

OTOİMMÜN HEPATİT TANISI KONULAN ÇOCUKLARDA TANI ANINDAKİ DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN VE TEDAVİNİN TEK MERKEZ DENEYİMİ

Single Center Experience of Demographic, Clinical, Laboratory, Radiological, Histopathological Findings and Treatment at the Time of Diagnosis in Children with Autoimmune Hepatitis Diagnosis

Anna Carina ERGANİ¹  Meltem GÜMÜŞ¹  Muslu Kazım KÖREZ² 
Haldun EMİROĞLU¹ 

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi BD, KONYA, TÜRKİYE

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi İstatistik Ana Bilim Dalı, KONYA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Otoimmün hepatit (OİH) tanılı çocuk hastaların tanı sırasındaki demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verilerini, tedavi ve tedaviye yanıt oranlarını değerlendirme amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Merkezimizde son 10 yılda OİH tanısı konulan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 27 hastanın 19'u kız, 8'i erkekti. Ortalama tanı yaşı 10.89 ± 4.5 yıldır ve 3'ü Suriye uyrukluydu. Dokuz hastada ekstrahepatik hastalıklar mevcuttu. Klinik prezentasyon en sık akut hepatit olup, 24 hastaya Tip 1 OİH ve 3 hastaya seronegatif OİH tanısı konuldu. En fazla başvuru sebebi sarılık ve halsizlikti. Fizik muayenelerinde en sık hepatomegali ve palmar eritem gözlemlendi. Tanı anında 23 hastanın Ig G'si 2 katından yüksek ve ANA pozitif. İki hastanın AMA ve 1 hastanın anti-SMA pozitif. Karaciğer biyopsisinde en sık olarak 23 hastada arayüz hepatiti ve 20 hastada lenfoplazmositik infiltrasyon saptandı. İki hastanın manyetik rezonans kolanjiopankreatografisinde sklerozan kolanjit bulguları gözlemlendi. Birinci basamak tedavi rejimi başlanan 23 hastada tam klinik yanıt görülürken; 1 hastada kısmi yanıt ve 3 hasta yanıtızsı. Yedi hastada tedavi yanıtızsızlığı ve/veya ilaç sonrası yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı. İki hastada kortikosteroid monoterapisi tercih edilir iken beş hastada takrolimus kullanıldı.

Sonuç: OİH'nin çocukluk çağındaki başvuru şekli ve süresinin değişkenliği sebebiyle karaciğer hastalığı bulguları ile başvuran çocuklarda OİH'den de şüphelenilmelidir. Çocuklarda nadir görülen bu hastalığın tanı kriterleri, tedavi rejimleri ve ikinci basamak tedavi ajanları konusunda daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Objective: It was aimed to evaluate the demographic, clinical, laboratory and histopathological data at the time of diagnosis, treatment and response rates of pediatric patients with autoimmune hepatitis (AIH).

Material and Methods: The data of patients diagnosed with AIH in our center in the last 10 years were analyzed retrospectively.

Results: Of the 27 patients included in the study, 19 were female and 8 were male. The mean age at diagnosis was 10.89 ± 4.5 years, and 3 of them were Syrian ethnicity. Nine patients had extrahepatic diseases. The clinical presentation was most frequently acute hepatitis; 24 patients diagnosed with Type 1 AIH and 3 patients with seronegative AIH. The most common reason for admission was jaundice and fatigue. In physical examination, hepatomegaly and palmar erythema were observed most frequently. At the time of diagnosis, 23 patients' Ig G was more than 2 times higher and their ANA was positive. AMA in 2 patients and anti-SMA in 1 patient were positive. Liver biopsy revealed interface hepatitis in 23 patients and lymphoplasmacytic infiltration in 20 patients most frequently. Sclerosing cholangitis findings were observed in the magnetic resonance cholangiopancreatography of two patients. Complete clinical response was observed in 23 patients who were started on the first-line treatment regimen; There was partial response in 1 patient and no response in 3 patients. Treatment changes were made in seven patients due to treatment unresponsiveness and/or post-drug side effects. While corticosteroid monotherapy was preferred in two patients, tacrolimus was preferred in five patients.

