

Kolestaza Güncel Yaklaşım

Current Approach to Cholestasis

© Kübra ÇERÇİ¹, © Gökhan KÖKER¹, © Merve Eren DURMUŞ², © Yasin ŞAHİNTÜRK¹, © Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya

Özet • Kolestaz, safra akışının azalması veya oluşumunun bozulmasıyla ortaya çıkan klinik bir tablodur. İntrahepatik kolestaz; hepatositler, safra kanallıkları, Hering kanalları, duktül veya interlobüler safra kanalındaki kolanjiyositlerin fonksiyon bozukluğuyla karakterizedir. Ekstrahepatik kolestaz ise karaciğer dışı safra kanallarının obstrüksiyonuna bağlıdır. Kolestazın nedenleri arasında ilaçlar, alkol, viral/bakteriyel enfeksiyonlar, genetik hastalıklar, taş tümör ve iyi huylu darlıklar bulunur. Tanıda semptomlar, biyokimyasal parametreler ve görüntüleme yöntemleri ile detaylı bir değerlendirmeyi gerektirir. Tedavi ise hastanın kliniğine özgü olarak belirlenir ve multidisipliner bir yaklaşım içerir. Son yıllarda bu konuyla ilgili çok fazla klinik çalışma yapılmış özellikle spesifik genetik kolestatik karaciğer hastalıklarına yönelik yeni tespitlerde bulunulmuştur. Bu derlemede güncel literatür ve kılavuzlar eşliğinde kolestaza yaklaşım ve tedavisi anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Kolestatik karaciğer hastalıkları intrahepatik kolestaz, ekstrahepatik kolestaz

Abstract • Cholestasis is a clinical condition characterized by a decrease in bile flow or impaired in its formation. Intrahepatic cholestasis is characterized by functional impairment of hepatocytes, bile canaliculi, Hering canals, ductules, or cholangiocytes in the interlobular bile duct. Extrahepatic cholestasis is related to obstruction of the extrahepatic bile ducts. Causes of cholestasis include drugs, alcohol, viral/bacterial infections, genetic diseases, stones, tumors or benign strictures of extrahepatic bile ducts. Diagnosis requires a detailed evaluation of symptoms, biochemical parameters, and imaging methods. Treatment is determined based on the patient's clinical presentation and involves a multidisciplinary approach. In recent years, numerous clinical studies on this topic have been conducted, particularly leading to new findings related to specific genetic cholestatic liver diseases. This review will be discussed the approach to and treatment of cholestasis in accordance with current literature and guidelines.

Key words: Cholestatic liver diseases, intrahepatic cholestasis, extrahepatic cholestasis

GİRİŞ

Yunanca 'chole: safra' ile 'stasis: durmak' kelimelerinden köken alan kolestaz; ilaçlar, enfeksiyonlar, otoimmün, metabolik ve genetik hastalıklar neticesinde safra sentezi ve/veya safra akışındaki bozuklukla seyreden kaşıntı, halsizlik ve genellikle sarılık ile karakterize klinik tablodur (1,2). Kolestaz bir hastalık olmayıp, genellikle karaciğer hastalıklarında görülen bir bulgudur. Erken evrede hastalar genellikle klinik belirti göstermez ve sadece serum alkalin fosfataz (ALP) ile gama-glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde artışla ortaya

çıkabilir (3). İleri evrede ise hastalarda karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliğine ve hatta hastanın ölümüne yol açabilir.

Kolestazın görülme sıklığına ilişkin güvenilir bir bilgi bulunmamakla birlikte tüm yaş gruplarında görülebilir. Bazı çalışmalarda primer biliyer kolanjitli (PBK) ve primer sklerozan kolanjitli (PSK) hastalarda kolestazın daha sık görüldüğü ve görülme sıklığının hasta yaşıyla birlikte arttığı bildirilmiştir (4-6).

İletişim: Kübra ÇERÇİ • Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya • E-mail: kubra.cerci3543@gmail.com
• Çerçi K, Köker G, Durmuş ME, et al. • Current Approach to Cholestasis • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2024;26:33-47.

SAFRA SALGISININ FİZYOLOJİSİ

Safra, bir miktar safra kanallarının sekretuar epitelinde, temel olarak ise hepatositlerde sentezlenir. Hepatositlerce oluşturulan safra kanaliküler lümene ozmotik olarak akışına kanaliküler safra akımı denir. Bu akım iki temel basamakta meydana gelir.

1. Başlangıç kısmı karaciğerin başlıca işlevsel hücreleri olan hepatositler tarafından salgılanır. Bu salgı kolesterol, fazla miktarda safra asitleri ve diğer organik maddeleri içerir. Hepatositlerin arasında yer alan küçük safra kanalıkları-na sekrete edilir.
2. Safra salgısı daha sonra interlobüler septumlara doğru akar. Burada kanalıklar terminal safra kanallarına ve sonrasında da geniş kanallara dökülerek hepatic kanala ve koledok kanalına iletilir. Buradan sonra safra ya sistik kanal yolu ile safra kesesine yönelir ya da doğrudan duodenuma dökülür (7).

Safra kanalları içindeki akımı süresince safra salgısının başlangıç kısmına ek olarak ikinci bir karaciğer salgısı eklenir. Sekretin tarafından uyarılan bu salgı, kanal ve kanalıkların yüzeyini örten salgı epitel hücrelerinden sekrete edilen bikarbonat ve sodyum iyonlarından meydana gelir. Bazen bu ikinci ilave salgı, safra miktarında %100 oranında ilave bir artışa sebep olacak kadar artabilir (8).

Hepatositler tarafından devamlı sekrete edilen safra, normalde duodenumda gereksinim doğuncaya kadar safra kesesinde konsantre bir şekilde depolanır. Safra kesesinin normal hacmi 30 ile 60 mililitredir (9). Buna rağmen 12 saat boyunca toplam meydana getirilen safra salgısı yaklaşık 450 mililitredir ve safra kesesinde depolanabilir. Bu depolanma sodyum, klorür, su ve birçok elektrolitin sürekli olarak safra kesesi mukozasından emilimi sayesinde olur. Böylece lesitin safra tuzları, kolesterol ve bilirübin gibi bileşenlerle safra içeriği konsantre edilmiş olur. Safra kesesinde emilimin büyük bir kısmı sodyumun safra kesesi epitelinden aktif taşınımı ile gerçekleşir. Bunu su, klorür, çözünür maddelerin ikincil emilimi takip eder. Safra normalde bu şekilde 5 kat, en fazla ise 20 kata kadar konsantre edilebilir (10). Safra kanalikülerden salgılandıktan ve safra kesesinde konsantre edildikten sonraki bileşimi Tablo 1'de gösterilmektedir (7).

Besin maddesinin gastrointestinal sistemin üst kısmında sindirimi başladığında, özellikle yemekten yaklaşık yarım saat

Tablo 1. Safra içeriği

| Madde | Karaciğer Safrası | Safra Kesesi Safrası |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| Na ⁺ | 145 mEq/L | 130 mEq/L |
| K ⁺ | 5 mEq/L | 12 mEq/L |
| Ca ⁺⁺ | 5 mEq/L | 23 mEq/L |
| Cl ⁻ | 100 mEq/L | 25 mEq/L |
| HCO ₃ ⁻ | 28 mEq/L | 10 mEq/L |
| Su | 97.5 g/dL | 92 g/dL |
| Kolesterol | 0.1 g/dL | 0.3 - 0.9 g/dL |
| Yağ asitleri | 0.12 g/dL | 0.3 - 1.2 g/dL |
| Lesitin | 0.04 g/dL | 0.3 g/dL |
| Safra tuzları | 1.1 g/dL | 6 g/dL |
| Bilirübin | 0.04 g/dL | 0.3 g/dL |

Na: Sodyum, K: Potasyum, Ca: Kalsiyum; Cl: Klor; HCO₃: Bikarbonat.

sonra yağlı besinlerin duodenuma girmesiyle safra kesesi, duvarının ritmik kontraksiyonu sayesinde boşalmaya başlar. Aynı anda Oddi sfinkteri de gevşer. Kasılmaları başlatan en güçlü hormon, pankreas asiner hücrelerden sindirim enziminin salgılanmasını da arttıran kolesistokinin hormonudur. Kolesistokinin uyarısı ile safra kesesi kasılır, bu uyarı aynı zamanda Oddi sfinkterinin gevşemesini de sağlar. Bu iki etki ile birlikte safra akışı meydana gelir. Kolesistokinin uyarısına ilave olarak, safra kesesi daha az olmakla birlikte enterik sinir sistemindeki asetilkolin sekrete eden sinir lifleri ve vagus tarafından da uyarılır. Bunlar gastrointestinal kanalın üst kısmının diğer bölgelerinde motilite ve salgılanmayı arttıran sinirlerle aynıdır. Yemekte yağ miktarı az olduğu zaman safra kesesinin boşalması yavaşlar ancak yeterli yağ varlığında yaklaşık 1 saat içinde tamamen boşalır (11).

