ORİJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.5336/pediatr.2022-92883

Çocuklarda Otoimmün Hepatit: Tek Merkez Deneyimi: Tanımlayıcı Araştırma

Autoimmune Hepatitis in Children: A Single Center Experience: Descriptive Research

Hakan SALMAN[a], Fatma İSSİ IRLAYICI[a], Mustafa AKÇAM[a]

[a]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD, Isparta, Türkiye

ÖZET Amaç: Çocukluk yaş grubunda değişik klinik bulgularla gelebilen otoimmün hepatit, nedeni tam açıklanamayan bazen ciddi seyir göstererek ölümcül olabilen bir durumdur. Bu çalışmada, kliniğimizde takip ettiğimiz otoimmün hepatitli hastaların irdelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında takipli tanı anında 18 yaş altı otoimmün hepatit (OİH) hastalarının demografik özellikleri, klinik tabloları, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, histopatolojik bulguları, tedavi ve seyirleri dosyalarından geriye dönük olarak değerlendirildi. Viral etiyolojiler, Wilson hastalığı ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik karaciğer hastalığı olası nedenleri dışlandı. Tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak, uyumlu histopatolojik bulgular ile tanı desteklendi. **Bulgular:** Değerlendirilen 18 hastanın 11'i (%61,1) kız, tanıda yaş ortalaması 9,75±4,52 yıl idi. En sık görülen klinik bulgu karın ağrısıydı (%66,7). Başlangıçta 10 (%55,6) hasta ikterikti, 7'sinde (%38,9) tanı anında siroz gelişmişti. Otoantikorlara göre 10 (%55,6) hasta Tip 1, 2 (%11,1) hasta Tip 2 ve 6 (%33,3) hasta da seronegatif olarak kabul edildi. En sık görülen histopatolojik bulgu interface hepatitti (%83,3). Takipte 2 (%11,1) hastada varyant sendrom olarak primer sklerozan kolanjit, 4 (%22,2) hastada da ek otoimmün hastalık tespit edildi. Hastaların hepsine steroid ve azatiyoprin, ayrıca kolestatik bulguları olan 15 (%83,3) hastaya ursodeoksikolik asit tedavisi verildi. Tedaviye dirençli 2 (%11,1) hastada tedavi değişikliği yapıldı. İlaç yan etkisi olarak 4 (%22,2) hastada sadece lökopeni, 2 (%11,1) hastada da hem lökopeni hem de osteopeni-osteoporoz gelişti. **Sonuç:** Pediatrik çağda sıklıkla kızlarda ve 10 yaş civarında görülen OİH değişken klinik bulgularla seyredip, immünsupresif tedaviye sıklıkla yanıt vermektedir. Ancak ideal tedavi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; otoimmün hepatit; karaciğer sirozu; transaminazlar

ABSTRACT Objective: Autoimmune hepatitis, which may present with different clinical findings in the childhood, is a condition that is not explained clearly, sometimes with a serious course and a mortal course. In this study, it was aimed to examine the patients with autoimmune hepatitis that we followed up in our clinic. **Material and Methods:** Demographic characteristics, clinical pictures, laboratory and imaging findings, hystopathological findings, treatment and course of patients with autoimmune hepatitis under 18 years of age followed up between January 2010 and December 2020 were evaluated, retrospectively. Possible causes of chronic liver disease such as Wilson's disease, viral etiologies, and non-alcoholic fatty liver disease were excluded. Liver biopsy was performed in all patients and the diagnosis was supported by histopathological findings. **Results:** Of the 18 patients evaluated, 11 (61.1%) were girls, and the mean age at diagnosis was 9.75±4.52 years. The most common clinical finding was abdominal pain (66.7%). At admission, 10 patients (55.6%) were icteric and 7 (38.9%) had cirrhosis at the time of diagnosis. According to autoantibodies, 10 (55.6%) patients were considered Type 1, 2 patients (11.1%) Type 2 and 6 patients (33.3%) were considered seronegative. The most common histopathological finding was interface hepatitis (83.3%). At follow-up, primary sclerosing cholangitis was detected as variant syndrome in two patients (11.1%), and additional autoimmune disease was detected in 4 (22.2%) patients. All patients received steroids and azathioprine, as well as ursodeoxycholic acid treatment in 15 (83.3%) patients with cholestatic findings. Treatment changes were made in 2 resistant patients (11.1%). As a side effect of the drug, only leukopenia developed in 4 patients (22.2%) and both leukopenia and ostoepenia-osteoporosis in 2 patients (11.1%). **Conclusion:** Autoimmune hepatitis, which is frequently seen in girls and around 10 years of age in childhood, has with variable clinical findings and often responds to immunosuppressive therapy. However, further research is needed for the ideal treatment.