Conclusion: Due to the variability of the presentation type and duration of AIH in childhood, AIH should also be suspected in children presenting with liver disease findings. Studies with larger numbers of patients are needed on the diagnostic criteria, treatment regimens and second-line treatment agents of this rare disease.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, klinik, laboratuvar, otoimmün hepatit, tedavi.

Keywords: Epidemiology, clinic, laboratory autoimmune hepatitis, treatment



Yazışma Adresi / Correspondence:

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi BD, KONYA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905343191949

Geliş Tarihi / Received: 06.11.2022

Dr. Anna Carina ERGANİ

E-posta / E-mail: drannaergani@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2022

GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH); nedeni belli olmayan kronik, ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (1). Karaciğer parankim dokusunun ilerleyici yıkımına neden olan karaciğer antijenlerine karşı bağışıklık toleransının kaybolmasına bağlı ortaya çıkan bir hastalıktır (2). Çocukluk yaş grubunda sıklığı net olarak bilinmemektedir. Etnik kökenlere göre hastalığın prezentasyonu ve insidansı farklılık göstermektedir (3). Çocuklarda transaminaz yüksekliği, İmmünglobülin G (IgG) düzeyinde artış, serolojik olarak otoantikörlerin varlığı, inflamatuvar karaciğer histolojisi ve karaciğer hastalığının diğer bilinen nedenleri (Wilson hastalığı, viral hepatitler, alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH), ilaçlarla ilişkili karaciğer hastalığı vb.) dışlandıktan sonra OİH tanısı akla gelmelidir. Sıklıkla asemptomatik ve kronik seyretmekle beraber çoğunlukla immünsüpresif tedaviye yanıt verir; tedavi edilmediğinde karaciğer yetersizliği gelişebilir ve karaciğer nakli gerekebilir (4). Bu çalışmamızda merkezimizde son 10 yıl içerisinde takip edilen OİH tanılı çocuk hastaların tanı sırasındaki demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verilerini, tedavi ve tedaviye yanıt oranlarını değerlendirme amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 03.02.2022 tarih ve 2022/68 sayılı Selçuk Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği'nde 1 Eylül 2012 - 1 Ocak 2022 tarihleri arasında uluslararası OİH çalışma grubunun önerdiği European Society Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) kriterlerine göre tanı konulan tüm OİH vakalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi (Tablo 1) (5). Hastaların demografik verileri, başvuru esnasındaki klinik durumları, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik verileri, almakta oldukları medikal tedavileri, tedaviye yanıt oranları, tedavi değişikliği olmuş ise, nedeni ile ilgili verileri kaydedildi.

