Primer biliyer sızoz

Dr. Nadir KAYA, Dr. Birol ÖZER
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilimi Dil, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun


Semptomatik tedavi, kaştığı ve kolestazdan kaynaklanan komplikasyonların (steatore, yağda eriyen vitaminlerin eksikliği ve osteoporoz) kontrolünün içercir. PBS’in progresyonunu azaltmak için değişik sonuçlar veren birçok farmakolojik ajan kullanılmıştır. En limit 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 yaralanmalarının en yüksekçe çıkarmak için sağlık modelleri geliştirilmiştir (4).

EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK

PBS dünyanın her yerinden yayınlanmıştır ve tüm ülkelerde görülmektedir. Hastaların %95’i kadın ve 35-60 yaş grubunda pik yaştadır. PBS, yılda bir milyon kişide 5,8-15 vakana convertible sektörde sıkmaya devam eder ve daha milyon kişide 37-144 vaka prevalansını tahmin edilmektedir (2). Ailevi bir özellik olarak genetik bir bağlantıyı destekleyen HLA class I ve II antijenleri ile bağlantısını bildiren birçok yakın çıkan mevcuttur. Hastaların safra kanal epitelinde HLA class II gen ekspresyonu artmıştır (5).

PATOGENEZ

PBS, etyolojisinin hala bilinmemesine rağmen otoimmün bir hastalı olarak kabul edilmektedir. Bunun temelindeki nedenler ise; spesifik AMA varlığı, diğer otoimmünün hastalıklarla sıkmı farklı, safra kanallarının yıkmında T lenfositlerin yer alması ve immunolojik regularasyonda birçok defektin olmasıdır (6). AMA ile tanınan epitopların anlaşılmasıındaki 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, otoimmun hepatitli hastaların az bir kısmında (7), ayrıca icada 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 belirlenmiş olup (10) başlica dokuz alt gruba ayrılmıştır (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, mitokon- 
drial membranın iç yüzünde bulunan piruvat dehidrogenaz kompleksinin E2 subüntüntinde 
bulunur (11).


**PATOLOJİ**


**Evre III (septal evre):** Bu histolojik görünüm oldukça tipiktir. Portal alanda fibrozis, enfila- 
matur bir iki hücre ve safra kanallıklarının kaybolması tanı için çok değerlidir. Arterilerin yanında safra kanalları görülmez. Lenf globo- 

**Evre IV (siroz):** Sirotkar karaciğer makroskopik

![Şekil 1. İyi anırlanmış granüloom içeren portal bölge, bitişik safra kanalında hasar mevcut](image-url)

**KLINİK ÖZELLİKLER**

**Asemptomatik Hastalık**

Yaygın kullanılan laboratuar tarama testleri, asemptomatik dönemdeki PBS tanısını artırmış neden olmuştur (16). Böyle hastaların yüksek serum alkan fosfataz ve antimitokondrial antikor düzeylerine sahip oldukları tesadüfen saptanır.

**Semptomatik Hastalık**


**TANI**

**Biyokimyasal Değişiklikler**


**Serolojik Tanı**

Hastaların % 90-95’inde serumda AMA mevcut (10). PBS’tü % 80 vakada serumda AMA
Tablo 2. PBS ile Bağlantılı Hastalıklar

<table>
<thead>
<tr>
<th>Hastalık</th>
<th>Prevalans (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Bağ dokusu hastalıklar</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Keratokonjunktivitis sikka</td>
<td>72-100</td>
</tr>
<tr>
<td>Artrit/értropet</td>
<td>4-42</td>
</tr>
<tr>
<td>Sklero derme ve veryantları</td>
<td>15-20</td>
</tr>
<tr>
<td>Otoimmun tiroidit</td>
<td>15-20</td>
</tr>
<tr>
<td>Déri hastalıkları (iken planus, diskoid lupus, pemfigoid)</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>Renal tüpler asidoz</td>
<td>50-60</td>
</tr>
<tr>
<td>Sefra taşlan</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>Pulmoner fibrozia</td>
<td>nadir</td>
</tr>
<tr>
<td>Çolyek hastalığı</td>
<td>nadir</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Vitrelerin 1/80’ın tizerinde edidir. AMA negatif PBS’li hastalar da pozitif olanlara benzer bir seyir izlemeye meyllidir. AMA (-) PBS olarak ya da son zamanlarda otoimmun kolanjitis olarak belirlen bu hastaların büyük çoğunluğu (%95’ti) ya ANA ya da anti SMA antikorlarına sahiptir (22). Yine PBS’li hastalarda kompleman düzeylerinde de değişiklik olabilir; C1 artar, C3 ve C4 azalabilir.

Beraberle Bulunan Hastalıklar

PBS’li hastaların %80’den fazlasında aynı anda başka bir otoimmun hastalık vardır. Özellikle skleroderma, romatold artrit, dermatomyozit, miktat bağ dokusu hastalıkları, sikka sendromu, SLE olmak üzere bağ dokusu hastalıkları, bu hastalığa, renal tüpler asidoz ve tiroidit kadar bağlanılıdır Tablo 2 (23-25).

TEDAVI

PBS’li hastalarda hiçbir spesifik tedavinin tama- men etkini olduğu kanıtlanamamıştır. Üzerinde kullanılan spesifik tedavilere immunsupresif ilaçlar, antifibrojenik ilaçlar ve safra asitleri de dahildir.

Medikal Tedavi


Siklosporin A ile sınırlı sayıda çalışmada semp- tom azalımı, biyokimyasal testler iyileşmiş ve karaciğer biopsisinde progresyonun azalığı saptanmıştır. Bununla beraber, nefrotsikte ve hipertansiyon ciddi komplikasyonlardır ve bu tedavi uzun süreli kullanım için güvenli değildir (32).


