

Primer biliyer siroz

Dr. Nadir KAYA², Dr. Birol ÖZER¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı², İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Samsun



Dr. Nadir KAYA

Primer biliyer siroz (PBS), progressif kolestatik bir hastalık olup, morfolojik olarak interlobüler ve septal safra kanallarının inflamatuvar hasarı ile karakterizedir. PBS'in nedeni hala bilinmemektedir. Fakat otoimmün etyolojiyi destekleyen önemli klinik, histolojik ve serolojik deliller mevcuttur (1, 2). Hastalık özellikle orta yaşlı kadınları etkiler. Bu hastalarda sarılıkla birlikte veya sarılıksız kaşıntı vardır. Asemptomatik evrede rutin tarama amaçlı kan testleri PBS'in erken tanınmasını sağlar. Tanı yüksek serum alkalen fosfataz düzeyleri ve serum antimitokondrial antikorlarının (AMA) saptanmasıyla konulur. Hastalığın doğal seyri karaciğer hasarı, fibrozis, siroz, yavaş ilerleyen kolestaz ve bunlara eşlik eden komplikasyonlar şeklindedir.

Semptomatik tedavi, kaşıntı ve kolestazdan kaynaklanan komplikasyonların (steatore,

yağda eriyen vitaminlerin eksikliği ve osteoporoz) kontrolünü içerir. PBS'in progresyonunu azaltmak için değişik sonuçlar veren birçok farmakolojik ajan kullanılmıştır. En ümit verici olanı "ursodeoxycholic acid" (UDCA)'dir. Son dönem PBS'in tedavisi için karaciğer transplantasyonu tek seçenektir (3). Ancak hastalık transplante edilen karaciğerde de tekrarlayabilir.

Hastaların yararlanımını en yükseğe çıkarmak için sağkalım modelleri geliştirilmiştir (4).

EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK

PBS dünyanın her yerinden yayınlanmıştır ve tüm ırkları etkiler. Hastaların % 95'i kadındır ve başlangıç yaşı 35-60 arasında pik yapar. PBS, yılda bir milyon kişide 5.8-15 vakanın yayınlandığı sık olmayan bir insidansa sahiptir ve her bir milyon kişide 37-144 vaka prevalansı tahmin edilmektedir (2). Ailevi bir özellik olarak genetik bir bağlantıyı destekleyen HLA class I ve II antijenleri ile bağlantısını bildiren birçok yayın mevcuttur. Hastaların safra kanal epiteline HLA class II gen ekspresyonu artmıştır (5).

PATOGENEZ

PBS, etyolojisinin hala bilinmemesine rağmen otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bunun temelindeki nedenler ise; spesifik AMA varlığı, diğer otoimmün hastalıklarla sıkı bağlantı, safra kanallarının yıkımında T lenfositlerin yer alması ve immunolojik regülasyonda birçok defektin olmasıdır (6). AMA ile tanınan epitoplara anlaşılmadığı birçok gelişmeye rağmen, hastalığın başlaması ve devam etme-

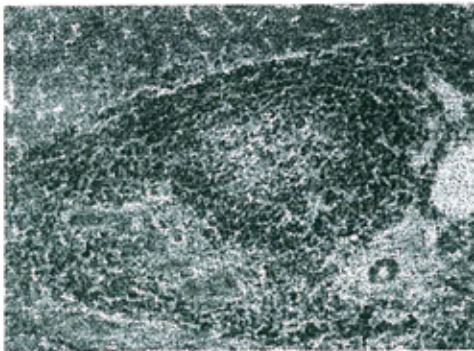
sine neden olan mekanizmalar hala tanımlanmamıştır.

PBS'li hastaların % 90-95'inde AMA bulunur. AMA IgG tipindedir. PBS için spesifik olmayıp, otoimmün hepatitli hastaların az bir kısmında (7), ayrıca ilaca bağlı hepatit, bağ dokusu hastalıkları, primer sklerozan kolanjit, sifiliz ve myokarditi olan hastaların küçük bir yüzdesinde pozitif bulunabilir (8, 9). AMA'nın PBS ile bağlantısı ilk kez 1965'te belirtilmiş olup (10) başlıca dokuz alt gruba ayrılır (Anti M19). PBS, anti M2, anti M4, anti M8 ve anti M9 ile bağlantılıdır. En spesifik AMA olan anti M2'ye karşılık gelen mitokondrial antijenler, mitokondrial membranın iç yüzünde bulunan piruvat dehidrogenaz kompleksinin E2 subünitinde bulunurlar (11).