ESPGHAN'ın önerdiği standart tedavi protokolü izlenerek prednizolon ile tedaviye başlandı; izlemede azatiopurin (AZA) eklendi. Hastaların sırasıyla almış oldukları tedaviler ve bu tedavilere cevapları değerlendirildi. Remisyon ve relaps uluslararası kılavuzlara göre tanımlandı. Buna göre; tedavi sırası ve sonrası transaminaz değerleri ve IgG düzeylerinin normal aralığa gelmesi, negatif veya çok düşük titreli otoantikörler, kontrol karaciğer biyopsisinde OİH ilişkili histopatolojik bulgularda düzelme izlenmesi tam yanıt olarak değerlendirildi. Tam yanıt ulaşamayan, ancak histopatolojik düzelme gözlenen hastalar ise kısmi yanıt grubu olarak belirlendi. Transaminaz ve Ig G değerlerinde gerileme gözlenmeyen hastalar yanıtız olarak değerlendirildi (3).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar için R version 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>) programı kullanıldı. Çalışmada kullanılan sayısal parametrelerin betimlenmesinde ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değer istatistikleri, kategorik değişkenlerin sunumunda ise sıklık ve yüzdelik değerleri kullanıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde son 10 yılda 19'u (%70.4) kız, 8'i (%29.6) erkek olmak üzere toplam 27 hastaya OİH teşhisi kondu. Ortalama tanı yaşı 10.89±4.5 yıl (3-17 yıl) idi. Hastaların 24'ü (%88.9) Türk ve 3'ü (%11.1) Suriye uyruklu idi. Bir hastanın ailesinde otoimmün hastalık varlığı mevcuttu (Hashimoto tiroiditi). Dokuz (%33.3) hastada ek hastalık olarak; aplastik anemi, çölyak hastalığı, otoimmün hemolitik anemi, Wilson hastalığı, vitiligo, otoimmün tiroidit, ailevi akdeniz ateşi (FMF), sistemik lupus eritematozis (SLE) bulunmaktaydı. En sık prezentasyon şekli 12 (%44.4) hastada akut hepatit şeklinde olup, hastaların 10'u (%37) kronik karaciğer hastalığı etiyolojisi araştırılması sırasında OİH tanısı aldı. Hastaların tanı öncesi ortalama semptom süreleri 28 gün (1-1440/gün) idi. Yirmidört (%88.8) hastaya Tıp 1 OİH ve 3 (%11.1) hastaya seronegatif OİH tanısı

konuldu. ESPGHAN OİH skoru 22'sinde (81.4) kesin OİH ve 2'sinde (%7.4) muhtemel OİH ile uyumluydu, fakat seronegatif OİH tanısı alan 3 (%11.1) hastanın OİH skoru normal aralıkta hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1: Çocuklarda otoimmün karaciğer hastalıkları tanısında skorlama kriterleri (ESPGHAN) (5)

	OİH (puan)
ANA ve /veya ASMA ($\geq 1/20$)	1
ANA veya ASMA ($\geq 1/80$)	2
Anti-LKM-1 ($\geq 1/10$)	1
Anti LKM-1 ($\geq 1/80$)	2
Anti-LC-1 pozitifliği	2
Anti-SLA pozitifliği	2
P-ANNA pozitifliği	1
IgG yüksekliği (normalin üst sınırının üstünde)	1
IgG yüksekliği (normalin üst sınırının 1,1 katından yüksek)	2
OİH ile uyumlu karaciğer histolojisi	1
Tipik OİH histolojisi	2
Viral hepatitler (A, B, C, E, EBV), NASH, Wilson hastalığı, ilaca bağlı değil	2
Karaciğer dışı otoimmünite varlığı	1
Otoimmün hastalık açısından aile hikayesi varlığı	1
Kolanjiografi bulguları normal	2
Kolanjiografi bulguları anormal	-2

Sigara kullanan 2 (%7.4) hasta mevcuttu. A pozitif kan grubu 9 (%33) hasta ile en sık görülen kan grubu iken en fazla başvuru sebebi sarılık (%20.6) ve halsizlik (%20.6) idi. Hastaların fizik muayenelerinde en sık hepatomegali (%37.5) gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2: Otoimmün hepatit tanısı konulan hastaların başvuru esnasındaki semptom ve fizik muayene bulguları

Hastalar (n=27)	
Tanı anındaki semptomlar	
Sarıklık	13 (20.6)
Halsizlik	13 (20.6)
Tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği	11 (17.5)
Karın ağrısı	7 (11.1)
Kusma	3 (4.8)
Kaşıntı	3 (4.8)
Nonspesifik semptomlar	3 (4.8)
İshal	1 (1.6)
Artralji	1 (1.6)
Burun kanaması	1 (1.6)
İştahsızlık	1 (1.6)
Menoroji	1 (1.6)
Tanı anındaki fizik muayene bulguları	
Hepatomegali	15(37.5)
İkter	12(30)
Palmar eritem	9(22.5)
Splenomegali	4(10)

