

# Kolestatik Karaciğer Hastalıklarında Doğal Seyir ve Prognostik İndeksler (1)

Doç. Dr. Ömer ŞENTÜRK, Uzm. Dr. Süleyman URAZ  
KOÜ Tıp Fakültesi İç Hast. Gastroenteroloji BD, Kocaeli

**K**olestazis; en küçük safra sekresyon aygıtı olan safra kanallıklarından ampulla Vateri'ye kadar olan herhangi bir yerdeki patoloji sonucu safra'nın kısmen ya da tamamen duodenuma ulaşamamasına verilen addır (1).

Klinik olarak kolestaz dendiğinde normal olarak safra ile birlikte atılması gereken tüm maddelerin kanda birikmesi olayı anlaşılır. Bunun sonucu olarak ta tüm hastalarda etiyojiden bağımsız olarak hastalığın seyrine göre kaşıntı, ikter, alkalin fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği ortaya çıkar (1).

Klinikte kolestazis ekstra veya intrahepatik, akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut kolestazda kaşıntı, yağ malabsorpsiyonu ve vit-K eksikliğine bağlı tablo ile karşılaşılırken; kronik kolestazda bu üç klinik tabloya hiperlipidemi ve kemik hastalığı da ilave olur (1,2).

## İNTRAHEPATİK KOLESTAZ NEDENLERİ:

- İlaçlar, Hormonlar
- Kolestatik hepatit (viral, alkolik, otoimmün)
- PBS, PSK
- Septisemi

- Benign rekürren intrahepatik kolestaz
- Kc'in infiltratif ve depo hastalıkları (Hodgkin hst, amiloidoz)
- Gebelik kolestazi
- Progressif familyal intrahepatik kolestaz (tip1 – 2)
- Kistik fibrozis
- İnfantil kolestatik sendromlar
- Herediter metabolik defektler

## EKSTRAHEPATİK KOLESTAZ NEDENLERİ:

- Benign lezyonlar
  - Koledokolitiazis
  - Sklerozan kolanjit (primer/sekonder)
  - Pankreas hastalıkları
  - Mirizzi sendr.
  - Penetran abdominal travma
  - Post. op.(kc Tx, kolesistektomi)
  - Konjenital koledok kisti
  - İnfeksiyonlar

- Rekürren kolanjit
- HIV (CMV, cryptosporidium)
- Tbc
- Parazitler (E.granulozis, Clonorşis sinensis, F.hepatica, Ascaris
- Malign bilier striktürler
  - Pankreas ve ampulla neoplazmları
  - Kolanjiokarsinoma
  - Safra kesesi karsinomu
  - Metastatik karsinomlar

Bu hastalıkların tümü, konunun başlığı altında düşünülebilirse de "kolestatik karaciğer hastalıkları ve prognostik indeks..." ifadesiyle hemen daima primer bilier siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) kastedilir.

## PRİMER BİLİER SİROZ (PBS)

PBS; intrahepatik safra kanallının progressif, non-süpüratif inflamasyonu ve harabiyeti, ve serumda antimitokondriyal antikorların (AMA) varlığı ile karakterize kronik kolestatik bir hastalıktır (1,2,3).

Hastalık nadir olup, sıklıkla (%90) orta yaş (20-80 yaş arası) kadınlarda görülür. Hastalık genelde sinsi başlar.Sarılık bazen hiç ortaya çıkmazken, genelde kaşıntıdan sonra 6 ay ile 2 yıl içerisinde görülür. Olguların %25'inde sarılık ve kaşıntı birlikte ilk belirti olarak ortaya çıkar.Kaşıntısız sarılık ile başlama nadirdir.Kaşıntı bazen gebelikte başlar ve gebelik kolestazi ile karışabilir.Olguların 1/5'inde sağ üst kadranda ağrı görülür.Yorgunluk-halsizlik siktir (1,2,3).