Bağırsaklara ulaşan safra asitleri lipidler ile miçeller oluşturarak yağ asitlerinin ve yağda eriyen A, D, E ve K vitaminlerinin emilmesini sağlarlar. İntestinal lümene dökülen safra kanalikülerden %94'ü ince bağırsaktan kana geri emilir. Bunun yaklaşık yarısı ince bağırsağın başlangıç kısmında difüzyon ile geri kalanı ise distal ileumda aktif taşıma ile gerçekleşir. Feçes ile %5 - 10'luk bir kısım atılır. Günde 15 - 30 gr safra tuzu portal venden karaciğere geçer. Karaciğere ulaştıklarında bu tuzların hemen tamamı karaciğerden ilk geçişte venöz sinüzoidlerden hepatositlerce emilir. Oldukça etkin olan bu emilim ile ilk geçişte safra tuzlarının %80'i tekrar hepatositlere alınır. Bağırsaklar ile karaciğer arasındaki bu döngüye enterohepatik sirkülasyon adı verilir. İnsan vücudundaki safra asidi havuzu yaklaşık 3 gr olup 24 saatte ortalama 6 kez dolaşım meydana gelir (12).

Kolesterolden safra asitlerinin sentezlenmesi aşamasında oluşan ilk ürünler primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Bu iki safra asidi karaciğerde salgılanmadan önce taurin veya glisin ile konjuge edilir. Bağırsaklara gelen safra asitleri ileum, çekum ve kolonda dekonjuge edildikten sonra, sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit, litokolik asit ve 7-keto litokolik aside dönüştürülür. Karaciğerde, enterohepatik sirkülasyon sayesinde 7-keto litokolik asit reabsorbe edilir ve tersiyer safra asidi olan ursodeoksikolik aside (UDKA) dönüşür (13).

Safra akımını sağlayan temel güç olan kanaliküler safra sekresyonu; safra asidi bağımlı ve safra asidi bağımsız olmak üzere iki farklı mekanizma ile meydana gelir. Hepatositlerin yaptığı safra tuzlarının transportu sonucu safra asidi bağımlı akım gerçekleşir. Safra asidi bağımlı akımın üç aşamasını; safra asitlerinin hepatositlerce alınması, intrasellüler transport ve kanaliküllerle sekresyonu oluşturur. Safra asitleri sinüzoidlerden hepatositlere temel olarak iki taşıyıcı aracı ile alınır. Birinci taşıyıcı “sodyum taurokolat kotransport polipeptid”dir (NTCP). Bu transport sistemi konjuge safra asitlerinin hepatositlere alınması sağlayan majör mekanizmadır. Ayrıca dehidroepiandrostenodion sülfat gibi sülfatlanmış steroid konjugatları da sinüzoidal sıvıdan hepatosit içine taşınır. NTCP aktivitesi insandan insana değişir ve bu durum bazı ilaçlara karşı kişisel duyarlılıkta önemlidir. Sinüzoidal kandan madde taşıyan ikinci taşıyıcı ise sodyumdan bağımsız bir taşıyıcı olan “organik anyon transport polipeptid” (OATP). Bu transport sistemi sayesinde safra tuzları dışındaki ilaçlar ve organik anyonlar gibi eksojen ve endojen maddeler sinüzoidal kandan hepatositlere taşınır. Hepatositlere alınan maddelerin çoğu daha sonra iki fazda biotransformasyona uğrar. İlk fazda sitokrom-P-450 enzimleri ilacın üzerinde polar gruplar oluşturarak konjugasyon için hazırlık yapar. İkinci fazda ise ilaç, glisin, glukuronat, sülfat veya metil grubu ile konjuge edilerek detoksifiye edilir. Sonuç olarak ise safra veya idrarla atılır (14).

Bazolateral membranda, ayrıca ATP-bağlayan kaset (ABC) üst ailesinin üyeleri olan “multidrug rezistans proteinler” (MRPs) de yer alır. Hepatositten kana maddelerin geri atılması bu proteinler sayesinde olur. Hepatositlerin içine giren safra asitleri diffüzyonla proteinlere bağlanarak kanaliküler membrana ulaşır ve sekresyona uğrar. Kanaliküler sekresyon safra tuzlarının dolaşımından alınıp safra içine atılması sürecinde hız kısıtlayıcı evreyi oluşturur. Hepatosit içindeki safra tuzu kon-

santrasyonu mikromolar düzeydeyken kanaliküler safra tuzu konsantrasyonu yaklaşık bunun 1000 katı olduğundan dolayı safra sekresyonu aktif transport gerektirir. Safra tuzlarının monoalan olanları kanaliküler transportunu sağlayan majör mekanizma “sister P-glikoprotein (SPGP)” olarak da bilinen “safra tuzu eksport pompasıdır” (BSEP). ATP aracılı ve voltaj bağımlı bir taşıma sistemidir. “Multidrug rezistans proteinler 2” (MRP2) aracılığı ile safra asidi dışındaki konjuge bilirubin, glutatyon konjugatlar, divalan safra tuzları safraya atılır. MRP2 mutasyonunda herediter kronik konjuge hiperbilirubinemi olan Dubin-Johnson sendromu gözlenir. Kolesterolle beraber safraya atılan majör lipid membran bütünlüğünü koruyan fosfatidilkolindir. Bu maddelerin atılımında hem ATP bağımlı hem de ATP bağımsız bir “flippase” görev yapar. ATP bağımlı olan “flippase” MDR-p-glikoprotein ailesinden olup MDR3 olarak da bilinen fizyolojik fosfolipid taşıyıcısıdır (15).

Karaciğer bakır metabolizmasının düzenlenmesi ve safra yoluyla atılması için önemli bir detoksifikasyon merkezidir. Bakırın atılımı karaciğerdeki total miktarına göre ayarlanır. Bakırın atımı ATP7B ismi verilen, büyük oranda karaciğerde bulunan P tip bir ATPaz tarafından yürütür. Bakır önce golgi cisimciğinde seruloplazmine dönüştürülür, daha sonra endozomlara oradan lizozomlara taşınarak lizozomal ekskresyon ile kanaliküler lümenine atılır. Bakırın sinüzoidal sıvıdan alınması ise “human high-affinity copper transporter” (hCtr1 ve hCtr2) isimli taşıyıcılar ile olur (16).

Duktüler veya duktal akım biliyer epitel hücrelerince (kolanjiositler) sağlanır. Biliyer sıvı bikarbonattan zengin bir sıvı olup salınımı sekretin hormonunca uyarılır. Sekretin, kolanjiositlerin bazolateral membranı üzerinde bulunan reseptörüne bağlanır ve cAMP üretimini uyarır. cAMP daha sonra kistik fibrosis transmembran kondüktans regülatör [cystic fibrosis transmembrane conductance regülatör (CFTR)] uyarısı yapar. CFTR kolanjiositlerin apikal membranda bulunur ve klor kanalı olarak görev yaparak klorun biliyer membrana sekresyonuna aracılık eder. Klor apikal membranda da mevcut olan klor/bikarbonat değiştiricisini aktive ederek bikarbonat salınımını uyarır (13).

HİSTOPATOLOJİ ve PATOGENEZ

Hastalığın histopatolojisi intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaza göre değişiklik gösterebilmektedir. Safra akımının obstrüksiyonu biliyer basıncı artırır. Safra kanallarının di-

latasyonu sonucunda safranin dolaşıma regürjitasyonu ve hepatosellüler hasar meydana gelir. Basınç düzeyinin artışı hepatositlerin ve duktüler hücrelerin sekretuar kapasitesine ve safra yollarının genişleyebilmesine bağlıdır.

İntrahepatik kolestazın temel patolojik değişiklikleri, safra kanalikülleri ile Hering kanallarından başlayarak karaciğerin 3. zonundan itibaren oluşur. Safra birikimi tipik olarak sentrilobüler bölgededir (zon 3). Hepatositlerin tüysü dejenerasyonu, hipertrofi ve dilate safra kanallarında tıkanıklıklarla karakterizedir (17,18). Işık mikroskopuyla tespit edilen safra birikimi ile klinik tablonun şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Şiddetli kolestaz durumunda hepatositler, dilate safra kanalikülleri etrafında asiner bir yerleşim gösterir ve intrahepatik kolestaza karakteristik patolojik değişiklikleri içerir. Ayrıca sinüzoidlerde hipertrofik Kupffer hücreleri oluşmasına ve safra obstrüksiyonu sonucu portal bölgedeki interlobüler safra kanalında kolestaza neden olabilir. Elektron mikroskopisinde genellikle kapiller safra kanalının ödemli ve kısalan mikrovillusleri mevcuttur. Ekstrahepatik kolestazda ise portal bölge etrafında safranin yoğunlaşması ve safra granülom oluşumu gözlenebilir (19). Obstrüksiyonun birkaç haftadan uzun sürmesi kolat stazi, periportal safra stazi, bakır birikimi ve bazen Mallory cisimcikleri oluşumuna sebep olabilir. Safra koyu yeşil renk alarak yoğunlaşır. Zon I'de hepatosit kaybı periportal fibrozise katkıda bulunur. Aynı zamanda uzun süreli ekstrahepatik tıkanıklık, sekonder intrahepatik kolestazi tetikleyebilir ve ileri aşamada kolestaz, portal fibrozise ve siroza ilerleyebilir.

Hepatosellüler hasarın oluşmasında pek çok farklı moleküller ve hücrel mekanizmalar rol oynar. Hepatositlerin membranlarında iyon ve organik madde transportunda rol oynayan Na^+/K^+ ATPaz ve NTCP pompasında bozukluk gözlenir. Özellikle östrojen tedavisi sonrasında safra akışını sağlayan enzimlerin bazılarında fonksiyon bozukluğu olur. Hepatositlerin bazolateral plazma membranının lipid yapısındaki değişiklikler sonucunda membranın akıcılığı bozulur. Hepatosit membranı üzerindeki enzimlerin (örn. Na^+/K^+ ATPaz) aktiviteleri etkilenir. Östrojen aynı zamanda hepatositlere safra asidi alımını sağlayan NTCP aktivitesini de bozar. Bu da kolestaz sırasında kompensatuvar bir mekanizma oluşturur ve hepatosit içinde birikim engellenmeye çalışılır. Bilinen en potent kolestatik ajan östrojenin 17- β glukuronididir. Bu ajanların kolestatik özellik gösterebilmesi için kanaliküler lü-

mende safra tuzu eksport pompası (BSEP) ile etkileşmeleri ve MRP2 ile atılmaları gerekir (13,15).