Keywords: Child; autoimmune hepatitis; liver cirrhosis; transaminasemias

Correspondence: Hakan SALMAN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD, Isparta, Türkiye
E-mail: salmanhakan983@yahoo.com.tr

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 12 Aug 2022 ***Received in revised form:*** 12 Nov 2022 ***Accepted:*** 15 Nov 2022 ***Available online:*** 16 Nov 2022

2146-8990 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Otoimmün hepatit (OİH) sebebi net bilinmeyen kronik, ilerleyici, inflamatuar bir hastalıktır. Değişken klinik bulgular, laboratuvarda transaminaz, otoantikor, immünglobulin G (IgG) yüksekliği ve hastalığa özgü histopatolojik bulgularla seyreder.[1,2] İlk kez 1950'li yıllarda tanımlanan hastalık immün aracılı hepatosit hasarı ile kendini gösterir.[3] Çocuk yaş grubunda ergenlerde ve kızlarda sıktır. Zamanında tanı konmaz ve gerekli tedavi verilmez ise hızla siroza ilerleyebilir. Nadir görülmesi, sinsi seyredip, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden fulminan karaciğer yetersizliğine kadar değişken klinik seyir göstermesi ve diğer karaciğer hastalıklarını dışlamayı gerektirmesi tanı aşamasındaki zorluklardır.[4,5] Etiyolojisi tam olarak açıklanamamıştır ancak kanıtlar genetik varyantlar, çevresel etmenler ve epigenetik modifikasyonlar arasında karmaşık bir etkileşimi desteklemektedir.[3] Ayrıca koronavirüs hastalığı-2019 pandemisi sırasında yapılan Moderna (Moderna, ABD), BioNTech (BioNTech, Almanya) aşılarından sonra OİH olgularının arttığını belirten yayınlar vardır. Bu bulgular, otoimmün olayı tetikleyen bir etkenin olduğunu desteklemektedir.[6,7]

İmmünsupresif tedaviye genellikle iyi yanıt verir. Tedavi edilmezse kronik karaciğer hastalığına ve nakil gereken karaciğer yetersizliğine ilerleyebilir.[8,9] Uzun süreli tedavi gerektirmesi, kullanılan ilaçlara bağlı yan etkiler görülmesi veya bazı olgularda tedaviye direnç gelişmesi nedeniyle hâlen ideal bir tedavisi olduğu söylenemez.

Bu çalışmada, OİH tanısı ile takipli hastalarımızın geliş klinik bulguları, laboratuvar değerleri, histopatolojik özellikleri, görüntüleme sonuçları, tedavileri, tedavi komplikasyonları ve seyirlerinin değerlendirilmesi ve literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında takipli tanı anında 18 yaş altında olan OİH hastalarının dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Kesitsel tipte ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Hastaların demografik özellikleri, klinik durumları, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, histopatolojik bulguları, tedavileri ve seyirleri değerlendirildi. Tanı aşamasında viral etiyolojiler (Hepatit A, B, C virüsler, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs), Wilson hastalığı (serum seruloplazmin, 24 saat idrar bakırı, gözde Kayser-Fleischer halkası), alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği gibi olası kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek nedenler dışlandı. Örtüşme sendromu açısından manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi çekilerek safra yolları değerlendirildi. Tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak uyumlu histopatolojik bulgularla OİH tanısı kondu. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 7 Temmuz 2022 tarihli ve 198 no.lu karar ile onay alındı. Hasta ve/veya velilerinden aydınlatılmış onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi için SPSS 26 programı (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, göstermeyen değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değeri hesaplandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında t-testi ve varyans analizi çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 18 hastanın 11'i (%61,1) kız, 7'si (%38,9) erkekti. Tanıda hastaların yaş ortalaması 9,75±4,52 yıl idi. Sık görülen klinik bulgular karın ağrısı (%66,7) ve sarılıktı (%55,6). Hastaların klinik bulguları Tablo 1'de verildi. Başlangıç klinik ve laboratuvar değerlendirmesine göre 12'si (%66,7) akut hepatit ve 6'sı (%33,3) kronik hepatit ile başvurdu. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre başlangıçta 10 (%55,6) hasta ikterikti. Hastalarımızın 7'sinde (%38,9) tanı anında siroz gelişmişti. Laboratuvar: Ortalama aspartat aminotransferaz (AST): 684,22±635,83 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 787,66±860,77 U/L, total bilirubin: 3,60±3,46 mg/dL, direkt bilirubin: 1,80±2,06 mg/dL, gama glutamil transferaz (GGT): 180,99±247,35 U/L, alkalen fosfataz (ALP): 387,22±141,52 U/L, IgG:

TABLO 1: Hastaların başvurudaki klinik bulguları.

Klinik bulgu	n	%
Karın ağrısı	12	66,7
Sarılık	10	55,6
Hâlsizlik	5	27,8
İştahsızlık	4	22,2
Ateş	3	16,7
Bulantı	3	16,7
Kusma	2	11,1
Karında şişkinlik	1	5,6
Göğüste sıkışma	1	5,6
Asemptomatik	1	5,6

2090,50±1063,02 mg/dL idi. Tanı anında IgG'si 1.600 üstü olan 12 (%66,7) hasta vardı. Otoantikorlara göre 10'u (%55,6) Tip 1, 2'si (%11,1) Tip 2 ve 6'sı da (%33,3) seronegatif olarak kabul edildi. Antinükleer antikor (ANA) 7 (%38,9) hastada, anti düz kas antikoru [anti smooth muscle antikor (ASMA)] 4 (%22,2) hastada ve anti-böbrek/karaciğer mikrozomal antikor Tip 1 [liver kidney microsomal Type 1 antibody (LKM1)] 2 (%11,1) hastada pozitifti. Biyokimyasal veriler cinsiyete göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu. Laboratuvar değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 2'de verildi. Biyokimyasal veriler OİH tiplerine göre karşılaştırıldığında sadece ortalama trombosit hacmi [mean platelet volume (MPV)] değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. GGT ve ALP'nin Tip 1'de, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, IgG ve laktat dehidrogenazın Tip 2'de daha yüksek olduğu bulundu. Ancak veriler arasındaki istatistiksel anlamlı fark yoktu. Laboratuvar değerlerinin OİH tiplerine göre karşılaştırması Tablo 3'te verildi.

Histopatolojik bulgular incelendiğinde, hastalarda sık görülen bulgular interface hepatit (%83,3) ve lenfomonositer enfiltrasyondu (%61,1) (Tablo 4). Hastaların başvurudaki ultrasonografik incelemesinde, 8'inde (%44,4) karaciğerde büyüme, 6'sında (%33,3) karaciğerde ekojenite artışı ve 2'sinde (%11,1) nodülarite tespit edildi. Hastaların 7'sinin (%38,9) ultrasonografik görüntülemesi normaldi.

Takiplerimizde 2 (%11,1) hastada varyant sendrom olarak primer sklerozan kolanjit, 4 (%22,2) hastada da ek otoimmün hastalık tespit edildi. Bunların 2'si (%11,1) çölyak hastalığı, 1'i (%5,6) ülseratif kolit, 1'i de (%5,6) Hashimoto tiroiditiydi. Hastaların medyan takip süresi 49 aydı.

Tüm hastalar steroid ve azatiyoprin tedavisi aldı. Ayrıca kolestatik bulguları olan 15 (%83,3) hastaya ursodeoksikolik asit tedavisi verildi. Tedaviye dirençli 2 (%11,1) hastada tedavi değişikliği yapıldı, birisine (%5,6) sadece mikofenolat mofetil, birisine de