PBS seyrinde 3 dönem gözlenir;

**1.Asemptomatik dönem;** 2-20 yıl sürer

**2.Semptomatik dönem;** sarılığın olmadığı veya hafif olduğu ve 5-10 yıl süren dönem

**3.Son dönem;** belirgin sarılığın olduğu ve hastanın yaşam süresinin artık aylarla değerlendirildiği dönem, birkaç ay ile 2 yıl sürer (4).

PBS tanısı konduğunda olguların %15-60'ı asemptomatiktir (5-8). En yüksek asemptomatiklik oranı Japonya'dan bildirilmiştir (8).

Laboratuvar tetkiklerinin (karaciğer testleri ve otoantikorlar) giderek yaygın olarak kullanılması asemptomatik olgularla karşılaşma oranını artırıyor olabilir.

Hastalık oldukça yavaş seyirli olup, 2-20 yıl içerisinde olguların büyük çoğunluğunda (%36-89) karaciğer hastalığı ile ilgili semptomlar gelişir (7,9-12).

Asemptomatik olguların nasıl seyrettiği, semptom geliştirmelerine rağmen ilk tanıda semptomu olmayanların yaşam sürelerinin kısalmış kalmadığı hala netlik kazanmış değildir. Bazı çalışmalarda asemptomatik olguların normal popülasyonla aynı sürviye sahip oldukları bildirilmekle beraber, bazıları bu grupta da sürvinin azaldığı ifade edilmektedir (5,6,9,13,14). Konu ile ilgili en ilgi çekiçi görüş genel olarak asemptomatik grupta sürvinin azaldığı, ancak bu grubun daha yakından incelenmesi ile esasen asemptomatik grupta sadece semptom geliştirenlerde sürvinin azaldığı, aksine grup içinde semptom geliştirmeyenlerde sürvinin normal popülasyonla aynı olduğu şeklindedir (7,10,12,15,16).

Asemptomatik PBS'lu olgular histopatolojik olarak incelendiğinde bunların 3/4'ünün evre I ve II'ye sahip oldukları görülür. (% 43,4 Evre I, % 31,6 Evre II ve % 25 Evre III-IV) (8). Semptomatik olgular ise daha ileri histolojik evrelere sahip olup, ilerlemeleri de daha hızlı olmaktadır.

Semptomatik olguların (222 hasta) tanı konulduğunda histolojik evreleri ve sonuçları (17);

	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
	15 (%7)	56(%25)	96(%43)	55(%25)
<b>1 yıl sonra</b>	%41	%43	%35	
<b>2 yıl sonra</b>	%62	%62	%50'sinde histolojik ilerleme	
	↓	↓		
<b>4 yıl sonra</b>	%30 SİROZ	%50 SİROZ		

Asemptomatik hangi olgularda ileride semptom gelişecektir sorusunun ne yazık ki kesin yanıtı yoktur.Konu ile ilgili yapılan çalışmaların bazılarının verileri aşağıdaki tabloda görülmektedir.

(9)	(18)	(6)	(8)
Birlikte otoimmün hastalığın olması	Hepatomegali Histolojik Evre III-IV	İleri yaş Hepatomegali T.Bilirubin↑	İleri yaş T.Bilirubin↑ Albumin↓ Total Kolesterol↓
(14)	(15)	(16)	(7,10,12)
T.Bilirubin↑	T.Bilirubin↑ Albumin ↓ Histolojik Evre III-IV	T.Bilirubin↑ Albumin ↓ Total Kolesterol↓ Histolojik Evre	Herhangi bir parametre ile ilgili BULUNMADI

Burada oldukça dikkat çekici olan konu; bazı araştırmaların semptom geliştirmede herhangi bir belirtecin etkili olamayacağını (12), bazılarının ise daha önce yapılan ve semptom geliştirmede anlamlı bulunan parametrelerin esasen çalışmada kullanılan istatistik metodundan kaynaklandığını, gerçekte böyle bir ilişkinin olmadığını ifade etmektedir (7,10).