Klorpromazin, bazı anestezikler, spironolakton, endotoksin ve protoporfirin gibi birçok ajanda Na^+/K^+ ATPaz aktivitesini azaltarak kolestaza neden olabilir. Kolestatik ajanlar aynı zamanda hem intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı artışına hem de hücre membranında kalsiyum permeabilitesinin artışına neden olabilmektedir.

Kolestaz ile hepatositlerde mikroflamanların sayılarında artma ve fonksiyonlarında işlevsizlikler meydana gelir. Mikroflaman disfonksiyonu sıkı bağlantı bölgelerinde hasar oluşturur. Bu da safra asitlerinin transsellüler transportunu engeller. Sonuç olarak ise hepatosit membran polaritesi bozularak kolestaz başlar. Hepatositlerin NTCP aktivasyonu için aktin flamanlarının sağlam olması gerekir. Bununla beraber mikroflaman disfonksiyonunun kolestatik bozukluklarda primer etken mi, yoksa sekonder bir değişiklik mi olduğu açık değildir. Çünkü intrahepatik kolestazın hemen tüm çeşitlerinde görülebildiği gibi ekstrahepatik kolestazda da mikroflaman fonksiyonları bozulmaktadır. Karaciğerin kollajen miktarı artar ve glikojen içeriği azalır. Mitokondrilerde yağ asidi oksidasyonu, krista kaybı, internal yapı bozukluğu, elektron transport zincirinde hasar oluşur. Mitokondrilerin glutatyon ve ubikinonlar gibi antioksidan içeriği azalır. Mitokondrial enzimlerin aktivitesi ve ketogenez bozulur. Obstrüksiyon kaybolduktan sonra bu durumun düzelmesi birkaç hafta alır. Obstrüksiyonun kaybolması ile safra asidi transportu hemen başlar. Serum sülfatlanmamış safra asidi düzeyi hızla azalır, serum bilirübini yaklaşık yedi günde yarıya iner (3,5,8,13).

ETİYOLOJİ ve SINIFLANDIRMA

Safranin oluşumu, vücuttan uzaklaştırılması; safra tuzlarının aktif konsantrasyonuyla gerçekleşen sekretuar, ozmotik bir süreçtir ve hayati bir fonksiyondur. Sağlıklı bir yetişkinde günlük toplam safra akışı yaklaşık 600 ml'dir. Bunun 250 ml'si safra asidi bağımlı, 230 ml'si safra asidi bağımsız ve 120 ml'si duktal akım ile oluşur (20). Normal safra akışı, kanaliküllere plazma veya hepatositlerden aktif olarak salınan solütlere cevap olarak su ve elektrolitlerin ozmotik akımıdır. Safra asitlerinin hepatositlerden salınımı; safra asitlerinin alımı, hücre içi transport ve kanaliküler sekresyon safhalarını içerir. Bilirübinler taşıyıcılarla hepatosit içine alınıp, üridin

difosfat-glukuronil transferaz enzimi yardımı ile glukuronik asit ile endoplazmik retikulumda konjuge edildikten sonra kanaliküler lümenine salınır. Bunun yanında safra yolları epitel hücreleri (kolanjiosit) de yaklaşık 150 ml/gün olacak şekilde sekretinin stimülasyonu ile bikarbonattan zengin sıvı sekreterler (21).

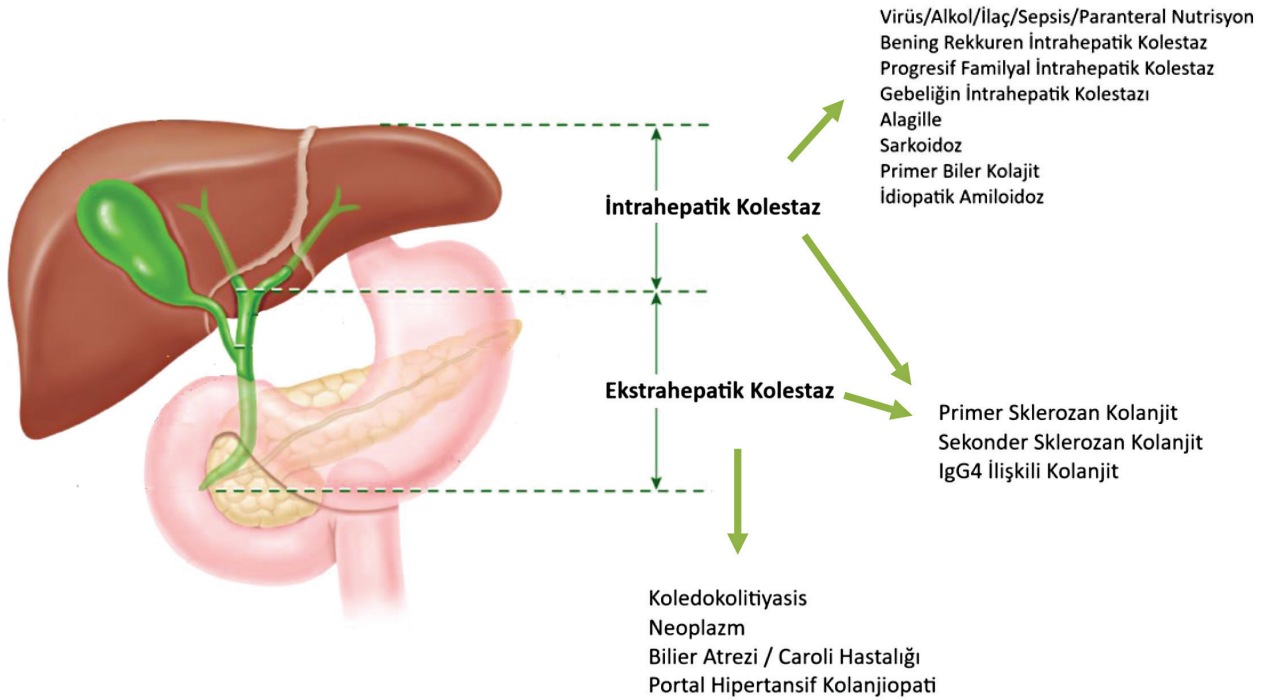
Oluşan safranın atılımı safra yollarının yapısı ve fonksiyonuna bağlıdır. Safra akımı, karaciğerde en küçük safra kanaliküllerinden Oddi sfinkterine kadar uzanan safra ağacının herhangi bir yerinde engellenebilir. Bu nedenle tanıs ve tedavi yaklaşımında kolaylık sağlanması amacıyla kolestaz intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir (Tablo 2). İntrahepatik kolestaz, hepatosit, safra kanalikülü, Hering kanalları, interlobüler safra kanallarının ya da kolanjiositlerin disfonksiyonuna bağlı görülmekte olup, görüntüleme tetkiklerinde safra obstrüksiyon bulguları saptanmaz. Ekstrahepatik kolestaz ise septal, lobar safra kanalları, sağ veya sol hepatic kanallar ya da ampullaya kadar uzanan ortak safra kanalının obstrüksiyonuna veya hasarına bağlı görül-

mektedir (22). Ancak immünglobulin (Ig) G4 ilişkili kolanjit ve PSK; intrahepatik safra kanallarını ve/veya ekstrahepatik safra kanallarını etkileyen bir patolojidir, bu duruma sahip hastalarda hem intrahepatik hem de ekstrahepatik lezyonlar birlikte bulunabilir (Şekil 1) (3).

Sitolojik hasarın konumuna göre kolestaz, hepatosellüler veya kolanjiyositotik olarak sınıflandırılabilir. Hem hepatositlerin hem de kolanjiyositlerin hasarı olduğu durumlar karışık kolestaz olarak tanımlanır (23). Kolestaz süresine göre ise akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Safra kanalı taşları, safra kanalı veya pankreas ampullasından kaynaklanan bir malignite veya benign biliyer darlık, ekstrahepatik kolestazın ana nedenleridir ve bu durumlar genellikle akut kolestaza neden olur. 6 aydan uzun süren kolestaz ise kronik kolestaz olarak tanımlanır (3). Bu nedenle sistematik bir yaklaşım yapılması doğru tanıya ulaşılmasını hızlandırmakta ve gereksiz testlerin yapılmasını engellemektedir. Kolestazın ayırıcı tanısında en önemli nokta intrahepatik-ekstrahepatik kolestaz ayırımının iyi yapılmasıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Kolestaz nedenleri

| Intrahepatik Kolestaz | Ekstrahepatik Kolestaz |
|--|--|
| Benign Nedenler | |
| Hepatit (viral, alkolik, kolestatik) | Koledokolitiazis |
| Primer biliyer kolanjit | Pankreas hastalıkları |
| Vasküler hastalıklar (Budd-Chiari, veno-oklüziv hastalık vs) | Safra yolu striktürleri |
| Benign infiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz) | Koledok kistleri |
| Benign postoperatif kolestaz | Rekürren kolanjit |
| Benign rekürren intrahepatik kolestaz | Sklerozan kolanjit (primer/sekonder) |
| Sepsis | Postoperatif değişiklikler (hepatobiliyer girişim sonrası) |
| İlaçlar, hormonlar (eritromisin, amoksisilin-klavulanat, bitkisel ürünler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, terbinafin, flukloksasilin) | Paraziter hastalıklar (<i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Fasciola hepatica</i>) |
| Total paranteral nutrisyon | Koledok kisti |
| Progresif familial intrahepatik kolestaz | Pankreatit |
| Kistik fibrozis | Hemobilia |
| Gebelğin intrahepatik kolestazı | Ekstra hepatic safra yollarının hipoplazisi veya atrezisi |
| Ig G4 ilişkili kolanjit | Ig G4 ilişkili biliyer darlık |
| Primer sklerozan kolanjit | Penetran abdominal travma |
| | Mirizzi sendromu |
| Malign Nedenler | |
| Karaciğerin malign infiltrasyonu | Kolanjiokarsinom |
| Paraneoplastik sendromlar | Safra kesesi tümörü |
| | Periampuller tümörü |
| | Metastaz |



Şekil 1. Ekstrahepatik ve intrahepatik kolestaz nedenleri.