Safra kanalı yıkım bölgesinde sitotoksik T hücreleri de B hücreleri kadar bulunurlar. Etkilenen hastalarda supresör hücre fonksiyon bozuklukları ve IgM, IgG, IgA seviyelerinde artışın bulunması hem hücresel hem de humoral immunitenin bozulduğunu gösterir. Bununla beraber, PBS'in patogeneziindeki rolleri hala açıklanamamıştır (12).

PATOLOJİ

Karaciğer biopsisinde başlangıç lezyonu küçük safra kanallarındaki epitel hücrelerinin hasarıdır (50-100 um çapındaki safra kanalları). Histolojik ilerlemeye dayalı olarak dört stage tarif edilmiştir (Tablo 1) (13). En önemli ve en sıklıkla saptanan tek tanısal ipucu duktopenidir (interlobüler safra kanallarının portal sahaların % 50'den fazlasında yokluğu). Aşık kanal lezyonun da interlober safra kanallarının epitel segmental dejenerasyona uğrar. Interlober ve



Şekil 1. İyi sınırlanmış granülom içeren portal bölge, bitişik safra kanalında hasar mevcuttur.

Tablo 1. PBS'de histolojik sınıflama

Evre I (portal evre)	Portal triada sınırlı, mono-nükleer hücre infiltrasyonu olan inflamasyon
Evre II (periportal evre)	Portal triadı aşan inflamasyon, piece meal nekroz, küçük granülomlar ve küçük kanal proliferasyonları görülebilir
Evre III (septal evre)	Portal kanalları birleştiren köprüleşmiş fibrozis
Evre IV (siroz)	Fibrozis ile sarılmış rejeneratif nodüller

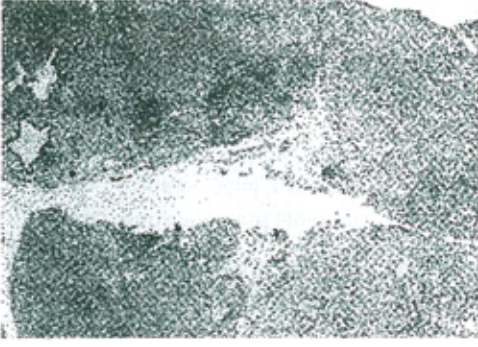
segmental safra kanallarının epitelinde belli belirsiz, kazeifikasyon içermeyen epiteloid granülomların oluşması şeklindeki segmental dejenerasyon (florid duct lesion), PBS için hemen hemen tanısal özellik taşır. Fakat başlıca evre I ve II olmak üzere, vakaların nispeten küçük bir kısmında bulunur. Granülom görülen vakalarda hastalığın seyri yavaştır (13).

Evre I (portal evre): Portal alana sınırlı mononükleer hücre infiltrasyonu, safra kanal hücrelerinde minimal hasar mevcuttur. Işık mikroskopisinde karaciğer hücrelerinde değişiklik yoktur. Bazal membran intak olup, fokal nekroz çok azdır. Şekil 1 (14).

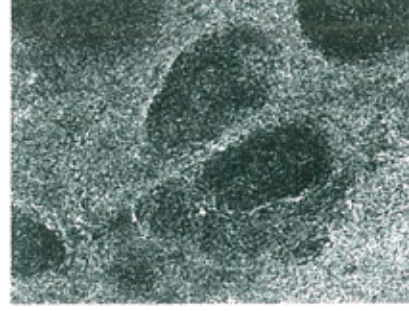
Evre II (periportal evre): Kanal hasarının ilerlemesiyle bağ dokusunda artma ve safra kanal proliferasyonu başlar. Kanal destrüksiyonu ile duktal yapı sayısı azalır (duktopeni) ve arteryoller safra kanallarından daha çokmuş gibi görülür. Portal alanlarda safra kanallarının olmayıp arteryollerin görülmesi tanısal kabul edilir. Prolifere kanallarda PAS+ vokuoller içeren hücreler vardır. Olayın ilerlemesiyle bu hücreler yerini fibroblast ve kollajene bırakır. Portal traktusta tipik değişiklikler piece meal nekroz alanları ve daha yoğun kollagen birikimidir. Şekil 2 (15).