Tanı anındaki temel laboratuvar sonuçları tablo 3'de verilmiştir. Tanı anında 23 (%85.2) hastanın antinükleer antikoru (ANA) pozitif ve IgG'si 2 katından yüksek idi. İki (%7.4) hastanın antimitokondriyal antikoru (AMA) ve 1 (%3.7) hastanın düz kas antikoru (anti SMA) pozitif idi. Başvuru anında yapılan karın ultrasonografisinde (USG) en sık hepatomegali (%30.7) gözlemlendi. Hastaların %96.3'ünde OİH tanısı karaciğer biyopsisi ile desteklenmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda en sık arayüz hepatiti 23 (%41.1) saptandı. Dokuz (%34.6) hastada ise NASH eşlik ediyordu, 2 (%7.4) hastanın manyetik rezonans kolanjiopankreatografisinde (MRCP) sklerozan kolanjit bulguları gözlemlendi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 12 hastanın 3'ünde (%11.1) gastroözofageal varis saptandı (Tablo 4) (Resim 1).

Tablo 3: Tanı anındaki laboratuvar tetkikleri

	Tanı anındaki				
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min	Maks
INR (sn)	1.30	0.40	1.17	0.95	2.67
PT (sn)	14.71	4.61	13	10	28.8
ALT (U/L)	944	721	609	100	2300
AST (U/L)	967	829	777	111	3358
Albumin (g/dL)	3.81	0.46	3.80	3.10	4.71
Total protein(mg/dL)	7.43	0.84	7.60	6	8.60
GGT (mg/dL)	124.8	95.1	111	15	456
Alkalen fosfataz (U/L)	261.8	100.4	245	72	443
LDH (U/L)	511.4	371.8	399	227	2068
Total Bilirubin (mg/dL)	4.57	5.51	1.52	0.35	24
Direkt Bilirubin (mg/dL)	2.64	3.72	0.71	0.09	16
Trigliserid (mg/dL)	133.4	74.5	110	45	340
HGB (g/dL)	11.7	2	12.2	6.6	14.7
PLT(K/uL)	287	100	286	23	552

ALT:Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamiltransferaz, HGB: Hemoglobin, INR: International normalized ratio, LDH: Laktat dehidrogenaz, PLT: Trombosit, PT: Protrombin zamanı, PTT: Kısmi tromboplastin zamanı

Tablo 4: Otoimmün hepatit tanısı konulan hastaların serolojik, histopatolojik ve radyolojik verileri

Hastalar (n=27)	
Tanı anında ANA pozitiflik oranı	23 (85.2)
Tanı anında;	
AMA	2 (7.4)
Anti LKM	0 (0)
Anti SMA	1 (3.7)
Tanı anında Ig G yüksekliği	
Yok	3 (11.1)
1.1 katından yüksek	1 (3.7)
2 katından yüksek	23 (85.2)
Karın ultrasonografisi	4 (30.7)
Hepatomegali	
KC Heterojen	3 (23)
Siroz	2 (15.3)
Splenomegali	2 (15.3)
Hepatosteatoz	2 (15.3)
Normal	14 (51.8)
Biyopsi yapılabilir mi? (Yapıldı/Yapılmadı)	26 (96.3)/1 (3.7)
Histolojisi	
Ara yüz hepatiti	23 (41.1)
Lenfoplazmatik infiltrasyon	20 (35.7)
Rozet oluşumu	8 (14.3)
Emperipolezis	5 (8.9)
Biyopside NASH varlığı? (Var/Yok)	9 (34.6)/17 (65.3)
MRCP (Normal/Patolojik)	24 (88.9)/2 (7.4)
Varis bakılmış mı? (yok/var/bakılmamış)	9 (33.3)/3 (11.1)/15 (55.5)

ANA: Antinükleer antikor, AMA: Antimitokondriyal antikor, ASMA: Anti düz kas antikor, anti LKM:Anti karaciğer b6brek mikrozomal tip/antikor, anti SMA:Anti düz kas antikor, IgG: İmmünglobulin G, NASH: Non alkolik steatohepatit, KC: Karaciğer, MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografisi.