1. Ekstrahepatik Kolestazın Benign Nedenleri

Benign biliyer obstrüksiyonun en sık nedenleri kronik pankreatit, koledokolitiazis, enfeksiyöz kolanjit, primer sklerozan kolanjit, cerrahi ya da travma sonrası darlıklardır (24). Daha az görülmeyle birlikte konjenital anomaliler, paraziter hastalıklar ve karaciğer kistleri de biliyer obstrüksiyona neden olabilir. Ampuller darlık, taşlar ya da benign striktürler gibi benign lezyonlar, düzgün ve dereceli olarak azalan daralmalar yapmakla beraber malign ve benign lezyonların görünimleri zaman zaman benzerlik göstermektedir.

2. Ekstrahepatik Kolestazın Malign Nedenleri

Malign biliyer obstrüksiyon etiolojisini belirlemede obstrüksiyonun lokalizasyonu yardımcı olur. Portal hepatik düzeyinde bir obstrüksiyon; kolanjiyokarsinom, malign lenfadenopati, karaciğer metastazları ya da hepatosellüler kanserlere ikincil gelişebilir. Karaciğer dışında suprapankreatik düzeyde biliyer obstrüksiyon lenfadenopatiye ya da safra kesesi, pankreas, mide, kolon kanserlerinin doğrudan uzanımına bağlı olabilir. Ana safra kanalının intrapancreatik segmentinde obstrüksiyon pankreas başı adenokanseri, ampuller kanseri ya da kolanjiokarsinoma bağlı gelişebilir (25). Ayrıca bu düzeyde duodenal tümörün invazyonu da biliyer obstrüksiyona

neden olabilir. Malign lezyonların çoğu safra kanalında konturlarda omuzlanmanın ve mukozal düzensizliğin eşlik ettiği ani daralmaya neden olarak fare kuyruğu görünümü kazanırlar (26).

KLİNİK

Semptomlar ve Fizik Muayene

Kolestazlı hastalar genellikle sarılık ile başvursalar da bu semptom aslında buzdağının sadece görünen kısmıdır (2). Biliyer obstrüksiyonlu hastalarda sarılığın yanında anormal karaciğer fonksiyonları, akolik gaita, koyu renkli idrar, kaşıntı, sağ üst kadranda ağrı, ateş, bulantı, kusma, steatore, ksantom ve hepatik osteodistrofi gibi pek çok klinik durum karşımıza çıkabilmektedir (1).

Kolestazlı hastalarda kaşıntı ana bulgulardandır; sarılıklı hastaların %20 – 50 sinde, PBK'lı hastaların ise çoğunda bulunmaktadır. Kolestazda kaşıntının patogenezi bilinmemektedir; ancak safra asidi birikimi, artmış opioiderjik tonus ve lizofosfatidik asit seviyelerinde yükselmeler dahil olmak üzere birkaç hipotez öne sürülmüştür. Tüm vücutta yaygın veya özellikle avuç içlerine ve ayak tabanlarına lokalize olabilir. Kaşıntının yoğunluğu değişkendir ve kendiliğinden artıp

azalabilir. Şiddet alta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti ile ilişkili değildir. Kaşıntı genellikle geceleri daha kötüdür ve psikolojik stresle şiddetlenebilir (27). İntrahepatik gebelik kolestazi olan kadınlarda, kaşıntı sıklıkla gebelik ilerledikçe kötüleşir ve tipik olarak doğumdan sonraki birkaç gün içinde kendiliğinden geçer (28). Bazı hastalarda, karaciğer nakli gerektiren şiddetli, refrakter kaşıntı olabilir.

Biliyer obstrüksiyonun klinik görünümü obstrüksiyonun derecesi, süresi, yerine göre farklılık gösterir. Ağrısız sarılık kliniği genellikle maligniteye bağlı oluşur. Ani başlangıçlı şiddetli karın ağrısı ise genellikle kolelitiazise bağlı tam obstrüksiyon nedeniyle oluşur. 2 - 3 gün süren obstrüksiyon kolanjitte sonuçlanabilir (29). Kolesterol ve fosfolipid retansiyonu hiperlipidemiye yol açar. Kolesterolün karaciğerde sentezinin artması ve plazmada esterifikasyonunun azalması da buna katkıda bulunur. Trigliserid düzeyleri ise büyük ölçüde aynı kalır. İntrahepatik kolestazda hepatit semptomları, aşırı alkol alımı, yakın zamanda kolestatik özellik gösteren ilaçların kullanımı veya kronik hepatosellüler hastalığın belirtileri (spider nevüs, splenomegali, asit, vb.) söz konusudur. Ekstrahepatik kolestazda ise biliyer veya pankreatik ağrı, kramplar veya palpabl safra kesesi gibi bulgular vardır. Hastanın yaşı, beslenme durumu etiyojiji aydınlatmada önemli olabilir. Bulantı ve kilo kaybı genellikle kronik karaciğer hastalıklarında gözlense de malignitelerde de görülebilir. Karın ağrısı akut inflamatuvar hastalık ya da akut biliyer tıkanıklık göstergesidir. Maligniteye bağlı obstrüksiyonlarda genellikle karın ağrısı yoktur. Hepatosplenomegali, spider nevus, jinekomasti ve asit kronik karaciğer hastalığı bulgularıdır. Akut konjesyon ya da inflamasyonda karaciğer büyür ve muayenede hassasiyet mevcuttur. Koledok distalinde obstrüksiyon varlığında safra kesesinde hidrops gelişir, muayenede safra kesesi palpe edilebilir ancak hassasiyet yoktur. Bu bulgu Courvoisier bulgusu olarak isimlendirilir (30,31).

Bu klinik bulgular eşliğinde kolestaz tanısını koyarken öykü ve fizik muayenenin yanında laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi gibi girişimsel işlemlere de gerek duyulabilmektedir.

Laboratuvar

Klinik belirti ve bulgular ışığında kolestaz düşünülen hastaların tanısında laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri önemli

rol oynamaktadır. Kolestaz sonucu oluşan karaciğer hasarında aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total/direkt bilirubin, alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) değerlerinde yükselme görülebilir. Hastalar, rutin testler sırasında tesadüfen saptanan ALP ve/veya GGT yüksekliğiyle de başvurabilirler. ALT ve AST normalin 2 - 3 katı; ALP normalin 10 katı kadar artabilir. ALP ve GGT yüksekliği erken kolestazın sıklıkla ilk bulgusudur. Uzun süreli ekstrahepatik kolestazda ALP nadiren normal saptanır. GGT de paralel bir şekilde normalin 2-4 katı artabilir. Safra yolları tıkanıklıklarında, ALP ve bilirubin artışına GGT ve 5' nükleotidaz artışı da eşlik edebilir (32-35).

Kolestazla seyreden birçok durumda GGT düzeyi artarken progresif familial intrahepatik kolestazın bir türünde (Byler hastalığı) ve benign rekürren intrahepatik kolestazda serum GGT düzeyleri normaldir. Bununla beraber Byler hastalığında karaciğer dokusunda GGT düzeyi artar. Safra ile GGT atılımı safra asidi sekresyonuyla doğru orantılıdır. Yukarıdaki iki durumda serumda GGT artışı olmamasının safra sekresyonundaki primer bir bozukluktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. GGT artışı genellikle ALP yüksekliği ile paralellik gösterir. Bununla beraber, kemik hastalığı ve gebelik durumunda ALP yükselirken GGT normal kalır. Bu durum karaciğer hastalığı tanısı koyarken çok önemlidir.

Serum GGT düzeyi, karaciğer hastalıklarının dışında pankreatit, akut miyokard enfarktüsü, alkol alımı, prostat kanseri, meme kanseri, malign melanom, akciğer kanseri, hipernefroza, aşırı obezite, trisiklik antidepressanlar ve parasetomole bağlı olarak yükselebilir (3,36). İzole GGT yüksekliği olarak adlandırılan bu durumlarda diğer karaciğer enzimleri normaldir.