TABLO 2: Cinsiyete göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Değerler	Kız	Erkek	p değeri
AST (U/L)	659,36±651,75	723,28±659,24	0,75
ALT (U/L)	677,36±631,03	961,00±1173,96	0,68
GGT (U/L)	117,17±138,56	281,28±349,5	0,14
ALP (U/L)	398,27±141,69	369,85±150,69	0,71
Total bilirubin (mg/dL)	4,69±3,70	1,87±2,32	0,11
Direkt bilirubin (mg/dL)	2,45±2,28	0,79±1,19	0,11
Albumin (g/dL)	4,02±0,28	4,31±0,30	0,054
IgG (mg/dL)	2187±1093	1938±1079	0,64
Trombosit (/mm^3)	273±120	414±179	0,062
Hb (g/dL)	12,28±1,56	12,37±2,00	0,82
INR	1,14±0,07	1,11±0,06	0,76
MPV (fl)	8,11±0,59	8,25±0,71	0,66
LDH (U/L)	400,45±105,16	431,16±139,35	0,68

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transferaz; ALP: Alkalen fosfataz; IgG: İmmünglobulin G; Hb: Hemoglobin; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; MPV: Ortalama trombosit hacmi; LDH: Laktat dehidrogenaz.

TABLO 3: Otoimmün karaciğer hastalığı tipine göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Değerler	Tip 1	Tip 2	Seronegatif	p değeri
AST (U/L)	543,66±529,19	1156,50±125,15	730,0±814,27	0,49
ALT (U/L)	508,66±463,91	1568,5±368,4	923,28±1203,41	0,16
GGT (U/L)	245,11±332,68	133,5±81,31	112,12±110,58	0,81
ALP (U/L)	442,66±177,13	388,0±142,83	315,71±30,56	0,46
Total bilirubin (mg/dL)	3,81±3,39	7,16±0,93	2,31±3,49	0,34
Direkt bilirubin (mg/dL)	1,81±1,95	4,01±1,19	1,18±2,16	0,23
Albumin (g/dL)	4,16±0,36	4,20±0,0	4,08±0,32	0,87
IgG (mg/dL)	1914,22±1100,86	2566,5±1603,01	2181,14±1012,84	0,73
Trombosit (/mm^3)	340,0±188,93	325,0±97,58	313,85±145,31	0,95
Hb (g/dL)	12,78±1,76	12,5±0,98	11,65±1,72	0,46
INR	1,14±0,06	1,14±0,11	1,13±0,06	0,72
MPV (fl)	8,08±0,54	9,25±0,63	7,97±0,45	**0,023**
LDH (U/L)	410,25±149,69	498,0±65,05	387,71±72,23	0,40

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transferaz; ALP: Alkalen fosfataz; IgG: İmmünglobulin G; Hb: Hemoglobin; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; MPV: Ortalama trombosit hacmi; LDH: Laktat dehidrogenaz.

TABLO 4: Patolojik bulgular.

Patolojik bulgular	n	%
İnterface hepatit	15	83,3
Lenfomonositer infiltrasyon	11	61,1
Köprüleşme nekrozu	8	44,4
Plazma hücre infiltrasyonu	6	33,3
Kronik hepatit	5	27,8
Tam olmayan sirotik nodül	4	22,2
Sirotik nodül	3	16,7

(%5,6) önce mikofenolat mofetil, tedaviye cevap vermeyince siklosporin verildi. İlaç yan etkileri 6 (%33,3) hastada görüldü, 4 (%22,2) hastada sadece lökopeni, 2 (%11,1) hastada da hem lökopeni hem de osteopeni-osteoporoz (1 osteonekroz) gelişti.

TARTIŞMA

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte OİH'de hepatositlere karşı otoantikorların gelişmesinde genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Değişik kaynaklara göre %57-93 oranında kızlarda daha sık görülmekte ve ortalama 11 yaş civarında ortaya çıkmaktadır.[10-13] Çalışmamızda OİH literatür ile uyumlu %61,1 ile kızlarda sıktı ve ortalama tanı yaşı 9,75 yıl idi.