Resim 1: Otoimmün hepatit tanısı konulan hastamızda evre 1 özofagus varisi.

Merkezimizde OİH tanısı alan hastaların birinci basamak tedavisinde kortikosteroid ve AZA kombinasyonu başlandı. Tedavi öncesi bakılan Tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) aktivitesi 3 (%11.1) hastada düşük saptandı. Birinci basamak tedavi rejimi başlanan 23 (%85.2) hastada tam klinik yanıt; 1 (%3.7) hastada kısmi tedavi yanıtı görülürken; 3 (%11.1) hasta yanıtızsıdı. Tedavi yanıtı birinci basamak tedavi rejimi sonrası ortalama 6 hafta (1-16) idi. Kortikosteroid kullanımı sonrası 2 (%7.4) hastada ve AZA kullanımı sonrası 3 (%11.1) hastada yan etki

(bisitopeni, pansitopeni, hipertansiyon ve kan şekeri yüksekliği) gözlemlendi. Yedi (%25.9) hastada tedavi yanıtı ve/veya ilaç sonrası yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı. Tedavi değişikliğine gidilen 2 (%7.4) hastada AZA tedavisi kesilerek kortikosteroid monoterapisine devam edildi. Diğer 5 (%18.5) hastada ise immünsüpresif tedavi olarak kalsinörin inhibitörü olan takrolimus tercih edildi (Tablo 5).

Tablo 5: Merkezimizde otoimmün hepatit tanısı alan hastaların tedavi sonuçları

	Hastalar (n=27)
TPMT aktivitesi (düşük/normal/bakılmamış)	3 (11.1)/12 (44.4)/12 (44.4)
Tedavi Yanıtı (Tam yanıt/kısmi yanıt/yanıtızsız)	23 (85.2)/1 (3.7)/3 (11.1)
Tedavi Yanıt Zamanı (hafta)	6.07±3.85 (1–16)
Hangi İlaç Sonrası Yan Etki Görüldü?	
Kortikosteroid	2 (7.4)
Azatiopürin	3 (11.1)
Yan etki yok	22 (81.5)
Yan Etki Görüldü Mü?	
Yan etki yok	23 (82.1)
Bisitopeni	1 (3.6)
Pansitopeni	2 (7.1)
Kan şekeri yüksekliği	1 (3.6)
Hipertansiyon	1 (3.6)
Tedavi Değişimi (yapılmadı/yapıldı)	20 (74.1)/7 (25.9)
İkinci Sıra Tedavi Seçimi	
Azatiopürin kesildi, kortikosteroid monoterapisi	2 (7.4)
Takrolimus	5 (18.5)

TPMT:Tiyopürin s-metiltransferaz

TARTIŞMA

Otoimmün hepatit; tipik olarak progresif ve histolojik olarak periportal inflamasyon, arayüz hepatiti ve belirgin plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik karaciğer hastalığıdır. Etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Hastaların dörtte üçü kadındır (6). Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetin literatür ile uyumlu olarak daha fazla olduğu izlenmiştir. OİH'nin çocukluk çağındaki başvuru şekli ve süresi değişkendir (5). Çalışmamızda hastaların ortalama semptom süresi 28 gündü ve %44.4'ü akut hepatit ile başvurmuştu. Hastaların ailelerinin %40'ında otoimmün hastalık eşlik edebilir (7). Çalışmamızdaki 1 hastanın aile öyküsünde

anne ve babasında Hashimoto tiroiditi mevcuttu. Gregorio ve ark.'nın çalışmasına göre OİH'li çocukların %20'sinde tiroidit, vitiligo, tip 1 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli karaciğer dışı hastalıklar eşlik edebilir (7). Bizim çalışmamızdaki 9 hastada FMF, SLE, aplastik anemi, Wilson hastalığı, hipotiroidi, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit, otoimmün hemolitik anemi gibi farklı ekstrahepatik hastalıklar eşlik etmekteydi ve bu bize tanı sırasında kolaylık sağlamıştır.