Serum safra asidi havuzu yaklaşık 3-4 gr'dır ve enterohepatik sirkülasyon ile günde ortalama altı dolaşım gerçekleşir. Safra asitlerinin serum düzeyinin %20'si kolik asit, geri kalanı ise kenodeoksikolik asit ve deoksikolik asittir. Yemek sonrasında vena porta yoluyla karaciğere gelen safra asidi miktarı birkaç kat artar. Safra asidi, safra sekresyon bozukluğu tanısı için salgısı daha fazla olduğu için bilirubinden daha duyarlıdır ancak ALP kadar duyarlı değildir. Siroz, akut ve kronik hepatit gibi birçok karaciğer hastalığı olan hastalarda serum safra asidi düzeyi yüksektir (normal aralık 1.0 ila 6.0 $\mu\text{mol/L}$ 'dir). Kolestazda ise serum total safra asidi düzeyi 100-200 μM 'e kadar çı-

kar. Ancak güvenilir tespit metodolojileri ve standardizasyon eksikliği sebebiyle kullanımı sınırlıdır (1-3).

Bilirubin hepatosite, sodyumdan bağımsız organik asit transport taşıyıcı mekanizma ile bazolateral membrandan alınır, sitozolik Y ve Z proteinlerine bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır ve burada mono ve diglukuronid forma dönüştürülür. Ekskresyon olayı bilirubin klirensinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. Bilirubinün kanaliküler membrana taşınması iki yoldan oluşur. Bunlardan birisi sitozolik proteinler aracılığı ile diğeri ise veziküller aracılığı ile yürütülür. Kanaliküler ekskresyon ise multispesifik, ATP bağımlı organik anyon transport mekanizması ile gerçekleşir (cMOAT/cMRP/ MRP 2). Bu sistem bromosulfoftalein ve glutatyon konjugatları gibi diğerk organik anyonları da taşır ancak safra asitlerinin taşınmasında görev yapmaz (37).

Sarılık tipik olarak, kaşıntı semptomu ve ALP yüksekliğinin başlamasının ardından haftalar, hatta yıllar sonra başlayabilir. Bununla beraber serum total bilirubin düzeyi normal bile olsa, konjuge bilirubin düzeyinde artış (normalde 4'den azdır) tespit edilebilir. Hatta serum konjuge bilirubin düzeyi ve konjuge bilirubin/total bilirubin oranı alkalen fosfataz ve safra asitleri düzeylerinden daha duyarlı olarak kolestazı gösterebilir. Hemolizli hastalarda ise serum konjuge ve konjuge olmayan bilirubin düzeyleri eşit miktarda yükselir ve oranlamada değişiklik olmaz.

Ekstrahepatik obstrüksiyonda serumdaki bilirubinün yaklaşık %80'i glukuronid konjugatı şeklindedir. İntrahepatik kolestazda ise glukuronid konjugatlarının oranı daha az, ortalama %50 düzeyindedir. Normal safranın aksine, intrahepatik kolestazlı hastaların serumundaki konjuge bilirubin monoglukuronid formundadır. Bu da karaciğerde bilirubin birikiminin ardından diglukuronid oluşumunun inhibisyonuna bağlıdır. Serumdaki konjuge bilirubinün çoğu serbesttir ve glomerüllerden süzülerek idrar rengini koyulaştırır.

Serumdaki konjuge bilirubinün bir kısmı kovalent olarak albümine bağlanır. Kolestatik sarılıkta bu oran yaklaşık %20 - 50 düzeyindedir. Konjuge olmayan hiperbilirubinemide ise bu durum gözlenmez. Sarılığın iyileşme döneminde bilirubin-albümin fraksiyonu %90'a kadar çıkabilir. Çünkü bu kompleksin kandan uzaklaşması ekskresyona değil albüminin yarılanma ömrüne (10-13 gün) bağlıdır. Bu da kolestazın iyileşme döneminde konjuge bilirubinün saatler içinde id-

rarda kaybolmasına rağmen serum total bilirubin düzeyinin daha yavaş azalmasını ve sarılığın kaybolmasının günler hatta haftalar almasını açıklar (38).

Konjuge olmayan, monokonjuge ve dikonjuge bilirubinlerin serumda artması hem konjugasyon hem de ekskresyon bozukluğu olduğunu gösterir. Ancak bazı tip intrahepatik kolestaz durumlarında OATP aktivitesi azalsa da bilirubinün hepatositlerce alımı normaldir. Bu da bilirubinün hepatosite alımında OATP dışında başka mekanizmaların da olabileceğine işaret etmektedir. Sitozolik bağlanma proteinlerinde azalma hepatik klirensi azaltabilir. Bununla beraber bilirubin ekskresyonu, temel olarak kanaliküler membranda cMOAT/ cMRP/cMRP2 taşıyıcılarının fonksiyonlarında azalma sonucunda bozulur. Parasellüler yollardaki permeabilite artışına bağlı oluşan regürjitasyon da bu olayda rol oynayabilir.

Radyografik kontrast ajanlar, diğerk organik anyonlar gibi bilirubin ile aynı kanaliküler ekskresyon mekanizmalarını (oatp/ cMOAT) kullandıklarından kolestazda atılımları azalır ve sonuçta kolanjiografide intrahepatik safra yolları gözlenemez (39).

Total bilirubin düzeyi 2 mg/dl'yi aştığında klinik olarak sarılık saptanır ve bilirubin düzeyi 2-6 mg/dl'den yüksek değerlere ulaştığında sekonder biliyer siroz gelişmeye başlar. Total bilirubinün %60'tan fazlasını direkt bilirubin oluşturur. Malign tıkanıklıklarda bilirubin devamlı olarak yükselir. Buna bağlı olarak idrarda bilirubin saptanır. İdrarda ürobilinojen yokluğu ve akolik gaita komplet kolestaza işaret eder (3). Karaciğerk sentez fonksiyonları etkilendiğinde ise serum albümini düşer ve protrombin zamanı uzar. Kolestazda, kan biyokimyasında elektrolitler ve tam kan sayımı -kolanjit dışında- normal aralıklarda saptanır. Viral hepatite bağlı kolestaz olabileceği düşünülen hastalarda viral seroloji tetkikleri istenmelidir. Çeşitli antikörlerde kolestaz tanısında yararlıdır. Antimitokondriyal antikörlerin, antinükleer antikolar ve antidüz kas antikörleri varlığı özellikle PBK'yi destekler (40).

Gen Analizi

Belirli genlerdeki mutasyonlar, kalıtsal kolestatik karaciğerk hastalıklarına neden olabilir. Hastalardaki tek gen mutasyonları karaciğerk hastalıklarının sadece küçük bir kısmını oluşturur çünkü çoğu kalıtsal karaciğerk hastalığı, birden fazla genin mutasyonları veya gen mutasyonları ile çevresel faktörlerin bir kombinasyonu tarafından tetiklenir (Tablo 3) (13).

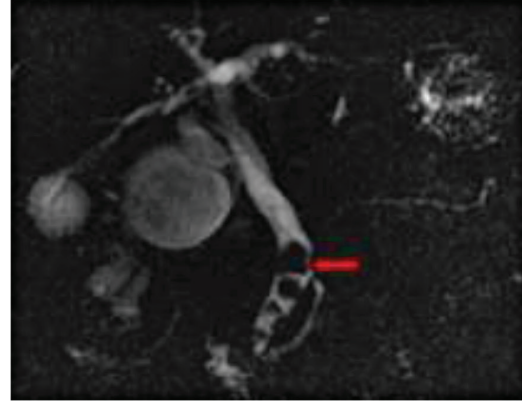
Tablo 3. Kalıtsal karaciğer hastalıklarında etkilenen genler

| Hastalık | Etkilenen Gen(Ler) | Hastalık | Etkilenen Gen(Ler) |
|--|--------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Alagille sendromu | JAG1, NOTCH2 | BRIC | ABCB11, ATP8B1, SLC51A |
| I-Antitripsin eksikliği | SERPINA1 | Serebrotendinöz ksantomatozis | CYP27A1 |
| α -Metilasil-CoA rasemaz eksikliği | AMACR | Kolesteril ester depo hastalığı | LIPA |
| Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı | PKHD1B | Sitosterolemi | ABCG5, ABCG8 |
| Biliyer asit konjugasyon bozukluğu | SLC27A5B | Dubin-Johnson sendromu | ABCC2 |
| Biliyer asit yeniden emilim bozukluğu | SLC10A1, SLC10A2B | Lucey-Driscoll sendromu | UGT1A1 |
| Biliyer asit reseptör kusuru | GPBAR1B | Crigler-Najjar sendromu | UGT1A1 |
| Biliyer asit sentez bozuklukları | CYP7A1 | PFIC | ABCB11, ABCB4, SLC51A, ATP8B1, NR1H4, |
| Biliyer atrezi | SLC51B | Smith-Lemli-Opitz sendromu | DHCR7 |

BRIC: Benign rekürren intrahepatik kolestaz; PFIC: Progresif familial intrahepatik kolestaz.

