

Bölüm 14

SİROZA BAĞLI SARILIK

Kazım KIRATLI¹

GİRİŞ

Karaciğer; 500'den fazla biyolojik fonksiyonun kontrol edilmesi, ilaç metabolizmasındaki etkisi, bilirubin ve safrada yer alan enzimlerin ekspresyonu nedeni ile vücut detoksifikasyonunun ana bölgesidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve patolojileri sıklıkla sarılık ile sonuçlanan bilirubin metabolizmasının değişmesine neden olur. Bu sebepten dolayı; bilirubin, Hipokrat tarafından da tarif edildiği gibi, karaciğer fonksiyonunun iyi bir göstergesidir (1).

Sarılık (hiperbilirubinemi), plazma bilirubininin yükselmesi nedeniyle cilt, sklera ve müköz membranların sararmasını ifade eder. Çeşitli nedenlerden (bilirubin aşırı üretimi, bozulmuş bilirubin konjugasyonu, biliyer tıkanma ve hepatik inflamasyon gibi) kaynaklanan kalıtsal veya edinilmiş karaciğer hastalıklarının yaygın bir belirtisidir (2-5).

Sarılığın altında yatan biyokimyasal bozukluk, direk veya indirekt hiperbilirubinemi olarak tanımlanır. Bu iki kategori sarılığa neden olan farklı mekanizmaları temsil edebilir. İndirekt hiperbilirubinemi tipik olarak artmış kırmızı kan hücresi yıkımı, artan bilirubin yükü veya hepatosellüler alım ve bilirubin konjugasyonundaki bozukluklardan kaynaklanır. Direk hiperbilirubinemi ise; total bilirubin'in %15-20'den fazlası veya 1,0 mg/dL'nin üzerinde bir direk bilirubin seviyesi olarak tanımlanır ve kolestaz olarak da bilinir (6).

Fizyolojik total serum bilirubin seviyesi, 0,2-1 mg/dL (3,4-17,1µmol/L) aralığında değişmektedir. Konjuge olmayan (indirekt) bilirubin, baskın bir fraksiyon oluşturur. Konjuge bilirubin (direk) ise ihmal edilebilir bir kısımdır. Sarılık; serum bilirubin seviyesinin 2,5 mg/dL (43 µmol/L) üzerine çıkması olarak da tanımlanır (1).

¹ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drkazimkiratli@gmail.com

(65). ALBI derecesinin, HBV ile ilişkili sirozlu (kompanse edilmiş ve dekompanse edilmiş) hastalar için uzun vadeli prognozu öngörmede etkili ve hatta CTP ve MELD skorlarından daha doğru sonuçlar verdiği saptanmıştır (66). Son zamanlarda yayınlanan bir çalışma, DAA tedavisi alan, dekompanse sirozlu HCV'li hastalarda tedavi sonrası prognozu göstermede ve karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede ALBI'nin iyi bir skorlama modeli olduğunu göstermiştir (67). Böylece, bu prognostik skorun yararı, altta yatan karaciğer hastalığının etyolojisine bakılmaksızın dekompanse sirozlu hastalarda genelleştirilebilir. Öte yandan, kronik karaciğer hastalığı ve HCC hastalarında PALBI derecesi doğrulanmış ve son zamanlarda siroz ile ilişkili komplikasyonları olan hastalarda mortalite göstergesi olarak kullanılmıştır (64,68).

Albumin, karaciğer tarafından ve antioksidan, immünomodülatör ve detoksifikasyon fonksiyonlarına sahip çok işlevli bir protein olarak üretilir (69). Azalan albumin seviyeleri, genellikle karaciğer sirozlu hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kötü prognoz anlamına gelir (70). Ayrıca, total bilirubin de önemli bir karaciğer fonksiyon indeksidir. ALBI skorunun birçok avantajı vardır. ALBI basit bir skordur ve kronik karaciğer hastalığının farklı evrelerine uygulanabilir. ALBI skoru, diğer prognostik skorlarla karşılaştırıldığında sadece iki ortak parametreyi içerir. Albumin ve total bilirubin klinik pratikte kolayca elde edilir ve hesaplama formülü nispeten basittir. CTP skoru ile karşılaştırıldığında, ALBI skoru asit ve HE derecesinin belirlenmesinde subjektif yanlılıktan kaçınır. Ayrıca albumin, total bilirubin ve Ptz içeren CTP skor değişkenleri ampirik olarak seçilmiştir ve cut-off değerleri isteğe bağlı olarak tanımlanmıştır. MELD ve MELD-Na skorları objektif laboratuvar değerlerine dayanmaktadır ancak özel olarak sadece son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar için tasarlanmıştır ve hesaplama formülü karmaşıktır (71).