Harris ve ark. yaptıkları bir çalışmada otoimmün hastalıklar ile kan grubu ilişkisi incelenmiş ve SLE, romatoid artrit, psöriasis gibi otoimmün hastalıklar ile farklı kan gruplarının ilişkisi ortaya konmuş. Ancak literatürde OİH ile kan grubu ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızdaki hastalarda A kan grubunun %33.3 oranında en sık olduğu gözlemlendi. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda sigaranın bağışıklık sistemi üzerine ciddi yan etkilerinin olduğu kanıtlandı. Bose'un yaptığı bir çalışma ile sigaranın OİH riskini arttırdığı gösterilmiştir (8). Bizim hastalarımızdan 2'sinin sigara kullanım öyküsü mevcuttu ki bu da bize erken yaşta sigara kullanımının OİH'i tetiklemiş olabileceğini düşündürdü.

Otoimmün hepatitli hastaların çoğu, kronik; özgün olmayan semptomlar (yorgunluk, halsizlik, artralji veya amenore) ile başvurur. Kolay yorulma ve sarılık en sık başvuru sebebidir. Fizik muayenede spider nevi (örümcek nevüs), kaput medusa, splenomegali, asit, palmar eritem ve hepatomegali görülebilir (9). Bizim hastalarımız da en sık sarılık ve halsizlik şikayetleriyle başvurdu ve fizik muayenelerinde en fazla hepatomegali ve palmar eritem varlığı gözlemlendi. Spesifik otoantikörlerin varlığına bağlı üç tip OİH vardır. Tip 1 OİH, ANA ve/veya anti-SMA/anti-aktin antikörlerin varlığı ile karakterizedir. Tip 2 OİH ise ANA negatif, karaciğer/böbrek mikrozomal antikor-1 (anti-LKM-1) antikor varlığı ile karakterizedir (10). OİH'nin diğer karakteristik özelliklerinin olmasına rağmen %20 oranında ANA, anti-SMA ve LKM-1 otoantikörleri negatif saptanabilir, bu durumda seronegatif OİH tanısı konulur (9). Bizim hastalarımızın tanı anında 23'ünde

ANA; 2 hasta AMA ve 1 hastada Anti SMA pozitifliği (Tablo 4). Böylece hastalarımızdan 24 hasta OİH tip 1 ve 3 hasta seronegatif OİH tanısı aldı. Otoimmün hepatit tanısı karaciğer biyopsisi ve uyumlu histolojik bulgular olmadan konulamaz. Hiçbir histolojik bulgu OİH için spesifik değildir; ancak arayüz hepatiti ve lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu OİH'nin sık görülen histopatolojik özelliklerindedir (9). NASH histolojik bulguları ise OİH'li hastaların %17-30'unda görülebilir (11). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık arayüz hepatiti (23 hasta, %41.1) ve lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu (20 hasta, %35.7) görüldü; 9 (%33) hastamızda da NASH histolojik bulguları mevcuttu.

Otoimmün hepatit tanısız puanlama sistemleri, yalnızca zorlu vakalarda klinik bulguları desteklemek ve/veya klinik çalışmalar için kullanılmalıdır. Merkezimizde OİH'li hastalar için tanısız puanlama sistemi olarak ESPGHAN OİH skorlama sistemi kullanıldı (5). 22 hastamızın OİH skoru kesin OİH tanısı ile uyumlu iken; seronegatif OİH tanısıyla izlenen 3 hastamızın OİH skoru 7'nin altında/negatif olarak saptandı. Arcos-Machancoses JV ve ark.'larının yaptığı bir meta-analizde; çocuklarda, basitleştirilmiş skorlama sistemlerinin doğruluğuna ilişkin dört çalışma değerlendirilmiş ve %77 duyarlılık ile %95 özgüllük saptanmış. Çalışmadaki yanlış negatiflik oranı %17 bulunmuş olup, bu durum bizim çalışmamızdaki 3 (%11.1) hastada saptanan seronegatif OİH ile ilişkilendirilmiştir (12).