Görüntüleme

Klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları eşliğinde kolestaz saptanan hastalarda yapılacak ilk görüntüleme abdominal ultrasonografidir (USG). USG'de safra yollarında genişleme izlenmediğinde intrahepatik etioloji ön planda düşünülebilir ancak akut olaylarda (< 7 gün) ve karaciğer fibrozunda intrahepatik safra yollarında genişleme görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır. USG maliyet etkin, non-invaziv, hasta başı uygulanabilen bir yöntem olsa da hasta uyumu gerekliliği ve klinisyen bağımlı olması dezavantajlarıdır. Ayrıca safra kanalındaki taşların, koledok distali ve pankreasın görüntülenmesinde genellikle yetersizdir. USG ile yeterli tanısal bilgi alınamadığında kesitsel görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Özellikle safra yollarını değerlendirirken manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) kullanımı oldukça değerlidir. Buna ek olarak radyasyon içermemesi, invaziv olmaması MRCP'nin diğer avantajlarıdır (41). Endoskopik ultrasonografi (EUS) koledokolitiyazis veya ekstrahepatik obstrüksiyonların tanısında MRCP'ye eşdeğerdedir. EUS ile periampuller alan diğer yöntemlere göre daha iyi değerlendirilebilmektedir ve işlem sırasında biyopsi alınabilmesi diğer bir avantajdır (42). Komplikasyonları nedeniyle terapötik girişim planlanmıyorsa endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ilk sırada düşünülmemelidir. Malign kolestaz sebeplerini araştırırken ise dinamik manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) oldukça yararlıdır (43). Safra yolları çapı, seyri, duvar kalınlığı ve tıkaçıcı bir lezyon olup olmadığı her görüntüleme yönteminde tekrar tekrar değerlendirilmelidir. Ayrıca, kontrastlı incelemelerde safra yolu duvarlarında boyanma olup olmadığına da dikkat edilmelidir. Radyolojik görüntü-



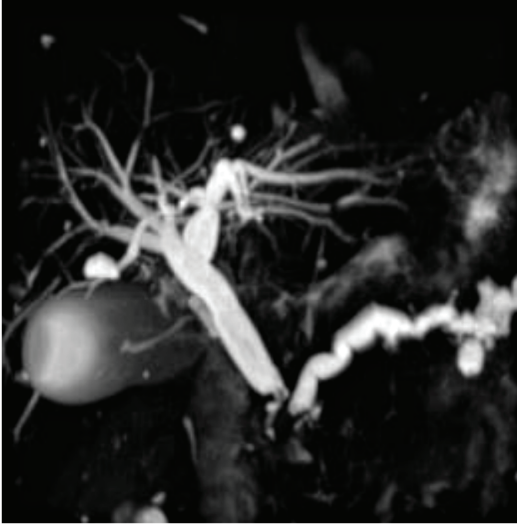
Resim 1. MRCP incelemesinde safra kesesi lümeninde izlenen multipl hipointens taş.

leme yöntemleri aynı zamanda, karaciğer ve diğer komşu organ ve yapıların da değerlendirilmesine olanak sağlayarak ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin birbirlerine üstünlükleri, zayıflıkları ve dolayısıyla tanıya farklı katkıları olduğu açıktır. Gereksiz tetkiklerden kaçınmak için amaca en uygun yöntem ya da yöntemler belirlenmeli ve radyolojik bulgular bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

Hastanın Değerlendirilmesi

Tüm hastalıklarda olduğu gibi kolestazlı hastalara yaklaşımda da dikkatli bir anamnez ve fizik muayene tanıda önemli ipuçları verir. Alishanlıkların ve özellikle son 6 hafta içinde kullanılmış olan tüm ilaç ve bitkisel ürünlerin sorgulanması gerekmektedir. Geçirilmiş safra yolu ameliyatı obstrüktif etioloji olasılığını artırırken, ailede kronik kolestatik karaciğer hastalığı varlığı herediter hastalıkları akla getirmelidir. İlişkili semptomlar genellikle ayırıcı tanıyı daraltmaya yardımcı olur (3). Örnek olarak:

| | | |
|--|---|--|
| Ateş öyküsü + üşüme, titreme + sağ üst kadranda ağrısı | → | Akut kolanjit |
| Anoreksi, halsizlik, miyalji | → | Viral hepatit |
| Sağ üst kadranda ağrısı | → | Ekstrahepatik biliyer tıkanıklık |
| Akolik gaita | → | i) Viral hepatitin akut kolestatik fazında, ii) Pankreas başı veya ampulla kanseri kaynaklı, tama yakın safra kanalı tıkanıklığında görülür. |



Resim 2. MRCP incelemesinde pankreas adenokarsinomuna bağlı pankreatik kanal ve koledokta genişleme.

TANI

Günümüzde kolestaz tanısı için fikir birliği oluşturulmuş tanı kriterleri veya bir belirteç bulunmamaktadır. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) 2009'da yayınladığı kolestatik karaciğer hastalıkları rehberinde kolestatik karaciğer hastalığı için normalin üst sınırı (NÜS) eşik değerlerini kullanmayı önermiştir. $ALP > 1.5 \times NÜS$ ve $GGT > 3 \times NÜS$ patolojik olarak tanımlanmıştır. 2015 yılında Çin Hepatoloji Derneği de aynı öneriyi desteklemiştir. Ancak progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC) ve benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz (BRIC) gibi bazı spesifik genetik kolestatik karaciğer hastalıklarında GGT'nin yükselmediğine dikkat çekmiştir. EASL'in 2021 yılında yayınladığı son kılavuzda ALP'nin $1.5 \times NÜS$ ve $GGT > 3 \times NÜS$ aştığı durumlarda yine aynı şekilde kolestaz tanısını önermektedir. Ancak son gelişmeler göz önüne alındığında güncel kılavuz özellikle bazı genetik kolestatik karaciğer hastalıklarının artmış konjuge bilirubin veya

safta asidi, normal veya normale yakın GGT ile seyredeceğine dikkat çekmektedir. GGT özellikle PFIC tip 3, Alagille sendromu, sitrin eksikliği, safra kanalı displazisi (Caroli hastalığı, konjenital ve kistik fibrozis) ve Niemann-pick hastalığında (C1/C2 tipi) yükselebilir (1,3).

AYIRICI TANI

Karaciğer enzimleri arasında kolestaz tanısı için en sensitif enzim GGT olup spesivitesi düşüktür (1). Eğer ALP ve GGT beraber yükselmiş ve diğer karaciğer hasarı yapan etiyolojiler dışlanmışsa (alkolizm, enfeksiyon, vb.) bu hepatosit ve kolanjiyosit hasarına işaret eder. GGT yükselip ALP yükselmediyse safra kanalikül ve kolanjiyosit hasarı düşünülür. Ancak bazı herediter kolestatik karaciğer hastalıklarında GGT'nin normal veya düşük saptanabileceği unutulmamalıdır. Yalnızca ALP yüksekliği mevcut ise genellikle karaciğer hastalıklarından uzaklaşılabilir. ALP yüksekliği; gebelik, büyüme çağı, çeşitli kemik hastalıkları ve bazı tümörlerde de görülebilir.

Hepatosellüler hasar varlığında bilirubin sentez, konjugasyon ve ekskresyonunda bozulmaya bağlı olarak bilirubin yüksekliği görülebilir. Genellikle direkt bilirubin yüksekliği indirekt bilirubin yüksekliğine göre daha belirgindir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik olmadan izole bilirubin yüksekliği Gilbert sendromu gibi herediter hastalıkları veya hemolizi düşündürmelidir (44).

KOMPLİKASYONLAR

Kolestaz, hastalarda morbidite ve mortalite riskini artıran bir durumdur. Bu hastalarda sepsis, pulmoner disfonksiyon ve renal yetmezlik gibi majör komplikasyonlar sık görülür (45). Bu nedenle hastaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, cerrahi veya medikal olarak uygun tedavilerinin yapılması gereklidir. Tıkanma sarılığında malignite tanısı erken konulması

önemlidir. Bu hastalarda cerrahi girişimin zamanlaması iyi yapılırsa, patoloji ilerlemeden yapılacak erken bir müdahale sayesinde hastanın yaşam süresi ve kalitesi artırılabilir. Kolestaz; kolanjit, sepsis, koagülopati, böbrek yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir (46). Tıkanma sarılığına bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği etiyojisinde sepsis, akut renal iskemi, renal mikrosirkülasyonda prostaglandinlere bağlı olarak gelişen değişiklikler, miyokardiyal depresyon ve intravasküler sıvı hacminin azalması rol oynamaktadır. Kolestazın en sık komplikasyonu ise kolanjittir. Safra asitleri bakteri hücre duvarına deterjan etkisi gösterir, ayrıca endotoksinleri inaktive eder. Böylece bağırsaktaki bakteri kolonizasyonunu azaltır. Biliyer obstrüksiyon varlığında bakteriyel kolonizasyon sonucu sekonder infektif kolanjit ve bağırsakta bakteri translokasyonu sonucu septik şok gelişebilir (47). Safra yolunun daralmaları ve tıkanmaları, karaciğerin bakteriyel enfeksiyonlarına neden olabileceği gibi, safra akımının uzun süre engellendiği durumlarda siroz da meydana gelebilir. Tam biliyer obstrüksiyon hepatosellüler nekroz ve apoptozis, safra kanal epitel hücre proliferasyonu, stellat hücre aktivasyonu ve sonuçta karaciğer fibrozisine götüren kolestatik karaciğer hasarına neden olur (48). Biliyer sirozun sekonder formu uzun sürmüş ekstrahepatik kolestaz sonucu meydana gelir. Bu nedenlerin arasında safra taşları, benign-malign striktürler ve sklerozan kolanjit sayılabilir. Siroz gelişimi tıkanmanın derecesine göre 4 ay ile 1 yıl arasında oluşur (37). Karaciğer ve biliyer sistem hastalıklarında hepatositlerin apoptozisi görülür. Safranin; safra taşı ya da tümörü gibi bir sebeple akımının bozulması sonucu oluşan kolestazda karaciğer hasarı oluşur. Safra üretimi ve sekresyonu karaciğerin fizyolojik fonksiyonlarından biridir. Kolestazda safra komponentlerinin organizmada artışı ile safra stazı, inflamasyon ve hepatosit ölümü eşlik eder. Ardından bağ dokusunun yerleşmesi, fibrozis ve en sonunda biliyer siroz gelişir. Kolestazda karaciğer hasarına safra komponentlerinin toksik etkilerinin ve dilate safra kanallarında oluşan mekanik basıncın sebep olduğuna inanılmaktadır (46). Kolestazlı hastalara yaklaşım algoritması Şekil 2'de verilmiştir.