Asemptomatik olguların tanınmasından seyrine, histolojik olarak ilerlemesinden bu grubun hangi özellikleri sonucu semptom oluşturduğunun ortaya konmasına kadar belirtilen farklılıkların nedenleri nelerdir? Konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde bu sorunun olası yanıtları şunlar hususlar olabilir:

- Çalışmalarda alınan örnek sayısının farklı olması (13-400 arasında)
- İzleme süresinin her çalışmada farklı olması (12 ay-20 yıl)
- Çalışma yöntemlerindeki farklılıklar (retrospektif-prospektif)
- Semptomların tanımlanmasındaki farklılık (örn.yorgunluk)
- Hasta popülasyonundaki farklılık
- Kullanılan istatistiksel yöntemlerdeki farklılık

## PBS'DE PROGNOSTİK İNDEKSLER

PBS'da hastalığın prognozunu belirlemeye yarayan çeşitli parametrelerden oluşan farklı modeller ortaya konmuştur. Bu modeller kullanılarak hastaların transplantasyona zamanında gönderilmeleri sağlanmaya çalışılır.

Kullanılacak model hastanın süryini doğal seyrine en uygun, en yakın bir şekilde ortaya koymakla kalmayıp aynı zamanda pratik olmalı ve kolay uygulanabilmelidir. Diğer bir ifade ile içerdiği bazı parametreler nedeniyle invaziv (karaciğer biyopsisi) yöntemler gerektiren bazı modeller bazı hastalar için uygun olmamaktadır. Aşağıdaki tabloda PBS için geliştirilmiş olan değişik modellere ait parametreler görülmektedir:

Yale (6)	Avrupa (19)	Mayo (20)	Avustralya (21)	Glasgow (22)	Oslo (23)
Yaş	Yaş	Yaş	Yaş	Yaş	Varis kanam.
Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin
Hepatomegali	Albumin	Albumin	Albumin	Asit	
Fibrozis	Siroz	PT	Varis kanaması		
Siroz	Kolestaz	Ödem	Fibrozis		
	Mallory cisimleri				

Bugün için Mayo modeli invaziv bir girişim içermemesi nedeniyle en sık kullanılan modeldir. Bu modelde yıl olarak hastanın yaşı, serum total bilirubini, serum albümini, protrombin zamanı ve diüretiğe cevap verip-vermeyen periferik ödem kullanılır (20).

Modellerde belirtilmiş olan parametrelerin değerleri aşağıdaki tabloda verilen formüllerde yerine konarak sonuç bulunur.

Model	Sonuç
<b>Mayo Orijinal</b>	R=0.039 (yaş) +0.871 loge (bilirubin) - 2.53 loge (albumin) +2.38 loge (PT) +0.859 loge (ödem)
<b>Mayo Updated</b>	R=0.051 (yaş) +1.209 loge (bilirubin) - 3.304 loge (albumin) +2.754 loge (PT) +0.675 loge (ödem)
<b>Avrupa</b>	R=1.09 loge (bilirubin) +0.0069 x (yaş(yıl)/10-2) - 0.05 x (albumin g/dl) +0.88 (siroz varsa) +0.68 (santral kolestaz varsa) +0.52 (azothioprine almıyorsa) +3.09
<b>Oslo</b>	R=2.027 log (bilirubin) +1.6812 log (varis kanaması-0.25) +5.75

Mayo kliniğinin web sayfasında (bilgisayar ortamında) verilen parametreler hastanın değerleri yerine konarak hesaplanabilir (<http://www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl.htm>).

Tüm modellerin dezavantajı bunların hastanın yaşam kalitesini ve HCC gelişme riskini hiç değerlendirmemeleridir. Hastalığın seyri boyunca diğer klinik değişkenler ile birlikte bağımsız belirleyicilerin (modelde kullanılan parametrelerin) seri olarak öl-

çölmesi temeline dayanan prognostik bir model muhtemel hastalığın progresyon ve sürvilerini daha doğru bir şekilde tespit edebilecektir. Hem PBS ve hem de PSK ile ilgili çalışmaların yürütücüsü olan Mayo klinikten Dickson dahi bu modelleri ortaya koymasına rağmen yine de kararın klinik olarak verilmesi gerekliliğini ifade etmektedir (4).