Evre III (septal evre): Bu histolojik görünüm oldukça tipiktir. Portal alanda fibrozis, enflamatuvar bir iki hücre ve safra kanallıklarının kaybolması tanı için çok değerlidir. Arterlerin yanında safra kanalları görülmez. Lenf globulinleri ve ortasında germinatif merkez görülür. Fibröz konnektif doku septalar ve geniş bantlar (15) halinde portal alanda uzanır. Bakır birikimi evre III'te genellikle vardır.

Evre IV (siroz): Sirotik karaciğer makroskopik



Şekil 2. Evre II lezyon, lenfoid hücre agregasyonu. Safra kanallarında proliferasyon başlamış



Şekil 3. Evre IV Biliyer siroz gelişmiş

olarak yeşilimsi görünümündedir. Rejenerasyon nodülleri irregülerdir. Fibröz kollagen doku septaları genellikle dens ve hiposellülerdir. Bunlar portal va santral alanları birbirine bağlar. Periferik kolestaz şiddetlidir ve safra trombüsleri görülür. Nodüllerin merkezlerinde nekroz alanları özefagus varis kanaması olan hastalarda daha çok görülür. Şekil 3.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Aseptomatik Hastalık

Yaygın kullanılan laboratuvar tarama testleri, aseptomatik dönemdeki PBS tanısının artmasına neden olmuştur (16). Böyle hastaların yüksek serum alkalin fosfataz ve antimitokondrial antikor düzeylerine sahip oldukları tesadüfen saptanır.

Semptomatik Hastalık

Hastalar orta yaşlı kadınlar olup yorgunluk ve kaşıntıdan şikayetçidirler. Diğer semptomlar sağ üst kadranda ağrısı, anoreksi ve sarılıktır. Kaşıntı, daha çok geceleri olur ve hastalığın seyri esnasında herhangi bir anda ortaya çıkabilir. Hastalar genellikle ilk olarak dermatologlara başvururlar. Hastalık ilerlerken kaşıntı gerileyebilir. Sarılık daha sonra ortaya çıkar ve genellikle inatçıdır. Ancak hastaların % 10-15'inde başlangıç bulgusu olabilir. % 25 vakada sarılık ve kaşıntı birlikte. Sarılık bazan hamilelik veya oral kontraseptif alınması ile ortaya çıkabilir. Böyle vakalarda ayırıcı tanı daha da zorlaşır. Birçok olgu uzun seneler aseptomatik kalır ve klinik bulgular kaşıntıdan yıllar sonra ortaya çıkar. Diğer özellikler hiperpigmentasyon, ksantoma ve ksantolezmadır. Hiperpigmentasyon ilerleyen

dönemde daha da belirginleşir. İlerlemiş hastalar siroz komplikasyonları (asit, özefagus varis kanaması, ensefalopati) gibi durumlarla gelebilir (17). Gerçek nodüler siroz oluşmadan önce de özefagus varis kanaması olabilir. 5.6 yıl izlenen 265 hastanın 83'ünde (% 31) özefagus varisi gözlenmiş ve bunların 40'ında (% 48) kanama gelişmiştir (18). Diare steatore şeklinde olup hastalarda kilo kaybına yol açar. Steatore sıklıkla safra tuzu yetmezliğine bağlıdır fakat birlikte pankreatik yetmezlik veya çölyak sprue bulunmasına bağlı olabilir (19). Ayrıca hastalarda periferik nöropati, genel sırt ve ekstremitelerde ağrıları olabilir.

