (%17,6)	5 (%16,1)	2 (%16,6)	2 (%50)	1 (%14,3)
Fibroz						
Hafif	6 (%42,8)	4 (%23,5)	10 (%32,3)	8 (%44,4)	2 (%33,3)	2 (%28,5)
Orta	5 (%35,7)	7 (%41)	12 (%38,7)	7 (%38,8)	3 (%50)	4 (%57)
Belirgin	2 (%14,3)	3 (%17,6)	5 (%16,1)	3 (%16,6)	1 (%16,6)	1 (%14,3)
Kolestatik değişiklikler	1 (%7)	3 (%17,6)	4 (%13)	2 (%11)	0	2 (%28,5)

Ancak veriler arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu (Tablo 2). Tüm olguların 11'inde (%35) hipoalbüminemi (alb<3,5 gr/dL), dördünde (%13) protrombin zamanında uzama ve beş olguda trombosit sayısında düşüklük (<150 000/mm³) saptandı. Altı olguda (%19,5) ANA pozitifliği, 16 olguda (%51,6) SMA pozitifliği ve altı olguda (%19,5) LKM-1 pozitifliği saptandı. Antimitokondriyal antikor dört hastada pozitif olup, bunlardan birinde ANA da pozitifliği.

Otoimmün hepatit tiplerine göre histopatolojik bulguların dağılımı Tablo 3'te gösterilmektedir. İnsan lökosit antijenlerinden A24,9, A26, A32, DRB1,15 tip 1'de, A26, B51, DRB1,11 tip 2'de ve A32 ve DRB1,04 sınıflandırlamayan tipe daha fazla sıklıkta saptandı.

Tüm olgulara steroid olarak prednizolonun okzazolinik türevi olan deflazakort 2 mg/kg/gün (en fazla: 60 mg/gün) dozunda başlandı. Tedaviye yanıt dört haftada bir

değerlendirildi. Serum ALT, AST düzeyi ve kliniğe göre deflazakortun dozu 6-8 haftada bir 2,5 veya 5 mg azaltılarak 5 mg/gün devam dozuna kadar inildi. Devam dozuna ulaşma süresi ortalama 11 ay idi. Üçüncü ayın sonunda transaminazlar normalin 1,5 katından yüksek olan 10 olguya AZA 1-2 mg/kg/gün (en fazla: 75 mg/gün) dozlarında eklendi. İki yılın sonunda 24 (%77,4) olgu tam yanıtı, beş (%16,1) olgu kısmi yanıtı, iki (%6,4) olgu ise yanıtı olarak değerlendirildi. Yanıtı olmayan iki olgu daha sonra izlemden çıktı. Üç yıllık izlem sonunda fizik muayene ve laboratuvar değerleri normal saptanan hastalarda deflazakort dozu 5mg/gün aşırı ve AZA dozu 5-10 mg/güne kadar azaltıldı. Beş yıllık izlem sonrası ALT, AST düzeylerinin yanısıra karaciğerin histopatolojik incelemesi normal saptanan altı (%20,7) olgunun tedavileri sonlandırıldı. Bir olguda altı ay sonra hastalık tekrarladığı için tekrar aynı tedavi başlandı. Tedavisi kesilen beş (%16)

Tablo 4. Olgularda tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	n (%)
Katarakt	5 (%16,1)
Osteopeni	6 (%19,35)
Osteoporoz	4 (%12,9)