Sonuç olarak; sarılık, oldukça değişken etyolojilerin ortak bir semptomu olmasına rağmen, tedavi sadece sarılık iyileşmesine yönelik (serum bilirubin seviyesini düşürmek) değil, özellikle sirozda daha ziyade altta yatan nedene yönelik olmalıdır. Ek tedavi hedefleri beslenme durumunu, kaşıntıyı ve yaşam kalitesini iyileştirmek, sirozla ilişkili komplikasyonları önlemek veya tedavi etmektir (6).

KAYNAKLAR

1. Gazzin S, Masutti F, Vitek L, et al. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. *Liver Int*, 2017;37(8):1094-1102. doi: 10.1111/liv.13351. Epub 2017 Jan 11.
2. Friedman, LS. (2017). Chapter 16: Liver, biliary tract&pancreas disorders. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW (Eds.), *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 56th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education.
3. Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM, et al. Clinical presentation of (subclinical) jaundice-the Euri-

- cterus project in the Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepatogastroenterology*, 1996;43:1190-1195.
4. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med*, 1997;336: 1889-1894.
 5. Novo C, Welsh F. Jaundice. *Surgery*.2017(Oxford);35(12),675-681. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.09.012>.
 6. Chen HL, Wu SH, Hsu SH, et al. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *Journal of Biomedical Science*, 2018;25(1):75.
 7. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol*, 2008;14:5641-5649.
 8. Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, et al. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*, 2018;67:1609-1619.
 9. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol*, 2013;19:6398-6407.
 10. Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, et al. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009;106:5171-5176.
 11. Herrine SK. (2018). *Jaundice*. Merck manual. Professional version. Available at: <http://www.merckmanuals.com/professional/hepatic-and-biliarydisorders/approach-to-the-patient-with-liver-disease/jaundice>.
 12. Bjornsson E, Ismael S, Nejdet S, et al. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand J Gastroenterol*, 2003;38:86-94.
 13. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut*, 2001;48:409-413.
 14. Hung LN, Le Huong NT, Thuy An NT. Jaundice in adult inpatients at a tertiary general hospital. *Journal of Biosciences and Medicines*, 2015;03:1-11.
 15. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol*, 2007;102:558-562.
 16. Wolkoff AW. (2015). The hyperbilirubinemias. In: Kasper DL, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education.
 17. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380 (2012), pp. 2095-2128.
 18. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*, 2019;70:151-171. PMID: 30266282 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
 19. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*, 49 (2015), pp. 690-696.
 20. Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res*, 16(2010),193-201.
 21. Chedid MF, Picon RV, Chedid AD. ALBI and PALBI: Novel Scores for Outcome Prediction of Cirrhotic Outpatients Awaiting Liver Transplantation. *Ann Hepatol*, 2018,16;17(6):906-907. doi: 10.5604/01.3001.0012.7190.
 22. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*, 2006;45:529-538.
 23. Schwobe RB, Katz M, Russell T, et al. The many faces of cirrhosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Jun 12. doi: 10.1007/s00261-019-02095-z. [Epub ahead of print].
 24. Kim EH, Bae JS, Hahm KB, et al. Endogenously synthesized n-3polyunsaturated fatty acids in fat-1 mice ameliorate high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Biochem Pharmacol*, 2012;84:1359-1365.
 25. Fernández I, Torres I, Moreira E, et al. Influence of administration of long-chain polyunsaturated fatty acids on process of histological recovery in liver cirrhosis produced by oral intake of thioacetamide. *Dig Dis Sci*, 1996;41:197-207.