TANI

Biyokimyasal Değişiklikler

Serumda yüksek alkalin fosfataz (3-4kat) ve GGT düzeyleri saptanır (20). Serum ALT ve AST düzeyleri hafif derecede yükselmiştir. Belirgin yükselmeler beklenmez, ancak bazı hastalarda 2-3 kat artış olabilir. Serum bilirubin düzeyleri hastalığın seyri esnasında yavaş olarak yükselir. Yüksek bilirubin, düşük albumin, uzamış PTZ kötü prognoz faktörleridir. Serum IgM seviyeleri genellikle artmış olmakla beraber genellikle tanısal değildir. Total serum safra asidi artmıştır, kolesterol değişken derecede yükselmiştir (20, 21). Serum kolesterol düzeyinin prognostik değeri olmamasına karşılık yüksek bulunması tanıda yardımcıdır. Kolesterol yüksekliği ile derideki ksantoma ve ksantolezma oluşumu arasında yakın bir ilişki vardır.

Serolojik Tanı

Hastaların % 90-95'inde serumda AMA mevcuttur (10). PBS'lu % 80 vakada serumda AMA

Tablo 2. PBS ile Bağlantılı Hastalıklar

Hastalık	Prevalans (%)
Bağdokusu hastalıkları	
Keratokonjonktivitis sikka	72-100
Artrit/artropati	4-42
Skleroderma ve varyantları	15-20
Otoimmün tiroidit	15-20
Deri hastalıkları (liken planus, diskoid lupus, pemfigoid)	11
Renal tübüler asidoz	50-60
Safra taşları	33
Pulmoner fibrozis	nadir
Çölyak hastalığı	nadir

titresi 1/80'in üzerindedir. AMA negatif PBS'li hastalar da pozitif olanlara benzer bir seyir izlemeye meyillidir. AMA (-) PBS olarak ya da son zamanlarda otoimmün kolanjitis olarak belirtilen bu hastaların büyük çoğunluğu (% 95'i) ya ANA ya da anti SMA antikörlerine sahiptir (22). Yine PBS'li hastalarda kompleman düzeylerinde de değişiklik olabilir; C1 artar, C3 ve C4 azalabilir.

Beraberinde Bulunan Hastalıklar

PBS'li hastaların % 80'den fazlasında aynı anda başka bir otoimmün hastalık vardır. Özellikle skleroderma, romatoid artrit, dermatomyozit, mikst bağ dokusu hastalıkları, sikka sendromu, SLE olmak üzere bağ dokusu hastalıkları, bu hastalıkla, renal tübüler asidoz ve tiroidit kadar bağlantılıdır Tablo 2 (23-25).

TEDAVİ

PBS'li hastalarda hiçbir spesifik tedavinin tamamen etkin olduğu kanıtlanamamıştır. Üzerinde çalışılan spesifik tedavilere immunsupresif ilaçlar, antifibrojenik ilaçlar ve safra asitleri de dahildir.

Medikal Tedavi

PBS tedavisinde kullanılacak ilk immunsupresif ilaçlar kortikosteroidlerdir (KS). Önceki raporlar ve bir kontrollü çalışma, KS tedavisinin biyokimyasal ve histolojik düzeltilmeler sağladığını ima etmiştir. Fakat bu fayda steroid

tedavisinin osteopenik etkileri nedeniyle gölgede kalmıştır (26). Azotiyopirin (AZT) (27), klorambusil (28), siklosporin A (29) ve metotreksat (MTX) (30) kullanımıyla değişik sonuçlar elde edilmiştir. Fakat bunların potansiyel toksisitesi ve marginal etkinliği rutin kullanımını engellemiştir. MTX (haftada bir kez 15 mg p.o.) ile semptomlar azalır, serum alkalemi fosfataz ve bilirubin düzeylerini düşer (30), karaciğer biopsisinde enflamasyonda gerileme gözlenir fakat MAYO prognostik faktörleri etkilenmez. Yan etki olarak reverzibl kemik iliği toksisitesine bağlı beyaz küre ve trombosit düşmesi gözlenir. Hastaların % 12-15'inde gelişen interstisyel pnömonit, ilacın kesilmesine ve KS tedavisine yanıt verir (31). MTX'ın sürviye etkisi muhtemelen çok az ve çok değişken olduğundan klinik çalışmalar dışında verilmemelidir.