Otoimmün sklerozan kolanjit intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarını etkileyen, kronik inflamasyon ve periduktüler fibrozis ile karakterli, safra yollarında darlıklar, genişlemeler ve bölgesel obstrüksiyona neden olan, çocukluk yaş grubunda OİH ile birlikteliği durumunda örtüşme "overlap" sendromu olarak adlandırılan nadir bir hastalıktır. Histolojik ve radyolojik bulgular hem OİH, hem de sklerozan kolanjit bulgularını gösterir (13). Overlap sendromunda immünespresif tedaviye ursodeoksikolik asit (UDCA) 15 mg/kg/gün eklenmesi önerilmektedir (14). İzlemde 2 hastamızın AMA'sı pozitifleşmişti ve MRCP'sinde

görünür safra kanalı anormallikleri saptanması üzerine overlap sendromu tanısı konmuştu ve tedavilerine 15 mg/kg/gün'den UDCA eklenmişti.

Birinci basamak tedavinin hedefi, semptomları azaltmak, hepatik inflamasyonunu baskılamak, biyokimyasal remisyon sağlamak, hastalığın ilerlemesini önlemektir. İdeal laboratuvar yanıtı, serum alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve IgG düzeylerinin normalleşmesidir. OİH'te birinci basamak tedavi; prednizolon 1-2 mg/kg/gün (maks. 60 mg/gün) başlanması ve izlemde transaminaz düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak haftalık kademeli şekilde ve 4-8 haftalık sürede 2.5-5 mg/gün idame dozuna düşürülmesidir. Çoğu hastada ilk iki ayda transaminaz düzeylerinde %80 oranında azalma gözlenir, fakat tamamen normale gerilemesi aylar sürebilir. AZA eklenme zamanı farklı merkezlerde kullanılan protokollere göre değişir (5). Merkezimizde OİH tanısı alan hastalara birinci basamak tedavi olarak 1-2 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlandı. Transaminaz değerlerinde gerileme gözlendikten sonra 1-2 mg/kg AZA tedaviye eklendi. AZA tedavisine başlanmadan önce TPMT aktivite düzeyinin ölçülmesi ilaç metabolizması ve toksisitesinin belirleyicisi olarak önerilmektedir. Sıfır veya sıfıra yakın TPMT aktivitesine sahip hastalar AZA ile tedavi edildiğinde ciddi miyelosupresyon riskine sahiptirler. Bununla birlikte AZA başlanan tüm hastalarda TPMT aktivitesinden bağımsız olarak miyelosupresyon gelişebilir (15). AZA başlanan 3 hastamızda yan etki olarak miyelosupresyon gözlendi ve bu hastaların TPMT aktivitesi düşük saptanmıştı.

Çocukluk döneminde remisyon, normal aralıktaki transaminaz düzeyleri ve tam klinik iyileşme olarak tanımlanır. Son yıllarda remisyon tanımına; IgG seviyelerinin normalleşmesi, negatif veya çok düşük titrede otoantikörler ve inflamasyonun histolojik olarak gerilemesi şeklinde 3 ölçüt daha eklenmiştir. Yüksek nüks oranları nedeniyle ilaçlar tamamen kesilememektedir. Yanıt alınamayan ya da yan etki nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda farklı immünespresif tedavi ihtiyaçları gündeme gelmiştir