## PBS VE URSODEOKSİKOLİKASİD (UDKA)

UDKA hastalığın progresyonunu yavaşlatır. Esas etkisi asemptomatik veya semptomu olup da sanlığı olmayanlarda değil ve fakat daha ileri olgularda görülmektedir (24). Örneğin bir çalışmada total bilirubini 1,4'ün altında olanlarda UDKA plasebodan farksız iken, 1,4-3,5 arasında bilirubin değeri olanlarda etkisi anlamlı hale gelmektedir. Bu çalışmada total bilirubini 3,5'un üzerinde olanlarda UDKA'nın etkisi daha anlamlı olarak bulunmuştur (25).

Yine aynı çalışmada histolojik olarak evre I ve II'de olanlarda UDKA plasebo ile aynı bulunurken, etkisinin ancak evre IV'de anlamlı hale geldiği görülmektedir (Evre III'de dahi etki plasebo ile aynı) (25).

## PBS VE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

PBS'da belki de en önemli konu transplantasyondur. Çünkü hastalığın gerçek anlamda tek tedavisi transplantasyondur.

Buraya kadar sayılan modeller, formüller hastanın ne zaman, hangi şartlarda transplantasyona verilmesi gerektiğini araştırmaya ve ortaya koymaya yöneliktir. Bu açıdan bakıldığında PBS'da transplantasyon endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (26);

### Semptomlar

- Giderilemez ve dayanılmaz kaşıntı
- Karşı konulamaz letarji

### Son-dönem hastalık, klinik belirtiler

- Kas erimesi
- Artmış semptomatik osteopeni
- Ensefalopati
- Tedaviye dirençli asit
- Tekrarlayan, dirençli varis kanaması
- Spontan bakteriyel peritonit
- Hepatopulmoner sendrom
- Erken dönem HCC

### Biyokimyasal belirtiler

- Serum bilirubini >170 mmol/L (> 6 ay)
- Serum albümin < 25g/L

Transplantasyon endikasyonuna Mayo modeli açısından bakıldığında önerilen rakam (bu model kullanarak saptanan rakam) **risk skorunun 7,8 ve altında olmasıdır** (3).

### Transplantasyonda sonucu etkileyen faktörler teker teker incelendiğinde bunlar arasında;

- Yaş
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin > 2 mg/dl)
- Child-Pugh sınıflaması
- Hastanın performansı (UNOS status-United Network for Organ Sharing-) burada etkili bulunmuştur (27).

### Transplantasyondan Sonra Geliştirilmiş Olan Model:

- Ameliyatta kaybedilen kan miktarı
- Transplantasyondan sonra yoğun bakımda geçirilen günler
- Otuz günden önce girişimsel tedavi gerektiren majör komplikasyonlar dikkate alınarak belirlenir (27).

	Kan Kullanım Skoru	Yoğun Bakım Skoru	Komplikasyonlar
Sabite	-45.0	-48.0	-57.0
Yaş (yıl)	1.0	1.1	1.8
Renal yetmezlik*	19.0	63.0	53.0
Child sınıfı**	29.0	25.0	12.0
UNOS durumu***	-21.0	-19.0	-19.0

\* : 0= Normal renal fonksiyon, 1= Renal yetmezlik (kreatinin >2mg/dl)

\*\* : 1= Child A veya ≤ 7, 2= Child B veya >7 ve <11, 3= Child C veya ≥ 11

\*\*\* : 1= Yoğun bakımda/kc yetm, 2= hastanede, 3= sürekli gözlem altında, 4= evde

Sonuçta yine bulunan değerlerle hesaplar yapılarak prognoz durumu ortaya konur.

Transplantasyondan sonra sonucun belirlenmesinde prognostik modelin formülleştirilmesi:

#### **Kan Kullanım Skoru:**

• - 45+(1xyaş) + (19 x renal yetm.) + (29 x Child sınıflaması) - (21 x UNOS durumu)

#### **Yoğun Bakım Skoru:**

• - 48 + (1.1 x yaş) + (63 x renal yetm.) + (25 x Child sınıfı) - (19 x UNOS durumu)

#### **Komplikasyon Skoru:**

• - 57 + (1.8 x yaş) + (53 x renal yetm.) + (12 x Child sınıfı) - (19 x UNOS durumu)

Mayo kliniğinin web sayfası kullanılarak sonuç tespit edilebilir.