Siklosporin A ile sınırlı sayıda çalışmada semptom azalmış, biyokimyasal testler iyileşmiş ve karaciğer biopsisinde progresyonun azaldığı saptanmıştır. Bununla beraber, nefrotoksikite ve hipertansiyon ciddi komplikasyonlardır ve bu tedavi uzun süreli kullanım için güvenli değildir (32).

Kolşisin antifibrojenik bir ilaç olup kollagen sentezini inhibe eder ve kollagen yıkımını artırır. PBS tedavisinde etkinliği varsa da sınırlı bir etkinliktir. Üç plasebo kontrollü çalışmada hepatosellüler fonksiyonlarda biyokimyasal açıdan değişen düzeltilmeler gözlenmesine rağmen histolojik ve semptomatolojik düzeltilme gözlenmemiştir (33). Yaşam süresine etkisi yoktur. Kolşisin ucuz ve yan etkisi az olduğundan sınırlı endikasyonlarda kullanılabilir (34). Diğer bir antifibrojenik ajan olan "malotilate", biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerde yalnızca hafif bir düzeltilme göstermiş, semptomları etkilememiştir. Fibrozisin derecesini etkilememiş, plasebo ile karşılaştırıldığında yaşam süresini de etkilememiştir (35).

UDCA, karaciğere toksik olmayan hidrofilik bir safra asitidi olup endojen safra asitlerinin potansiyel toksisitesini düzeltir. 13-15 mg/ kg/ gün dozlarında öğle ve akşam yemeği sonrası verilir, pahalı bir ilaçtır. Fransa'da plasebo kontrollü bir çalışmada hastalık progresyonunu, ölüm ve transplantasyon oranını azaltmış serum bilirubin düzeylerini düşürmüştür. Bu çalışmadaki hastaların serum bilirubini yüksek

Tablo 3. Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları

Kolestatik karaciğer hastalıklarına spesifik endikasyonlar

Biyokimyasal endikasyonlar

Serum bilirubini >10 mg/dl

Klinik endikasyonlar

İnatçı kaşıntı

Tekrarlayan bakteriel kolanjit

Genel klinik endikasyonlar (Hepatosellüler ve kolestatik karaciğer hastalığı)

Tekrarlayan veya ilerleyici ansefalopati

Dirençli asit

Spontan bakteriyel peritonit

Tekrarlayan portal hipertansiyon kanamaları

Ciddi kronik halsizlik ve yorgunluk

Hepatorenal sendrom gelişmesi

İlerleyici malnutrisyon

Küçük hepatosellüler karsinom saptanması

ve sirozları var olduğu için sonuçlar ümit verici olmamıştır (36). Kanada'da yapılan bir çalışmada bilirubin düşmüş, biyokimyasal testler düzelmiş fakat semptomlar, karaciğer histolojisi, yaşam süresi ve trasplantasyona kadarki süre düzelmemiştir (37). Mayo kliniklerinin plasebo kontrollu bir çalışmasında tedavi grubunda yalnızca bilirubin düzeyinin ikiye katlanma süresinde azalma olmuş, karaciğer histolojisi değişmemiştir. Sonuçlar ilerlemiş hastalığa göre erken evre hastalarda daha iyi bulunmuştur (38). Meta analizler ölüm veya transplantasyona kadar geçen sürenin kesin fakat ılımlı bir şekilde azaldığını göstermiştir (39). UDCA, PBS tedavisi için kesinlikle dört dörtlük bir tedavi değildir. Yine de son dönem hastalar dışında bütün hastalara verilmelidir (40). Erken dönem asemptomatik hastalara tedavide UDCA uygulama kararı zordur. Maliyet-yarar hesabı yapılmalıdır. Kombinasyon tedavisinde dozlar daha düşüktür. Kolşisin + UDCA veya MTX + UDCA gibi (41).

Karaciğer Transplantasyonu

Son dönem PBS tedavisi karaciğer transplantasyonudur. PBS'li hastalar genellikle karaciğer transplantasyonu için iyi adaydır. Çoğunluğu orta yaşlı ve başka ciddi hastalığı olmayan hastalardır. PBS'in doğal gidişi iyi bilinir ve bu hasta seçimini ve karaciğer transplantasyon

zamanı kararını kolaylaştırır. PBS için birkaç prognostik model geliştirilmiştir. Bunlardan MAYO risk modeli, basit klinik ölçümlerden geliştirilmiştir. Serum bilirubin düzeyinin hastalığın takibinde önemi değişkendir.