(16). Hastalarımızdan 23'ünde ortalama 6 haftada tam yanıt alınırken; 1'inde kısmi yanıt alındı ve 3'ünde ise hiç yanıt alınmadı. Hem tedaviye yanıtızlık, hem de ilaç yan etkilerinden dolayı 7 hastada tedavi değışikliği yapıldı. Literatür bilgilerine göre ikinci basamak tedavi rejiminde mikofenolat mofetil (MMF) veya takrolimus seçenekleri bulunmaktaydı. MMF ve takrolimus tedavi rejimleri arasında sonuç açısından (remisyon oranı, transplant sıklığı veya ölüm) önemli farklılıklar bildirilmemiştir (17). Buna dayanarak ikinci basamak tedavi rejiminde biz 5 (%18.5) hastada takrolimus tercih etmiştik. Takrolimus verilen hastalarımızda tedavi sonrası tam klinik yanıt gözlemlendi. Kalan 2 hastanın tedavisi ise AZA'nın miyelosupresyon yan etkisinden dolayı prednizolon monoterapisi (birinci basamak) şeklinde devam edildi.

Otoimmün hepatitin çocukluk çağındaki başvuru şekli ve süresinin değışkenliği sebebiyle karaciğer hastalığı bulguları ile başvuran çocuklarda OİH'den de şüphelenilmelidir. Erken tanı, doğru tedavi seçenekleri ve iyi tedavi takibi ile hastalığı remisyonunda tutarak hastaların genel sağ kalım oranını normal popülasyona yaklaştırmak mümkündür. Ülkemizde OİH'li çocuk hastalarda yapılmış çalışma sayısının azlığı nedeni ile çalışmamızın literatüre katkı yapabileceğini düşünmekteyiz. Yine de nadir görülen bu hastalığın tanı ve izlem kriterleri, birinci ve ikinci basamak tedavi rejimleri konusunda daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/planlama:ACE; Analiz-yorum: MG; Veri sağlama:MG; Yazım: HHE; Gözden geçirme ve düzeltme: HHE; Onaylama:AGE. MG,HHE,MKK

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih:03.02.2022, sayı No:2022/68

KAYNAKLAR

1. Aksoy B, Çağan Appak Y, Baran M. Autoimmune Hepatitis in Children. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital.2021;31(1):1-8.
2. Alvarez F. Autoimmune hepatitis in children. J Pediatr (Rio J). 2019;95(4):382-384.
3. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. Pediatrics. 2015;136(5):e1237-e48.
4. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis—update 2015. Journal of hepatology. 2015;62(1):S100-S11.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018;66(2):345-60.
6. Porta G, Carvalho Ed, Santos JL, Gama J, Borges CV, Seixas RB, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. Jornal de pediatria. 2019;95(4):419-27.
7. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2006;43(5):629-34.
8. Bose T. Bitter relationship between autoimmune hepatitis and smoking. Medical hypotheses. 2015;84(2):118-21.
9. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2020;72(2):671-722.
10. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, Sorrentino MC, Tampoia M, Brusca I, et al. Autoantibody profiling in a cohort of pediatric and adult patients with

- autoimmune hepatitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016;30(1):41-6.
11. Luca-Johnson D, Wangenstein KJ, Hanson J, Krawitt E, Wilcox R. Natural history of patients presenting with autoimmune hepatitis and coincident nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(9):2710-20.
 12. Arcos-Machancoses JV, Busoms CM, Tatis EJ, Bovo MV, de Carpi JM. Accuracy of the simplified criteria for autoimmune hepatitis in children: systematic review and decision analysis. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2019;9(2):147-55.
 13. Kerkar N, Chan A. Autoimmune hepatitis, sclerosing cholangitis, and autoimmune sclerosing cholangitis or overlap syndrome. *Clinics in liver disease*. 2018;22(4):689-702.
 14. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-53.
 15. Sheiko MA, Sundaram SS, Capocelli KE, Pan Z, McCoy AM, Mack CL. Outcomes in pediatric autoimmune hepatitis and significance of azathioprine metabolites. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(1):80-85
 16. Sütçüoğlu O, Sargın ZG, Haghghi NA, Yüceldi SD, Karataş A, Önal İK, et al. Otoimmün Hepatit Hastalarında Tek Merkez Tedavi Deneyimi. *Gazi Medical Journal*. 2017;28(3):174-8
 17. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(1):6-15.