## **KAYNAKLAR**

1. Sherlock S, Dooley J. Primary Biliary Cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J, (Eds). Disease of the liver and biliary system. 11 th ed. Oxford. Blackwell-Science Ltd. 2002: 241-253.
2. Traiwalker JA, Lindor KT. Primary Biliary Cirrhosis . In: Zakim D, Boyer TD. Textbook of Liver Disease. 4 th ed. WB Saunders Company Ltd. 2003: 1203-1223.
3. Mackay IR. Autoimmunity and primary biliary cirrhosis. Clinical Gastroenterology 2000; 14: 519-533.
4. Angulo P, Dickson ER. The timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis. Bailliere's Clinical Gastroenterology 2000; 14: 657-668.
5. James O, Watson AJ, Macklon AF. Primary biliary cirrhosis—a revised clinical spectrum. Lancet 1981; 8233: 1278-81.
6. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histological features in asymptomatic and primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1983; 308: 1-7.
7. Mahl TC, Shocker W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. J Hepatol 1994; 20: 707-13.
8. Inoue K, Hirohara J, Nakano T, Seki T, Sasaki H, Higuchi K, Ohta Y. Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. Liver 1995; 15: 70-7.
9. Beswick DR, Klatskin G, Boyer JL. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a progress report on long-term follow-up and natural history. Gastroenterology 1985; 89: 267-71.
10. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, Dickson ER. Diminished survival in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1990; 98: 1567-71.
11. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James BO. Natural history of early primary biliary cirrhosis. Lancet 1996; 348: 1399-1402.
12. Springer J, Dudek-Cauch K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: A study of its natural history and prognosis. Am J Gastroenterol 1999 ; 94: 47-53.
13. Long RG, Scheuer PJ, Sherlock S. Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1977; 72: 1204-7.
14. Uddenfeldt P, Danielson A. Primary biliary cirrhosis: survival of a cohort followed for 10 years. J Intern Med 2000; 248: 292-8.
15. Mitchison HC, Lucey MR, Kelly PJ, Neuberger JM, Williams R, James OFW. Symptom development and prognosis in primary biliary cirrhosis: a study in two centers. Gastroenterology 1990; 93: 778-84.
16. Nakano T, Inoue K, Hirohara J, Arita S, Higuchi K, Omata M, Toda G. Long-term prognosis primary biliary cirrhosis (PBC) in Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC. Hepatol Res 2002; 22: 250-60.
17. Locke GR, Therneau TM, Ludwig J, et al. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1996; 23: 52-6.
18. Neyberg A, Loof L. Primary biliary cirrhosis: clinical features and outcome with special reference to asymptomatic disease. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 57-64.
19. Christensen E, Gunson B, Neuberger J. Optimal timing of liver transplantation for patients with primary biliary cirrhosis: use of prognostic modelling. Gastroenterology 1999; 30: 285-292.
20. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making . Hepatology 1989; 10: 1-7.
21. Jeffrey GP, Reed WD, Shilkin KB. Primary biliary cirrhosis: clinicopathological characteristics and outcome. J Gastroenterol Hepatol 1990; 5: 639-45.
22. Goudie BM, Burt AD, Macfarlane GJ, et al. Risk factors and prognosis in primary biliary cirrhosis. . Am J Gastroenterol 1989; 84: 713-16.
23. Rydning A, Schrupf E, Abdelnoor M, et al. Factors of prognostic importance in primary biliary cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1990; 25: 115-121.

- 
24. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013.
25. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-890.
26. Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis. *Seminars in Liver Disease* 1997; 17: 137-146.
27. Ricci P, Therneau TM, Malinchoc M, Benson JT, Petz JL, Klintmalm GB, Crippin JS, et al. A prognostic model for the outcome of liver transplantation in patients with cholestatic liver disease. *Hepatology* 1997 ; 25: 672-77.