Hastalar akut veya kronik belirtilerle başvurabilirler. Kuzey Amerika ve Avrupa'da olguların %26-40'ı akut hepatitle başvururken, Hindistan'da bu oranın %13,1 olduğu bildirilmektedir.[14] Bir çalışmada, pediatrik olguların %56,1'inin akut belirtilerle başvurduğu bildirilmiştir.[15] Çalışmamızda literatür verilerinden daha yüksek oranda (%66,7) olgularımız akut hepatit belirtileri ile başvurdu. Çin'de yapılan 83 OİH hastasının yaş gruplarına göre değerlendirildiği çalışmada, genç hastaların yaşlılardan daha fazla semptomatik olduğu izlenmiştir.[16] Çalışmamızda akut klinik bulgusu olan olgu sayısının yüksek olmasını bu çalışma destekler niteliktedir. Yapılan çalışmalarda, %20-33 tanı anında siroz saptandığı ve biyokimyasal anormalliklerin ortaya çıktığı an ile OİH tanısı konulan zaman arasında geçen süre arttıkça siroz tanısının sıklaştığı görülmektedir.[17,18]

Yapılan çalışmalarda, OİH'li olguların %62-73'ünün Tip 1, %13-38'inin ise Tip 2 olduğu bildirilmiştir.[11-13,19] Olgularımızın %55,6'sı Tip 1, %11,1'i ise Tip 2 olup literatür verileriyle uyumluydu. Diğer bir çalışmada, seronegatif OİH'lerin OİH tanısı konan pediatrik hastaların %20'sini temsil ettiği belirtilmiştir. Bu olguların, konvansiyonel olmayan otoantikorlar (anti-soluble liver antijen, miyeloperoksidaz-anti nötrofil sitoplazmik antikor, antitrombosit ve anti-transglutaminaz antikorlar) açısından da negatif olduğu, seronegatif OİH'nin klasik OİH'den neredeyse ayırt edilemediği ve bunların çoğunun tedaviye iyi yanıt verdiği belirtilmiştir.[20] Çalışmamızda

(%33,3) daha yüksek oranda seronegatif olgu mevcuttu. Erken başlanan tedavi hayat kurtarıcı olduğu için tanı koyarken seronegatif olguların da olabileceği akılda tutulmalıdır.

İranlı çocuklarda %16,7-67 oranında ANA pozitif, %50-53 oranında ASMA pozitif ve %13-23 oranında LKM1 pozitif bulunmuştur.[13,19] Ozen ve ark. çalışmalarında; %35,7 oranında ANA pozitif, %78,5 oranında ASMA pozitif ve %21,4 oranında ANA-ASMA pozitif bulmuşlardır.[12] Çalışmamızda %38,9 oranında ANA, %22,2 oranında ASMA, %11,1 oranında LKM1 ve %61,1 oranında ANA-ASMA pozitifliği bulundu. Bir çalışmada, karaciğer Kupffer hücrelerinde hiyalin globulin görülmesinin OİH'li hastaları diğer pediatrik kronik karaciğer hastalıklarından ve seropozitif OİH'yi seronegatiflerden ayırmada temel gösterge olabileceği belirtilmiştir.[21] Otoantikorlar dışında da tanıda kullanılabilecek patoloji bulgularının değerli olduğu söylenebilir.

Literatürdeki bilgilere göre başvuru anında en sık görülen semptom sarılıktı (%55,2-92,9).[10,12-14,19,22] Karın ağrısı %19,4-23,6, yorgunluk %50, kaşıntı %23,6, ateş %21 oranında literatürde bildirilmiştir. Olgularımızda ise %66,7 ile en sık semptom karın ağrısıydı bunu %55,6 ile sarılık takip ediyordu. Hastalarda varyant sendrom olarak primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit bildirilmektedir.[10] Aynı zamanda OİH %21-39,4 oranında otoimmün hastalıklarla ilişkilidir.[11,13,14,18] Olgularımızın %22,2'sinde ek otoimmün hastalık tespit edildi. Bunların 2'si çölyak hastalığı, 1'i ülseratif kolit, 1'i de Hashimoto tiroiditiydi. Ayrıca varyant sendrom olarak %11,1 oranında primer sklerozan kolanjit tespit edildi.

Bir çalışmada, OİH hastalarında MPV değerlerinin fibrozis sınıflamasına göre ileri fibrozis gösteren grup ile karşılaştırıldığında pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.[23] Çalışmamızda da Tip 2 OİH hastalarında, MPV değeri istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.