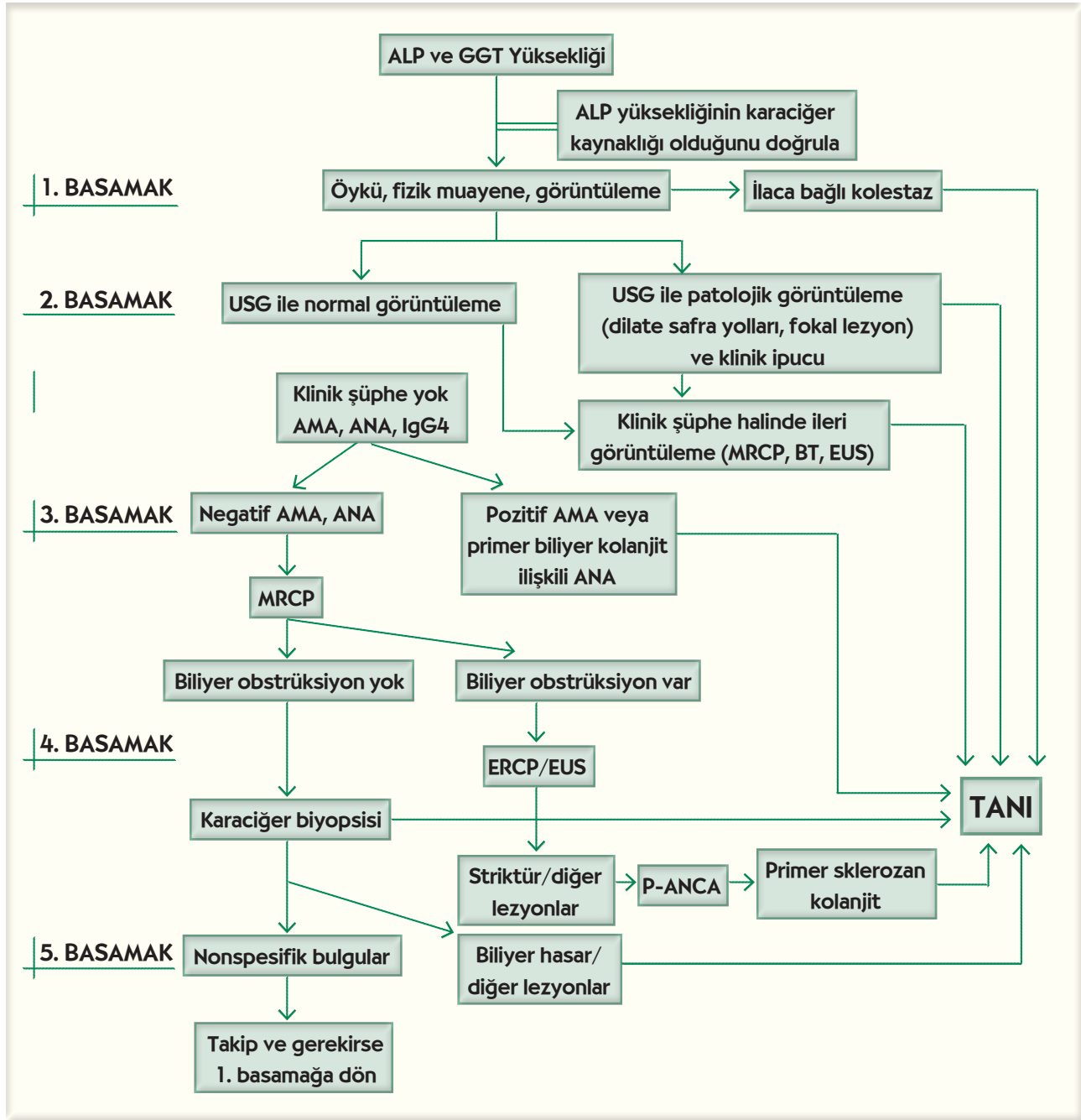
TEDAVİ

Kolestaza neden olan patoloji aydınlatıldıktan sonra etiyolojiye yönelik ve semptomatik tedavi planlanması esastır. Ekstrahepatik kolestazda tıkanıklık küratif olarak veya bu mümkün

değilse palyatif işlemlerle çözülmeli ve safra akışı sağlanmalıdır. Bunun için endoskopik, radyolojik ya da cerrahi işlemler kullanılabilir. Endoskopik ve radyolojik işlemler benign durumlarda çözüm sağlayabilse de malign hastalıklarda ancak palyatif amaçlı uygulanabilir. Bu işlemlerle; drenaj, stentleme ya da dilatasyon gerçekleştirilebilir. Radikal cerrahi; koledok eksizyonu ya da radikal pankreatikoduodenektomidir. Palyatif olarak stentleme ya da by-pass uygulanabilir. Koledokta büyük taşların varlığında koledok eksplorasyonu ve taşın çıkartılması planlanabilir (49).

Ursodeoksikolik asit (UDKA) normalde, insanlarda safrada oldukça düşük miktarda bulunur. Oral alımı takiben %40-50'si jejunumdan pasif diffüzyonla emilir. Karaciğerde az miktarı taurine, çoğunluğu glisine konjuge olur. Organizmada taurin depoları sınırlıdır. Oluşan konjugatlar safraya atılır. Kronik oral alımla safranin %30-50'sini oluştururlar. UDKA'nın safra salgısını diğerlerine göre daha fazla artırması ve hepatositlere hidrofilik özelliği sayesinde diğer safra asitlerine göre daha az toksik olması tedavide kullanılabilmesini sağlamıştır. UDKA veya onun taurin konjugatı; hidrofobik özellikleri dolayısıyla ile toksisitesi daha yüksek olan kenodeoksikolik asit, kolik asit ve litokolik asitin in vivo infüzyonu ile oluşan kolestazi, biliyer protein atılımı ve morfolojik hasarı engellemektedir. Bunu membran stabilizasyonu sağlayarak, hepatositte CYP3A4 indüksiyonu yapıp toksik safra asitlerinin detoksifikasyon hızını artırarak sağlar. Ayrıca antiapoptotik bir protein olan B-cell lymphoma-2 protein (bcl-2) ekspresyonunu ve DNA fragmantasyonunu artırarak, p53 kompleksinin bir onkoprotein olan MDM-2 basamağında etki ederek hücreleri apoptozisten korur. Ekstrahepatik obstrüksiyon ile oluşan hasar da taurin ile konjuge UDKA tarafından düzeltilir. Diğer safra asitlerinden daha fazla oranda kolehepatik etki gösterir. Kolehepatik bir şant yolağı aracılığı ile biliyer bikarbonat sekresyonunu artırır. UDKA'nın kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında semptomları mı iyileştirdiği yoksa progresyonunu mu geriletmediği açık değildir (50,51).

UDKA karaciğer enzimlerinde (AST, ALT, ALP, GGT) ve bilirubin değerlerinde düşme sağlar. PBK'li hastalarda UDKA IgM, antimitokondriyal antikor (AMA) ve piruvat dehidrogenaza karşı antikörlerin düzeyini azaltmaktadır. PBK ve PSK'li hastalarda hepatositlerde Class I HLA ekspresyonunu inhibe eder. UDKA ayrıca periferik mononükleer hücre proliferasyonunu ve immünglobulin üretimini uyarır. PBK ve PSK'de UDKA 13-



Şekil 2. Kolestazlı hastaya yaklaşım algoritması.

ALP: Alkalin fosfataz; GGT: Gama-glutamil transferaz; USG: Ultrasonografi; AMA: Anti-mitokondrial antikor; ANA: Anti-nükleer antikor; IgG4: İmmünglobulin G4; MRCP: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi; BT: Bilgisayarlı tomografi; EUS: Endoskopik ultrasonografi; ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi; P-ANCA: Perinükleer tip anti-nötrofilik sitoplazmik antikor.

15 mg/kg/gün kullanılabilir. Bu ajan en fazla PBK'de ayrıntılı incelenmiştir. PBK'de özellikle kaşıntı ve halsizliği geriletmekte ve histolojik iyileşme sağlamaktadır. Yaşam süresine olan etkinliği ise orta derecededir. Transplantasyon zamanını ise geciktirmektedir. PSK'de serum enzimlerini ve histolojisi

düzeltilmesine rağmen transplant ihtiyacına ve yaşam süresine etkisizdir. Kistik fibroziste, daha yüksek dozlarda, benzer etkinliğine sahiptir ancak yaşam süresine olan etkinliği bilinmemektedir. Gebelikte görülen intrahepatik kolestazda etkili bulunmuştur. Diğer kolestatik durumlara ilişkin bilgiler net

değildir, genellikle serum enzimlerini düzeltmekte, semptomlara ise değişen oranlarda etki etmektedir (3).

Alkol veya ilaç ilişkili kolestatik karaciğer hastalıklarında sebep olan ajan mutlaka kesilmelidir. Hepatit B ve C tanısı alan hastalar antiviral tedavi açısından değerlendirilmeli, otoimmün hepatit tanısı alan hastalarda glukokortikoid ve/veya immünespresif tedavi düşünülmeli, non alkolik yağlı karaciğer hastalıklarında da yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Kolestatik neden olduğu karaciğer hasarını ve semptomları gidermek için UDKA, S-adenozil-L-methionine (SAME), kolestiramin, obetikalik asit ve fibratlar kullanılabilir (1,52).