UDCA, karaciğerde toksik olmayan hidrofik bir safra asitidir olup endojen safra asitlerinin potansiyel toksisitelerini düşeltir. 15-15 mg/ kg/ gün dozlarımda ölçüle ve aksam yemegi sonrası verilir, pahalı bir ilaçtır. Fransa’da plasebo kontrolü bir çalışmada hastalik progresyonunu, ölüm ve transplantasyon oranını azaltmış serum bilirubin düzeylerini düşürmüşdür. Bu çalışmadaği hastaların serum bilirubini yüksek Güncel Gastroenteroloji 3/2 213
Tablo 3. Karaciğer Transplantasyonu
Endikasyonları

Kolestatisik karaciğer hastalıklarına spesifik endikasyonlar
Biyoğımınasal endikasyonlar
Serum bilirubini-10 mg/dl

Klinik endikasyonlar
İncaşı karşını
Tekrarlayan bakteriel kolerijit

Genel klinik endikasyonlar (Hepatosellüler ve kolesistatik karaciğer hastalığı)
Tekrarlayan veya ilerleyici ansefalopati
Drençılı asit
Spontan bakteriyel peritonit
Tekrarlayan portal hipertansiyon kanamaları
Ciddi kronik halsizlik ve yorgunluk
Hepatorenal sindrom gelişiş
İlerleyici malignitersiz
Küçük hepatosellüler karsinom saptanması


Karaciğer Transplantasyonu
Son dönemde PBS tedavisi karaciğer transplantasyonuyle, PBS'li hastalar genellikle karaciğer transplantasyonu için iyi adaydır. Çoğunlukla 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 geliştirilmişdir. Bunlardan MAYO risk modeli, basit klinik ölçümlerden geliştirilmiştir. Serum bilirubinin düzeyinin lastiğiğin takibinde önemli değerlendirildir.

MAYO Risk Modeli
Yaş, bilirubin, albumin, PTZ, ödem dikkate alınır. Bu model kullanılarak bir şahıs için risk skoru hesaplanabilir. Tek risk skorunun karaciğer transplantasyon ihtiyaçı olup olmadığına işaret edip etmeyebileceği bilinmemekle beraber serip ölçümler aynı zamanda olabilir ve böyle bir değişiklik kötü prognoza ve karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç olduğuna işaret eder (4).

Hastalara dikkatli seçimine ek olarak transplantasyon zamanlanması, sonucun en iyi şekilde olması, morbiditenin azalması ve maliyetin düşmesi için önemlidir. Karaciğer transplantasyon zamanını tayin etmek için birçok faktörün hesaba katılması gerekmekle beraber, hastanın hayatını tehdit eden bir komplikasyon veya hayatı cezbede alma durumunun öncesi yapılan transplantasyonun sonraki yaşam süresini iyileştirebileceği yönünde giderek artan deliller vardır (MAYO risk skoru düşüğü olduğu dönemde yapılan transplantasyon).

Düşünlmesi, hesaba katılması gereken faktörler, hayat kalitesinde düşüş, ilerleyici koleraj (bilirubinin 10 mg/dl'den yüksek olması), karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulma veya inataç semptomları içermektedir. Halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, refraktor asit, hepatik ansefalopati, skleroterapi veya ligasyonla tedavi edilemeyen özefagus varis kanaması karaciğer transplantasyonu endikasyonlardır 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 hastalının % 10'unda hastalık hipertoljik bulgular gözlendi (42). Hastalar genellikle asemptomatik seyreden, fakat bazlarında kaşıntı yenidoği ile gelişir. % 25 vakada yenido transplantasyon gerekmiştir. Çok daha uzun süreli takip gerektirmekle birlikte, sınırlı sayıda ve zor durumda tekrarlayan hastalığın nisyeti benign bir seyr izleyebileceğini telkin etmektedir (3).
Komplikasyonların Tedavisi


Hiperkolesterolemi hastalığın özellikle erken dönemlerinde siktir. Fakat buna karşılık aterosklerotik kalp hastalığı insidansı artanmıştır ve lovastatin gibi ilaçlarla tedavi endikasyonu yoktur. Ksantoma ve ksanotomması şeklindeki kolesterol döküntüsü olan hastaların UDCA ve cholestramine ile tedavisi bu deri depolarını stabilize edebilir ve hatta küçültme, terminal dönemde ksantomlar kaybolur. Albumin 2 g/dł’nin altında indirginde kolesterol düzeyleri düşer, ödem ve asit ortaya çıkar (47).

Immün Kolanjiopati


DOĞAL SEVR VE PROGNOZ

PBS'in doğal seyrinin anlaşılmasi gelisme durumunun asemptomatik fazın başlangıç zamanı kesindir ve giderek artan safra bilir ı� test analitiği olan daha genç hastalar teşpi edilmektedir. Hastalık tedavi geliştirmemekle yavaş ilerler ve nihayet bilir sirozun komplikasyonlarından olan ölümle sonuçlanır. Öncelikle çalışmalar asemptomatik hastaların normal hayat sürsine sahip olduğuna işaret etmekle beraber, uzun süreli takipler bu sonucu desteklemektedir (48).

Hastalığın toplam süresi 10-15 yıldır geçer. Serum bilirubini 8-10 mg/dł’yi aştığında ortalaması hayat beklenilmesi iki yıla düşer. İstatistikli sürv modelleri dahia önce de bahsedildiği gibi sürvi takip etmede ve özellikle de karaciğer transplantasyon zamanını tahmin etmede faydalıdır (4).

KAYNAKLIAR

Güncel Gastroenteroloji 3/2

215