MAYO Risk Modeli

Yaş, bilirubin, albumin, PTZ, ödem dikkate alınır. Bu model kullanılarak bir şahıs için risk skoru hesaplanabilir. Tek risk skorunun karaciğer transplantasyon ihtiyacı olup olmadığına işaret edip etmeyebileceği bilinmemekle beraber seri ölçümler yardımcı olabilir ve böyle ani bir değişiklik kötü prognoza ve karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç olduğuna işaret eder (4).

Hastaların dikkatli seçimine ek olarak transplantasyon zamanlaması, sonucun en iyi şekilde olması, morbiditenin azalması ve maliyetin düşmesi için önemlidir. Karaciğer transplantasyon zamanını tayin etmek için birçok faktörün hesaba katılması gerekmele beraber, hastanın hayatını tehdit eden bir komplikasyon veya hayat desteği alma durumundan önce yapılan transplantasyonun sonraki yaşam süresini iyileştirebileceği yönünde giderek artan deliller vardır (MAYO risk skoru düşük olduğu dönemde yapılan transplantasyon).

Düşünülmesi, hesaba katılması gereken faktörler, hayat kalitesinde düşüş, ilerleyici kolestaz (bilirubin 10 mg/dl'den yüksek olması), karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulma veya inatçı semptomları içermektedir. Halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, refrakter asit, hepatik ansefalopati, skleroterapi veya ligasyonla tedavi edilemeyen özefagus varis kanaması karaciğer transplantasyon endikasyonlarıdır Tablo 3. (3).

Karaciğer transplantasyonu, hayat kalitesi kadar yaşam süresini de düzeltir. Transplantasyon sonrası bir yıllık yaşam % 85-90, beş yıllık yaşam % 60-70'tir. AMA genellikle transplantasyon sonrasında da sebat eder ve uzun süreli takiplerde hastaların % 10'unda hastalığın histolojik bulguları gözlenir (42). Hastalar genellikle asemptomatik seyrederek, fakat bazılarında kaşıntı yeniden gelişir. % 25 vakada yeniden transplantasyon gerekmiştir. Çok daha uzun süreli takip gerektirmekle birlikte, sınırlı sayıda veriler tekrarlayan hastalığın nispeten benign bir seyir izleyebileceğini telkin etmektedir (3).

Komplikasyonların Tedavisi

Kaşıntı kolestazın sık bir komplikasyonudur. Nedeni bilinmemekle beraber hidrofobik safra asitlerinin ciltte birikmesi ve sinir uçlarını uyarması sonucu olabilir ve tedavisi zordur. İnatçı kaşıntı bazan karaciğer transplantasyonu endikasyonu olmuştur (43). Cholestyramine, opiate antagonistleri, UDCA, rifampin, flumecinol, değişik başarı oranları ile kullanılmıştır.

PBS'li hastalarda osteopeni hemen daima osteoporozla bağlıdır. Bu hastalarda artan hızda kemik kaybı var gibi görünmektedir. Çoğu çalışmalar osteopeninin artan kemik rezorpsiyonundan çok azalan kemik yapımına bağlı olduğunu telkin eder. Osteopeni tedavisi özellikle menapozdan hemen sonra başladığında kemik kayıp hızını azaltır. Yüksek doz östrojen tedavisi teorik olarak sarılık kötüleştirme riskine sahiptir. Fakat düşük dozla tedavi de uygun değildir. Yine de östrojen tedavisi başlangıcından sonraki 2-3 ay içinde hastanın klinik ve biyokimyasal açıdan araştırılması önerilir (44).

