

Bölüm 13

KRONİK OTOİMMÜN HEPATİTLERDE SARILIK

Osman SAĞLAM¹

OTOİMMÜNİTE VE OTOİMMÜN HEPATİT

Otoimmünite vücudun kendine ait antijenlerine karşı bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan saldırı neticesinde ortaya çıkan klinik bir tablodur. Otoimmün hastalıklar özgül bir adaptif immün yanıt sonucu ortaya çıkar. İnsanlarda otoimmünite hem T hücre hem de B hücre ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Otoimmün süreç otolog veya yabancı antijenler tarafından başlatılabilir. Otoimmün yanıt genlerin sıkı kontrolü altında olmakla birlikte çevresel ajanlar bu sürece katkıda bulunabilir. Örneğin enfeksiyöz ajanlar insan antijenlerini taklit edebilir, değiştirebilir veya antijenlerin ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Etiyolojiler değişebilse de otoimmün hastalıklarda bazı mekanizmalar ortaktır. İstisnai durumlar dışında otoimmün hastalıklarda vücudun kendi antijenlerine karşı CD4 pozitif T lenfositlerin varlığı gerekir. Otoimmün hastalığın gelişimi otoreaktif T ve B hücrelerinin ürettiği patojenik faktörler ve bağışıklık yanıtını kontrol eden düzenleyici faktörler arasındaki dengeyle doğrudan ilişkilidir. İki sistem arasındaki etkileşim sonucu kişi kendi antijenik yapılarına karşı tolerans gösteremez ise klinik tablonun ortaya çıkması beklenir.

Otoantikörlerin gösterilmesi otoimmün hastalıkları araştırmada genellikle ilk adımı teşkil etse de bu antikörler otoimmün hastalıklara özgül değildir ve enfeksiyon, kanser gibi durumlarda da ortaya çıkabilir. Ayrıca otoantikörler hastalığın sebebi değil sonucu da olabilir. Bununla birlikte tip 1 diyabet, sistemik lupus eritomatozus (SLE), romatoid artrit ve antifosfolipid antikör sendromu gibi hastalıklarda otoantikörler hastalık kliniği oluşmadan önce bulunabilir. Bu özelliği sayesinde otoimmün hastalıkların gelişme riski hakkında öngörüle bulunabilme imkanı sağlar (1).

¹ Uzman Hekim İnönü Üniversitesi T.Ö.T.M. Gastroenteroloji BD, osman.saglam@inonu.edu.tr

boyu tedavi gerekmektedir. Hafif aminotransferaz ve/veya IgG yükseklikleri ya da aralıklı alevlenmeleri olan hastalarda nüks olasılığı vardır, bu yüzden bu hastalarda tedavi kesilmesi denenmemelidir.

Düşük doz steroid tedavisine nazaran daha az yan etki göstermesi ve hastaların %90'ına yakınında remisyonu kalıcı hale getirmesi nedeniyle azatiyoprin idame tedavide daha çok tercih edilmektedir. Azatiyoprinin gebelik kategorisi D'dir fakat hamilelik sırasında alevlenen hastalıktan kaynaklanan anne ve bebek ölüm riski ilacın muhtemel zararlarından ağır bastığı için hamilelikte remisyonu sürdürmek amacıyla mümkün olan en düşük dozda azatiyoprine devam edilmelidir. Ayrıca hamilelik esnasında ilacı kullanan gebelerden gelen raporlar ilacın güvenli olduğunu düşündürmektedir. Azatiyoprini tolere edemeyen hastalarda azatiyoprinin aktif metaboliti olan 6-merkaptopürin veya mikofenolat mofetil alternatif immünsüpresif tedavi seçenekleridir.