olgunun ikisi altı, ikisi beş, biri ise dört yıldan beri sorunsuz olarak izlenmektedir. İkinci yılda tam yanıtla 23 olgunun beşinde ortalama 82 ay (48-96 ay) transaminazlar normal olmasına rağmen trombosit sayısının 150 000/mm³'den düşük olması üzerine endoskopik inceleme tekrarlandı ve özofagusta varis saptandı. Bununla birlikte henüz olguların hiçbirinde varis kanaması gözlenmedi. Olgular halen sorunsuz olarak devam tedavisini almaktadırlar. Toplam izlem süresi ortalama 4,68±0,44 yıl (1-9 yıl) olan olguların hiçbirinde hiperglisemi, hipertansiyon ve AZA'ya bağlı anemi saptanmadı. Tüm olguların dördünde deflazakortun ilk üç ayında "cushingoid" görünüm saptandı ancak tedavi dozu azaltıldıkça bu görünüm de kayboldu. Olguların kilo ve boyları yaşlarına uygun eğriler doğrultusunda idi. Beşinde katarakt, altısında osteopeni, dördünde osteoporoz saptandı (Tablo 4). Olgularımızda yapılan taramalar sonucu herhangi başka bir otoimmün hastalığa rastlanmadı.

Tartışma

Otoimmün hepatitin nedeni tam bilinmemekle birlikte, hepatositlere karşı otoantikör gelişmesinde genetik yatkınlık ile çevresel etkenlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Otoimmün hepatitlerin %80'i tip 1, %4'ü tip 2, %3'ü daha nadir bir tip olan tip 3 den oluşmaktadır (2,3,5,8). Otoantikörlerin saptanamadığı ancak klinik ve histolojik incelemenin uyumlu olduğu tip tanımlanamayan OİH olarak adlandırılır (11). Otoimmün hepatit kızlarda erkeklerden daha fazla olup (%57-93), en sık 10-20 yaşlar arasında (ortalama 10 yaş) görülmektedir (11,17-19). Biz de kız olguları %64,5 oranında, yaş ortalamamızı da 12 yıl olarak saptadık. Hastalığın başlangıç yaşı ile tanı konulmasına kadar geçen süre, bir çalışmada altı ay (20), diğer iki çalışmada sekiz ay (18,19) bulunmuştur. Biz bu süreyi 10 ay (2-25 ay) bulduk.

Otoimmün hepatitli olgular akut veya kronik bulgularla başvurmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da olguların %26-40'ı akut bulgularla başvururken, Hindistan'da bu oran oldukça düşük (%13,1) bildirilmiştir (21). Çocuk olguların %82'sinin akut hepatit bulguları ile başvurduğunu belirtmişlerdir (22). Olgularımız Gregorio ve ark. (17) verilerine benzer olarak %54,8 oranında akut hepatit bulguları ile başvurdu.

Çalışmalarda OİH'li olguların %62-92'sinin tip 1, %8-38'inin tip 2 olduğu bildirilmiştir (17-19,23). Olgularımızın %58'i tip 1, 19,3'ü tip 2 olup bu da literatür verileri ile uyumlu idi. Otoimmün hepatit tip 1, ANA ve/veya SMA otoantikör pozitifliği ile birlikte dir. İran'lı çocuklarda ANA'yı %16,7- %67, SMA'yı %50- %53 ve ANA-SMA birlikteliğini %73,3 bulmuşlardır (19,23). Özen ve ark. (18) ANA'yı %35,7, SMA'yı %25 ve birlikteliği %60 bulmuşlardır. Çalışmamızda olguların %18,3'ünde ANA,