OİH'de uygulanan tedavi tek başına prednizolon veya düşük doz prednizolona ek olarak azatiyoprin gibi bir immünosupresan ilacı içerir. Mısır'da çocuklarda yapılan bir çalışmada, hastalara ilk tedavi olarak prednizolon verildiği, takibinde hastaların %88,2'sinin tedavisinde prednizolona azatiyoprin eklendiği bildirilmiştir. Steroidlerin başlanması ile azatiyoprin başlanması arasındaki süre 1-11,5 ay arasında değişmektedir.[24] Azatiyoprinli tedavi seçeneği steroid yan etkilerini azaltır.[25] Uzun süreli steroid kullanımı toksik etkiler açısından risklidir.[26,27] Literatürde azatiyoprin kullanım oranları %34,2-67,3 arasında değişmektedir. Türkiye'den bir çalışmada, tekli azatiyoprin tedavisi ile prednizolon+azatiyoprin kombine tedavisi karşılaştırılmış, relaps oranlarında fark saptanmamışken, remisyon süresi tekli azatiyoprin alan grupta kombine tedavi alan gruba göre uzun saptanmıştır (p=0,025).[28] Siklosporin kullanımı ise Gregorio ve ark.nın çalışmasında 1 hasta iken, Bellomo-Brandão ve ark.nın çalışmasında ise 4 (%11,1) hasta idi.[10,11,14] Bir erişkin çalışmasında, tedavi değişim ihtiyacı hastaların %32,7'sinde olup; azatiyoprin+steroid kombinasyon tedavisine yanıtsız olan hastaların oranı yaklaşık %5 olarak bulunmuştur.[17] Çalışmamızda bu oran %11,1 idi. Steroidin akne, diyabet, katarakt, yara iyileşmesinde gecikme, emosyonel labilite ve osteoporoz gibi yan etkileri ile azatiyoprinin nötropeni, bulantı, kusma ve neoplazi gibi yan etkileri kullanımlarını kısıtlayan etmenlerdir. Bir çalışmada, oral vankomisin tedavisinin standart immünsupresif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda biyokimyasal remisyon elde etmek için bir tedavi seçeneği olabileceği ve bu konuda ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.[29] Bir diğer çalışmada, anti-B hücre ve anti-CXCL10 tedavi denemelerinin yeni tedavi ajanları için umut verici olduğu bildirilmiştir. Bu bulgularla çoğu pediatrik hastayı ömür boyu immünosupresan tedavi ve bunların olumsuz yan etkilerinden kurtarmak için intrahepatik gen ekspresyonu ve klinik sonuçlarına ilişkinin gelecekte yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.[30] Hâlen ideal bir tedavi olmaması, hastaların takibindeki önemli bir sorundur.

Hasta sayısının az olması ile ikinci basamak tedavi ajanı alan olguların azlığı çalışmamızın kısıtlı yanlarıdır.

SONUÇ

Pediatrik çağda sıklıkla kızlarda ve 10 yaş civarında görülen OİH değişken klinik bulgularla seyredip, immünsupresif tedaviye sıklıkla iyi yanıt vermektedir.

Ancak uzun süreli tedavinin istenmeyen sonuçları olabilmektedir. Bununla birlikte bazı hastalar günümüz medikal tedavisine dirençli olup, karaciğer sirozu/yetmezliği ilerleyebilmektedir. Bu nedenle hastalığın etiyopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi ve daha ideal tedavi ajanlarının bulunması için ileri araştırmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Hakan Salman, Mustafa Akçam;* ***Tasarım:*** *Hakan Salman, Mustafa Akçam;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Hakan Salman, Fatma İssi Irlayıcı, Mustafa Akçam;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Hakan Salman, Fatma İssi Irlayıcı;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Fatma İssi Irlayıcı, Mustafa Akçam;* ***Kaynak Taraması:*** *Hakan Salman, Fatma İssi Irlayıcı;* ***Makalenin Yazımı:*** *Hakan Salman, Mustafa Akçam;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Hakan Salman, Fatma İssi Irlayıcı;* ***Kaynaklar ve Fon Sağlama:*** *Hakan Salman, Mustafa Akçam;* ***Malzemeler:*** *Hakan Salman, Fatma İssi Irlayıcı.*