26. Valenzuela R, Espinosa A, González-Mañán D, et al. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation significantly reduces liver oxidative stress in high fat induced steatosis. *PLoS One*, 2012;7:e46400.
27. Tapia G, Valenzuela R, Espinosa A, et al. N-3 long-chain PUFA supplementation prevents high fat diet induced mouse liver steatosis and inflammation in relation to PPAR- α upregulation and NF- κ B DNA binding abrogation. *Mol Nutr Food Res*, 2014;58:1333-1341.
28. HJ, Sun HH, Xue LF, et al. Differential hepatic features presenting in Wilson disease-associated cirrhosis and hepatitis B-associated cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2019;25(3):378-387.
29. Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, et al. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem*, 19(2012);4850-4860.
30. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*, 64(2015);830-841.
31. Cinar R, Iyer MR, Liu Z, et al. Hybrid inhibitor of peripheral cannabinoid-1 receptors and inducible nitric oxide synthase mitigates liver fibrosis. *JCI Insight*, 1(2016); p. e87336.
32. Ghiassi-Nejad Z, Friedman SL. Advances in antifibrotic therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2 (2008);803-816.
33. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 381(2013);468.
34. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*, 56(2012);532.
35. D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol*, 2014;60:241-242.
36. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with AD of cirrhosis. *Gastroenterology*, 2013;144:1426-1437.
37. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, et al. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*, 2015;62:S15-S24.
38. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2018;Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10.
39. Alvarez MA, Cirera I, Sola R, et al. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *J Clin Gastroenterol*, 2011;45: 906-911.
40. Powell WJ Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med*, 1968;44:406-420.
41. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2010;52:176-182.
42. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2016;65:741-747.
43. Lens S, Alvarado E, Marino Z, et al. Effects of all-oral antiviral therapy on HVPG and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology*, 2017;153:1273-1283.
44. Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017;46:845-855.
45. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*, 2009;361:1279-1290.
46. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, et al. A randomized trial of 6-month norfloxacin therapy in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. *J Hepatol*, 2017;66:S1.
47. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis: an open label randomized trial. *Lancet*, 2018;16;391(10138):2417-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.

48. Sola E, Sola C, Simon-Talero M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications of cirrhosis in patients in the waiting list for liver transplantation. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hepatol*, 2017;66:S11.
49. Abraldes JG, Albillos A, Banares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2009;136:1651-1658.
50. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 2016;150:1160-1170.
51. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*, 2012;143:1253-1260.
52. Lebrec D, Thabut D, Oberti F, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*, 2010;138:1755-1762.
53. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*, 2003;37:902-908.
54. Schuppan D, Afdhal NH. Seminar Liver cirrhosis. *Lancet*, 2008;371: 838-851.
55. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001;33: 464-470.
56. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-pugh versus MELD. *J Hepatol*, 2005;42(Suppl):S100-107.
57. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol*, 2004;40:897-903.
58. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006;12:1049-1061.
59. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*, 2008;359:1018-1026.
60. Vitale A, Bertacco A, Gambato M, et al. Model for end-stage liver diseasesodium and survival benefit in liver transplantation. *Transpl Int*, 2013;26:138-144.
61. Oikonomou T, Goulis L, Doumtsis P, et al. ALBI and PALBI Grades Are Associated with the Outcome of Patients with Stable Decompensated Cirrhosis. *Ann Hepatol*, 2019;18(1):126-136. doi: 10.5604/01.3001.0012.7904.
62. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*, 2005;41:32-39.
63. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence based approach - The ALBI grade. *J Clin Oncol*, 2015;33:550-558.
64. Roayaie PS, Jibara G, Berhane S, et al. PALBI-An Objective Score Based on Platelets, Albumin & Bilirubin Stratifies HCC Patients Undergoing Resection & Ablation Better than Child's Classification. In *AASLD Liver Learning**, 2015.
65. Chan AWH, Chan RCK, Wong GLH, et al. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: Albumin-bilirubin score. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015;30:1391-1396.
66. Chen RC, Cai YJ, Wu JM, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis. *J Viral Hepat*, 2017;24:238-245.
67. Walker AJ, Johnson PJ, Berhane S. (2017). Liver function as measured by albumin-bilirubin score within decompensated patients receiving direct acting antiviral therapy. *The International Liver Congress*. 19-23 April 2017, Amsterdam, The Netherlands.
68. Elshaarawy O, Samea EA, Gomaa A, et al. (2017). Palbi- The Platelet-Albumin-Bilirubin score- A better predictor of outcome of Acute Variceal Bleeding. *The International Liver Congress*. 19-23 April 2017, Amsterdam, The Netherlands.
69. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*, 2013;58:1836-1846.

70. Inaba K, Barmparas G, Resnick S, et al. The model forend-stage liver disease score: an independent prognostic factor of mortality in injured cirrhotic patients. *Arch Surg*, 2011;146:1074-1078.
71. Wang J, Zhang Z, Yan X, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) as an accurate and simple prognostic score for chronic hepatitis B-related liver cirrhosis. *Dig Liver Dis*, 2019;26.pii: S1590-8658(19)30039-8. doi: 10.1016/j.dld.2019.01.011. [Epub ahead of print]