%51,6'sında SMA, %13'ünde ise ANA ve SMA birlikteliği saptadık. Gregorio ve ark. (17) 20 yıl izledikleri ANA/SMA pozitif olgularda siroz görülme sıklığını fazla saptamışlardır. Bizim olgularımızdan ağır fibrozu olan ancak sirozu saptanamayan üçünün de tip 1 olması dikkat çekiciydi. Otoimmün hepatitte AMA pozitifliği, genelde diğer otoantikörlerle birlikte olmaktadır (24,26). Biz de AMA'sı pozitif olan üç olgumuzun ikisinde LKM-1, birinde ANA pozitif saptadık. Literatürde LKM-1 antikör pozitifliği %13-23 oranında bildirilirken (19,23), biz 31 olgunun altısında (%19,3) LKM-1'i pozitif bulduk. Literatürde belirtildiği gibi (17,18,26) bizim olgularımızda da başvuru anında en sık belirti sarılık (%71), klinik bulgu olarak da karaciğer (%77,4) ve dalak büyüklüğü idi (%54). Bu hastalarda transaminazlarda 2-50 kat oranında artış saptanırken, %20-50 oranında da hipoalbuminemi olabileceği bildirilmiştir (17,18,26). Olgularımızda AST'nin 50, ALT'nin 40 kata kadar arttığı gözlenirken, %35 oranında hipoalbuminemi, %42 oranında protobin zamanında uzama saptadık. Otoimmün hepatit, oto enflamatuvar hastalıklarla %22-50 oranında birliktelik göstermektedir (17,20). Hastalarımızın ikisinde (%7) otoimmün hemolitik anemi, birinde ailesel Akdeniz ateşi saptadık. Hastalığın ortaya çıkmasında genetik nedenlerin yanı sıra kızamık, EBV, hepatit A gibi viral enfeksiyonlar ve çevresel etkenler sorumlu tutulmaktadır (4,17,27,28). Olgularımızın dördünde HAV IgM-IgG, altısında EBV IgM pozitif ve bu viral enfeksiyonların OİH'in ortaya çıkmasında etkili olabileceğini düşündük.

Çalışmalarda HLA DRB1,04'ün önemli risk etmeni olduğu bildirilmektedir (29-38). Tip-1 olgularımızda A24,9, A26, A32, DRB1,15, tip-2'de A26, B51, DRB1,11, sınıflandırılmayan tipte ise A32 ve DRB1,04'ü daha fazla saptarken, HLA DRB1,15 yüksekliği Kuzey Avrupa ve Amerika verilerine benzer idi (39,40).

Günümüzde OİH'e uygulanan tedavi tek başına prednizon veya prednizolona ilave diğer bir immün baskılayıcı ilaç olan AZA'dır. Büyüme çağındaki çocuklar uzun süreli steroid kullanımına bağlı toksik etkiler açısından risk taşır (41-45). Deflazakort prednizolonun okzazolinik türevi olup glüköz ve kemik metabolizmasına yan etkileri daha azdır. Deflazakortun yan etkisinin daha az olması ve tedavideki etkinliği nedeni ile kullanılabilirliğini bildiren veriler olması nedeni ile olgularımızda deflazakort kullandık (44,45). Transaminazlarda azalma olmayan 10 olguya AZA ekledik. İki yılın sonunda tedaviye tüm olguların %77,4'ü tam yanıt, %16'sı kısmi yanıt verirken, %6,4'ünde ise yanıt alınamadı. Deflazakort ile ilgili az sayıda veri olmakla birlikte sonuçlarımız literatür verilerine benzer bulundu (44,45). Olguların tedavi sonrası izlemlerinde karaciğer enzimleri normal olsa bile, yıllar sonra ciddi karaciğer dekompanseasyonu gelişebileceği ve tanıdan 10-15 yıl sonra hastaların %10'una karaciğer nakli gerekebileceği belirtilmektedir (46). Gregorio ve ark. (17) immün baskılayıcı alan %97 olgunun %8'ine tanıdan ortalama beş yıl sonra karaciğer nakli yapıldığını bildirmişlerdir. Geç yanıtla beş olgumuzun transaminazları normal olmasına rağmen yedi yıl sonraki karaciğer histopatolojik incelemelerinde belirgin fibroz saptanması ve özofagusta varis görülmesi karaciğer

sirozunun geliştiğini düşündürdü, ancak bu olguların hiçbirinde henüz varis kanaması gözlenmedi.