Yağda çözünen vitamin yetmezliği olan PBS'li hastaların çoğunda ilerlemiş karaciğer hastalığı vardır. Bu hastalarda sarılık ve günde 10-30 g fekal yağ kaybı saptanır. Vitamid D yetmezliği serum vitamin D seviyesi tespiti ile teyid edilebilir. Eksikliği karşılamak için haftada 1-2 doz 50.000 Ü vitamin D verilmelidir (42). Sık görülmemekle beraber vitamin A eksikliği gece körlüğü yapabilir. Vitamin A düzeyleri ölçülebilir ve düşük olduğunda haftada 2-3 kez 25.000-50.000 Ü replasman uygulanabilir. Tedaviye düşük dozla başlanıp tekrarlanan serum kontrolleriyle replasmanın yeterli olup olmadığı araştırılmalıdır. Çünkü fazla alındığında hepatotoksik etkilidir (45). Vitamin E yetmezliği birkaç PBS'li vakada rapor edilmiştir. Vitamin E eksikliği tipik olarak posterior kolonları etkileyerek nörolojik anormalliklere neden olur ve arefleksi, derin duyu kaybı ve ataksi ile karakterizedir. Bu hastalarda vitamin E replasmanı ümit kırıcı olmuştur. Yine de hasta-

lara replasman tedavisi başlanmalı ve günde iki kez 100 mg şeklinde uygulanmalıdır (46).

Hiperkolesterolemi hastalığın özellikle erken dönemlerinde siktir. Fakat buna karşılık aterosklerotik kalp hastalığı insidansı artmamıştır ve lovastatin gibi ilaçlarla tedavi endikasyonu yoktur. Ksantoma ve ksantolesma şeklindeki kolesterol döküntüsü olan hastaların UDCA ve cholestyramine ile tedavisi bu deri depolarını stabilize edebilir ve hatta küçültülebilir. Terminal dönemde ksantomlar kaybolur. Albumin 2 g/dl'nin altına indiğinde kolesterol düzeyleri düşer, ödem ve asit ortaya çıkar (47).

İmmun Kolanjiopati

PBS'li hastaların % 5'inde AMA negatiftir. ANA ve antiactin antikorları genellikle yüksek titrede pozitifdir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Karaciğer histolojisi PBS ile aynıdır. Prednisolone bazı klinik ve biyokimyasal iyileşmeler sağlar. Karaciğer histolojisi az miktarda inflamasyon gösterir. Bununla beraber, safra kanal lezyonu inatçıdır ve GGT düzeyleri çok yüksektir. Bu hastalar PBS ile otoimmün kronik hepatitin bir bileşimini sergilerler.

DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ

PBS'in doğal seyrinin anlaşılması gelişme durumundadır. Asemptomatik fazın başlangıç zamanı kesin değildir ve giderek artan sayıda hafif karaciğer test anormallikleri olan daha genç hastalar tespit edilmektedir. Hastalık tedrici gelişen semptomlarla yavaş ilerler ve nihayet bilier sirozun komplikasyonlarından olan ölümle sonuçlanır. Önceki çalışmalar asemptomatik hastaların normal hayat süresine sahip olduğuna işaret etmekle beraber, uzun süreli takipler bu sonucu desteklememektedir (48).

Hastalığın toplam süresi 10-15 yılı geçer. Serum bilirubini 8-10 mg/dl'yi aştığında ortalama hayat beklentisi iki yıla düşer. İstatistikî sürvi modelleri daha önce de bahsedildiği gibi sürvi takip etmede ve özellikle de karaciğer transplantasyon zamanını tayin etmede faydalıdır (4).

KAYNAKLAR

1. James SP, Hoofnagle JH, Strober W, et al. Primary biliary cirrhosis: A model autoimmune disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 500.
2. Kaplan MN. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 521.
3. Wiesner RH, Porayko MK, Dickson ER, et al. Selection and timing

of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991; 16: 1290.

4. Dickson ER, Grambsch PM, Flemming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: Model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1.