Medikal tedavisi başarılı bir şekilde kesilebilmiş olan hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Çünkü tedavi kesildikten sonra 6 ay içerisinde hastaların yaklaşık %50'sinde nüks gelişir. Nükslerin çoğu ilk 2 yıl içerisinde gerçekleşse de remisyondan 10 yıl sonra gelişen nüks vakaları bildirilmiştir. Tekrarlayan nüksleri olan hastalar siroz insidansı, karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm ve ilaca bağlı yan etkilerin oranı açısından olumsuz sonuçlara sahiptir ve bu nedenle nüks geçiren hastalar ömür boyu takip altında olmalıdır.

Hastaların %10-15'i uyumsuzluk, kısmi cevap veya tam yanıtızlık nedeniyle tedaviye refrakter olabilir. 2 haftadan sonra aminotransferazlarda %25'ten fazla azalma sağlanamaması tedaviye yanıtızlık olarak kabul edilir. Bu tür durumlarda örtüşme sendromları, Wilson hastalığı, alkol dışı karaciğer yağlanması ve ilaç ilişkili karaciğer hasarı gibi alternatif tanılar akılda tutulmalıdır. Ayrıca tedavi uyumunu değerlendirmek için 6-tyoguanin seviyelerinin ölçümü yardımcı olabilir. Standart tedavilere tam yanıtızlık oranı %5'ten azdır ve bu hastalarda kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) veya tümör nekrozis faktör monoklonal antikoları (infliksımab) gibi immünsüpresif tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Bazı hastalarda karaciğer nakli tek tedavi seçeneği olabilir (14).

KAYNAKLAR

1. Noel RR, Overview of autoimmunity, www.uptodate.com This topic last updated: Jul 26,2018.
2. Grant CR, Liberal R, Liver immunology: How to reconcile tolerance with autoimmunity, Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017 Feb;41(1):6-16. doi: 10.1016/j.clinre.2016.06.003. Epub 2016 Aug 12.
3. Nicole MF van G, Ynto S de B, Chris JJ M et al., Auto immune hepatitis., World J Gastroenterol. 2016 May 21; 22(19): 4651–4661. Published online 2016 May 21. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4651
4. Michael AH, Overview of autoimmune hepatitis, www.uptodate.com, This topic last updated: Feb 27, 2019.

5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971–1004.
6. Nikolaos KG, Kalliopi Z, George KK et al., Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics, *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7; 21(1): 60–83. Published online 2015 Jan 7. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.60
7. Craig L, Genetic and Environmental Risk Factors for Autoimmune Hepatitis, *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019 Jul; 14(1): 29–32. Published online 2019 Aug 2. doi: 10.1002/cld.798
8. Qi-Xia W, Li YN, Xiong M, Autoimmune Hepatitis in the Asia-Pacific Area, *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Mar 28; 6(1): 48–56. Published online 2017 Dec 7. doi: 10.14218/JCTH.2017.00032
9. Urs C, Edith H, Autoantibodies in Autoimmune Hepatitis: Can Epitopes Tell Us about the Etiology of the Disease?, *Front Immunol.* 2018; 9: 163. Published online 2018 Feb 16. doi: 10.3389/fimmu.2018.00163
10. Michael AH, Autoimmune hepatitis variants: Definitions and treatment, www.uptodate.com This topic last updated: Dec 17, 2018.
11. Kosuke M, Tomohiro W, Hobyung C et al, Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease, *World J Gastroenterol.* 2019 May 21; 25(19): 2308–2314. Published online 2019 May 21. doi: 10.3748/wjg.v25.i19.2308
12. Joseph A, Samant H, Jaundice, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.2019 Jul 7.
13. Yi S, Changli L, Ruoting M et al., Clinical and Pathological Characteristics of Autoimmune Hepatitis with Acute Presentation, *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 2018: 3513206. Published online 2018 Mar 18. doi: 10.1155/2018/3513206
14. Dhruv L, Savio J, Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines, *World J Hepatol.* 2018 Dec 27; 10(12): 911–923. Published online 2018 Dec 27. doi: 10.4254/wjh.v10.i12.911