Çocukluk çağı OİH'de erken tanı ve tedavinin, siroza ilerleyiş hızını azalttığı ve yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Tedavide kullandığımız deflazakortun yan etkisinin az, tedavinin etkin olduğu gözlemlendiğinden OİH'li çocuklarda kullanılabileceği görüşündeyiz. Bununla birlikte, uzun izlem süreli olgu sayısı arttıkça hastalığın sonuçları hakkında daha aydınlatıcı verilerin elde edileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005; 24: 79-84.
- Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3292-300.
- Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 3306-12.
- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis: evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 435-56.
- Z Ben-Ari, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and variant forms. *Gut* 2001; 49: 589-94.
- Czaja AJ. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging* 2008; 25: 219-39.
- Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2139-50.
- Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis* 2004; 15: 1-2.
- Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45: 844-50.
- Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastro* 2006; 130: 868-82.
- Bellomo-Brandão MA, Costa-Pinto EA, De Tommaso AM, Hessel G. Clinical and biochemical features of autoimmune hepatitis in 36 pediatric patients. *Arq Gastroenterol* 2006; 43: 45-9.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540-8.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- Fallatah HI, Akbar HO, Qari YA. Autoimmune hepatitis: single-center experience of clinical presentation, response to treatment and prognosis in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 95-9.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-7.
- Ozen H, Koçak N, Saltik IN, Yüce A, Gürakan F. Autoimmune hepatitis. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 725-8.
- Rafeey M, Kianrad M, Hasani A. Autoimmune hepatitis in Iranian children. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 11-3.
- Maggiore G, Veber F, Bernard O, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 376-81.
- Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 27.
- Porta G, Miura IK, Cardoso RA, et al. Clinical and laboratory features of Brazilian children with autoimmune hepatitis types 1 and 2. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(2): 4.
- Najafi M, Kianifar HR, Mir-Nasseri SMM, et al. Autoimmune hepatitis in children, clinical features and biochemical of Iranian children. *Govareh* 2005; 10: 103-7.
- Gregorio GV, Portmann B, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G. A 12-year-old girl with antimitochondrial antibody positive autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1997; 27: 751-4.
- Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibody in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 705-11.
- Özsoylu S, Yüce A, Koçak N. Çocuklarda kronik aktif hepatitler: 47 vakanın analizi. (Chronic active hepatitis in children: analysis of 47 cases). *Turk J Gastroenterohepatol* 1993; 4: 33-6.
- Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337: 1183-7.
- Urganci N, Akyildiz B, Yildirmak Y, Ozbay G. A case of autoimmune hepatitis and autoimmune hemolytic anemia following hepatitis A infection. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(3): 204-7.
- Pando M, Larriba J, Fernandez GC, et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999; 30: 1374-80.
- Duarte-Rey C, Pardo AL, Rodríguez-Velosa Y, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: a meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 325-31.
- Teufel A, Wörns M, Weinmann A, et al. Genetic association of autoimmune hepatitis and human leucocyte antigen in German patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5513-6.
- Muratori P, Muratori L, Pappas G, et al. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1862-6.
- Umemura T, Ota M, Yoshizawa K, et al. Lack of association between FCRL3 and FcγRIII polymorphisms in Japanese type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Immunol* 2007; 122: 338-42.
- Yokosawa S, Yoshizawa K, Ota M, et al. A genomewide DNA microsatellite association study of Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *Hepatology* 2007; 45: 384-90.
- Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, et al. Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: 578-84.
- Ma X, Qiu DK. Relationship between autoimmune hepatitis and HLA-DR4 and DRβ allelic sequences in the third hypervariable region in Chinese. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 718-21.
- Qiu DK, Ma X. Relationship between type I autoimmune hepatitis and alleles of HLA-DRB1 in Chinese patients of Shanghai area. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2002; 10: 347-9.
- Qiu DK, Ma X. Relationship between human leukocyte antigen-drβ1 and autoimmune hepatitis type I in Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 63-7.
- Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 317-23.
- Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 2028-35.
- Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 7-13.
- Roberts EA. Autoimmune hepatitis. *Indian J Pediatr* 1995; 62: 525-31.
- Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; 30: 222-7.
- Bae SH, Kim JS, Kim DH. Deflazacort for type-1 autoimmune hepatitis in a Korean girl. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 758-60.
- Bernardez RJ, Mimoso CC, Moreno PA, et al. Deflazacort for long-term maintenance of remission in type 1 autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 630-8.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 3360-7.