5. Manns MP, Brems A, Schneider PM, et al. HLA Drw8 and complement C4 deficiency as risk factors in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1367.
6. Vierling JM. Immune disorder of the liver and bile duct. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 427.
7. Kenny RP, Gzaja AJ, Ludwig J, et al. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 705.
8. Doanich D, Roitt IM, Walker JG, et al. Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and liver diseases and their clinical implications. *Clin Exp Immunol* 1966; 1: 237.
9. Gerswin Me, Coppel R, Mackay IR. Primary biliary cirrhosis and mitochondrial autoantigens: insight from molecular biology. *Hepatology* 1998; 8: 147.
10. Walker JG, Doanich D, Roitt IM et al. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1965; 1: 827.
11. Nakanuma Y. Distribution of B lymphocytes in nonsupportive cholangitis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 570.
12. Nouri-Aria KT, Lombard M, Williams R. High serum levels of CD8 antigen in primary biliary cirrhosis: A possible cause of suppressor cell dysfunction? *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 140.
13. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA. Staging of chronic non-supportive destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1978; 379: 103.
14. Nakanuma Y, Ohta G. Histometric and serial section observations of the intrahepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 76: 1326.
15. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publication 1997; 239.
16. Long RG, Scheuer PJ, Sherlock S. Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1977; 72: 1204.
17. Tornay AS. Primary biliary cirrhosis. Natural history. *Am J Gastroenterol* 1980; 73: 223.
18. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER et al. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history and influence on survival. *Gastroenterology* 1989; 96: 1552.
19. Ros E, Garcia-Puges A, Reixach M, et al. Fat digestion and exocrine pancreatic function in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 180.
20. Neuberger J, Lombard M, Galbraith R. Primary biliary cirrhosis. *Gut* 32 (suppl): 1991: s73.
21. Sherlock S, Scheuer PJ. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973; 289: 674.
22. Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: Part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 10.
23. Clarke AK, Galbraith RM, Hamilton EBD, et al. Rheumatic disorder in primary biliary cirrhosis. *Ann Rheum Dis* 1978; 32: 42.
24. Crowe JP, Christiansen E, Butler J, et al. Primary biliary cirrhosis: The prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 1980; 78: 1437.
25. Pares A, Rimola A, Bruguera M, et al. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 80: 681.
26. Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: Three years results. *J Hepatol* 1992; 15: 336.
27. Heathcote EJ, Ross A, Sherlock S. A prospective controlled trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1976; 70: 656.
28. Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1327.
29. Wiesner RH, Ludwig J, Lindor KD, et al. A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1419.
30. Kaplan MN, Knox TA. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose weekly methotrexate. *Gastroenterology* 1991; 101: 1332.
31. Sharma A, Provenzale D, McKusick A et al. Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 266.
32. Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin. A prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979; 20: 137.
33. Bodenheimer H, Schaffner F, Pezzullo J. Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 124.
34. La Russo NF, Wiesner RH, Ludwig J, et al. Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1036.
35. Anonymous: The results of a randomized double blind controlled trial evaluating malotilate in primary biliary cirrhosis: A European multicenter study group. *J Hepatol* 1993; 17: 227.
36. Poupon RE, Poupon R, Balkau B et al. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1342.
37. Heathcote EJ, Caugh. Dudek K, Walker V et al. The Canadian multicenter double-blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1149.
38. Coombs B, Carithers RL Jr, Maddrey WC et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 759.
39. Heathcote EJ, Lindor KD, Poupon R, et al. Combined analysis of French, American and Canadian randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1082.
40. Tousif M. Pasha, Keith D. Lindor. Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease. *Medical Clin of North Am* 1996; 80 (5): 995.
41. Buscher HP, Zietzschmann Y, Gerok W. Positive responses to methotrexate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis responding insufficiently to ursodeoxycholic acid alone. *J Hepatol* 1993; 18: 9.
42. Balan V, Batts KP, Paroyko MK, et al. Histological evidence for recurrence of primary biliary cirrhosis liver transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 1392.
43. Khandelwal M, Malet PF. Pruritis associated with cholestasis: A review of pathogenesis and management. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1.
44. Crippin JS, Jorgensen RA, Furgiele TL, et al. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: Effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 47.
45. Shepherd AN, Bedford GJ, Hill A, et al. Primary biliary cirrhosis, dark adaptometry, electroculography and vitamin A state. *BMJ* 1984; 289: 1484.
46. Jeffrey GP, Muller DPR, Burroughs AK, et al. Vitamin E deficiency and its clinical significance in adults with primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. *J Hepatol* 1987; 4: 307.
47. Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 392.
48. Beswick DR, Klatskin G, Boyer JL. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: A progress report on long-term follow-up and natural history. *Gastroenterology* 1985; 89: 267.

Sevgi, iyilik gördüğünde artmayan, kötülük gördüğünde azalmayan tutkudur