KAYNAKLAR

1. 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(1):79-84. [Crossref] [PubMed]
2. 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. [Crossref] [PubMed]
3. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13578. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3292-300. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3306-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Garrido I, Lopes S, Simões MS, Liberal R, Lopes J, Carneiro F, et al. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccine - more than a coincidence. J Autoimmun. 2021;125:102741. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Avci E, Abasiyanik F. Autoimmune hepatitis after SARS-CoV-2 vaccine: New-onset or flare-up? J Autoimmun. 2021;125:102745. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2002;47(10):2139-50. [Crossref] [PubMed]
9. 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;1(1):2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. 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(1):45-9. [Crossref] [PubMed]
11. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology. 1997;25(3):541-7. [Crossref] [PubMed]
12. Ozen H, Koçak N, Saltik IN, Yüce A, Gürakan F. Autoimmune hepatitis. Indian J Pediatr. 2001;68(8):725-8. [Crossref] [PubMed]
13. Rafeey M, Kianrad M, Hasani A. Autoimmune hepatitis in Iranian children. Indian J Gastroenterol. 2007;26(1):11-3. [PubMed]
14. Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. BMC Gastroenterol. 2005;5:27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Porta G, Miura IK, Cardoso RA, Bittencout PL, Vianna R, Pugliese RPS, et al. Clinical and laboratory features of Brazilian children with autoimmune hepatitis types 1 and 2. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 31(supplement 2): 4-19. [Link]
16. 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(1):145-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Sütçüoğlu O, Gök Sargın Z, Alizadeh Haghighi N, Demirbaş Yüceldi S, Karataş A, Önal İK, et al. Otoimmün hepatit hastalarında tek merkez tedavi deneyimi [A single center treatment experience in autoimmune hepatitis patients]. Gazi Medical Journal. 2017;28:174-8. [Link]
18. 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(10):1035-47. [Crossref] [PubMed]
19. Najafi M, Kianifar HR, Mir-Nasseri SMM, Mohammad S, Khodadad A. Autoimmune hepatitis in children, clinical features and biochemical of Iranian children. Govaresh. 2005;10(2):103-7. [Link]
20. Khedr MA, Salem TA, Boghdadi GM, Elharoun AS, El-Shahaway AA, Atallah HR, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: A real diagnostic challenge. Wien Klin Wochenschr. 2022;134(5-6):195-201. [Crossref] [PubMed]

21. Khedr MA, Adawy NM, Salim TA, Salem ME, Ghazy RM, Elharoun AS, et al. Kupffer Cell hyaline globules in children with autoimmune hepatitis. J Clin Exp Hepatol. 2022;12(1):20-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Özsoylu S, Yüce A, Koçak N. Çocuklarda kronik aktif hepatit (47 vakanın analizi) [Chronic active hepatitis in children: analysis of 47 cases]. Turk J Gastroenterohepatol. 1993;4(2):133-36. [Link]
23. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993;17(4):376-81. [Crossref] [PubMed]
24. Mogahed E, El-Karaksy H, Zaki H, Abdullatif H. Autoimmune hepatitis in Egyptian children: A single center experience. Int J Immunopathol Pharmacol. 2022;36:20587384211073265. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Kaya MN, Yıldız A, Kırık A, İçli MC, Toprak Ö. Otoimmün hepatit hastalarında karaciğer fibrozisi ile ortalama trombosit hacmi arasındaki korelasyon [Correlation between liver fibrosis and mean platelet volume in autoimmune hepatitis patients]. Sakarya Medical Journal. 2020;10(4):615-22. [Crossref]
26. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. Hepatology. 2002;35(1):7-13. [Crossref] [PubMed]
27. Alvarez F, Ciocca M, Ca-ero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. J Hepatol. 1999;30(2):222-7. [Crossref] [PubMed]
28. Aksoy B, Baran M, Cagan Appak Y, Sag E, Cakir M, Guven B, et al. Efficiency of azathioprine monotherapy for maintenance treatment of autoimmune hepatitis in children. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022;34(1):92-7. [Crossref] [PubMed]
29. Di Giorgio A, Tulone A, Nicastro E, Norsa L, Sonzogni A, D'Antiga L. Use of oral vancomycin in children with autoimmune liver disease: A single centre experience. World J Hepatol. 2021;13(12):2113-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Shin E, Schwarz KB, Jones-Brando LV, Florea LD, Sabunciyan S, Wood LD, et al. Expression of HLA and autoimmune pathway genes in liver biopsies of young subjects with autoimmune hepatitis type 1. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;75(3):269-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]