Kolestaz etiyojisi aydınlatıldığında etiyojiiye yönelik uygun tedavi başlanmalıdır. Ancak kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında bazen başlanmış olan etiyojiiye uygun tedaviye rağmen en sık semptom olan kaşıntı şikayeti devam etmekte ve dayanılmaz düzeye ulaşabilmektedir. Kolestatik nedeniyle uygun tedavi almakta olan hastalarda kaşıntı devam ettiğinde ilk basamak tedavi kolestiraminidir. Kolestiramin 2 x 4 g/gün dozunda başlanır ve 16 g/güne kadar doz artırılabilir. Kolestiramin aç olarak alınmalı ve diğer ilaçların emilimini değiştirebileceğinden aralarında en az 4 saat fark bulunmalıdır (52). Kolestiramin ile yeterli cevap alınmayan veya tolere edemeyen hastalara rifampisin 300 mg/gün dozunda başlanabilir. Hepatotoksisite riski nedeniyle yakın takip ile doz maksimum 600 mg/güne kadar artırılabilir (53). Fayda sağlanamaması ve kaşıntının devam etmesi durumunda nalokson, naltrekson, sertralin tedavileri sırasıyla düşünülebilir. İntravenöz nalokson 0.4 mg bolus ve ardından 24 saat boyunca dakikada 0.2 mcg/kg olarak verilir. Yoksunluk sendromu olasılığı, dikkatli bir şekilde başlanacak intravenöz infüzyon (örneğin, nalokson, kg/dakika başına 0.002 mikrogram başlanarak, te-

rapötik doza ulaşana kadar kademeli olarak artırılır) ardından oral tedavi ile azaltılabilir. Naltrekson ise oral kullanılır; günde 12.5 ila 50 mg doz ile başlanır ve devam tedavisi için dozaj günde 25 mg ile 250 mg arasında değişmektedir. Sertralin günde 75 ila 100 mg arasında oral kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada dozu kiloya göre ayarlamının, standart günlük 100 mg doz kullanmaktan daha doğru olmadığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmada sertralin dozu kademeli olarak terapötik doza yükseltilmiş, böylelikle gastrointestinal yan etkiler en aza indirilmiştir (54-60). Medikal tedaviye yanıtız kaşıntı şikayeti devam eden hastalarda plazmaferez ve albümin ile diyaliz uygulanabilir (61). Son olarak tüm medikal tedavilere rağmen devam eden ölüm riski ve son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru 15 veya daha fazla olan hastaların karaciğer transplantasyonu için endikasyon oluşturduğu unutulmamalıdır (1).

SONUÇ

Kolestazın çoğu ciddi olan birçok nedeni olduğundan, bu klinik tablo; en iyi şekilde görüntüleme yöntemleri ile klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir. Kolestatik tedavisi büyük ölçüde altta yatan etiyojiiye ve kolestatik tipine bağlıdır. Son yıllarda kolestatik karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen birçok sorun ve zorluk devam etmektedir. Kolestatik karaciğer hastalıklarının epidemiyolojisi, özellikle moleküler düzeyde hastalıkların mekanizmaları, kalıtsal risk faktörleri, tanısal belirteçleri ve tanısal kriterlerinin doğrulanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Lu L; Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). J Clin Transl Hepatol. 2022;10(4):757-769.
2. Heathcote EJ. Diagnosis and Management of Cholestatic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(7):776-82.
3. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237-67.
4. Bortolini M, Almasio P, Bray G, et al. Multicentre survey of the prevalence of intrahepatic cholestasis in 2520 consecutive patients with newly diagnosed chronic liver disease. Drug Invest 1992;4(Suppl 4):83-9.
5. Xie W, Cao Y, Xu M, et al. Prognostic Significance of Elevated Cholestatic Enzymes for Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma in Hospital Discharged Chronic Viral Hepatitis Patients. Sci Rep 2017;7(1):10289.
6. Cao X, Gao Y, Zhang W, et al. Based on the prevalence of cholestasis in hospitalized patients with chronic liver disease in Shanghai. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2015;23(8):569-73.
7. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Health Sciences 2002;871-7.
8. Johnson LR. Gastrointestinal Physiology: Mosby Physiology Series. 9th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Health Sciences 2018;90-101.

9. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024.
10. Žulpo M, Balbus J, Kuroпка P, Kubica K. A model of gallbladder motility. *Comput Biol Med*. 2018;93:139-148
11. Üçok K, Mollaoglu H, Genç A, et al. Biliary System Physiology. *Journal of Surgical Arts* 2010;3.1:1-8.
12. Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:751-90.
13. Tözün N, Şimşek H, Özkan H. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. 1.baskı. Yenişehir, Ankara: MN Medikal & Nobel 2007;531-59
14. Brandoni A, Torres AM. Expression and function of renal organic anion transporters in cholestasis. In: Tripodi V, Lucagioli S, et al. (Edts.) Cholestasis. Rijeka: InTech 2012;33-50.
15. Wang R, Salem M, Yousef IM, et al. Targeted inactivation of sister of P-glycoprotein gene (spgp) in mice results in nonprogressive but persistent intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(4):2011-6.
16. Stanca C, Jung D, Meier PJ, Kullak-Ublick GA. Hepatocellular transport proteins and their role in liver disease. *World J Gastroenterol* 2001;7.2:157-69.
17. Burt A, Portmann B, Ferrell L. MacSween's pathology of the liver. 6th ed. London, England: Churchill Livingstone Elsevier; 2012;503-62.
18. Lefkowitz JH. Scheuer's liver biopsy interpretation. 9th ed. New York, USA: Elsevier; 2016;53.
19. Geller S, Petovic LM. Biopsy interpretation of the liver. 2nd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2009;404-16.
20. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 11th ed. Oxford, England: Blackwell Publishing 2002;219-40.
21. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol* 2009;51(3):565-80.
22. Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists. *Mayo Clin Proc* 2020;95(10):2263-79.
23. Vitale G, Mattiaccio A, Conti A, et al. Molecular and Clinical Links between Drug-Induced Cholestasis and Familial Intrahepatic Cholestasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5823.
24. Materne R, Van Beers B, Gigot J, et al. Extrahepatic biliary obstruction: Magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32(1):3-9.
25. Köker G, Uyar S, Özçelik G, et al. Geriatrik popülasyonda kolestatik karaciğer hastalıklarında etiyoloji ve tanısal yaklaşım: 185 vakalık tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2021;20(2):94-103.
26. Soto JA, Alvarez O, Lopera JE, et al. Biliary obstruction: Findings at MR cholangiography and Cross-sectional MR imaging. *Radiographics* 2000;20:353-66.
27. Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RP. Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20(1):26-36.
28. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-66.
29. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):41-54.
30. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(10):574-85.
31. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology* 2003;37:393-400.
32. Solter PF. Clinical pathology approaches to hepatic injury. *Toxicol Pathol*. 2005;33.1:9-16.
33. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, et al. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis*. 2019;51(7):922-33.
34. Pieters A, Gijbels E, Cogliati B, et al. Biomarkers of cholestasis. *Biomark Med* 2021;15(6):437-54.
35. Kuntz K, Kuntz HD. *Hepatology: Principles and Practice*. 2nd ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006;227-42.
36. Van Ooteghem NA, Klomp IW, Van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol* 2002;36(3):439-43.
37. Koopen NR, Müller M, Vonk RJ, et al. Molecular mechanisms of cholestasis: causes and consequences of impaired bile formation. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1408(1):1-17.
39. Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2000;4(2):357-85.
40. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfeld GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2020;396(10266):1915-26.
41. Ipek S, Alper E, Cekic C, et al. Evaluation of the effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with perihilar cholangiocarcinoma and its effect on development of cholangitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:508286.
42. Holm AN, Gerke H. What should be done with a dilated bile duct? *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(2):150-6.
43. Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002;55(7):870-6.
44. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018;67:6-19.
45. Friedman IS, Chopra S, Travis AC. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. *Up to Date* 2014;4.
46. Reichert MC, Hall RA, Krawczyk M, Lammert F. Genetic determinants of cholangiopathies: Molecular and systems genetics. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(4 Pt B):1484-90.
47. Akhan O. Biliyer sepsiste girişimsel radyolojinin rolü. *ANKEM Derg* 2005;19:48-9.
48. Scott-Conner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res* 1994;57(2):316-36.
49. De Vries E, Beuers U. Management of cholestatic disease in 2017. *Liver Int* 2017;37:123-9.
50. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011;121(12):523-44.
51. Sözen M, Türkay C. Ursodeoksikolik Asit İçin Tıbbi Endikasyonlar ve Etki Mekanizmaları. *Güncel Gastroenteroloji* 2011;15(4):245-53.
52. Vlahović V, Virović Jukić L, Stojsavljević Šapeski S, et al. Cholestatic Liver Diseases. *Medicus*. 2020 Jan 15;29(1 Hepatologija danas):53-61.

53. Appanna G, Kallis Y. An update on the management of cholestatic liver diseases. *Clin Med (Lond)* 2020;20(5):513-6.
54. Webb GJ, Rahman SR, Levy C, Hirschfield GM. Low risk of hepatotoxicity from rifampicin when used for cholestatic pruritus: a cross-disease cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(8):1213-9.
55. Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2736-41.
56. Terg R, Coronel E, Sordá J, et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2002;37(6):717-22.
57. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(3):161-7.
58. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1528-36.
59. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM*. 2002;95(8):547-52.
60. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007;45(3):666-74.
61. Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(5):505-7.