

BÖLÜM 76

KOLESTAZLI HASTAYA YAKLAŞIM

Aylin DEMİREZER BOLAT ¹
Rasim Eren CANKURTARAN ²

GİRİŞ

Kolestaz, safra oluşumu, safra atılımı ya da safra akışının bozulması olarak tanımlanır. Safra oluşumu veya atılımı bozulduğunda hepatositlerde, safra bileşenleri limitlerin üzerinde birikir, karaciğer parankiminde hücresel hasar, safra ağacında toksik hasar gelişir ve safra asitleri de dahil olmak üzere birçok zararlı kimyasal periferik kan dolaşımına katılır. Kolestaz, hepatositin bazolateral (sinüzoidal) membranından ampulla vateriye kadar herhangi bir noktada olabilir. Kolestazın şiddeti genellikle hasarın bölgesi ile ilişkilidir, karaciğerin biliyer hasarı onarım kapasitesi, büyük safra kanallarında, küçük safra kanallarına kıyasla daha fazladır. Kolestaz patofizyolojisi, çok geniştir ve nedeni ne olursa olsun sonuçlar örtüşür. Yani kolestaz tedavi edilmezse, hepatosit ve safra kanalında hasar, fibrozis ve sonuçta siroz ve karaciğer yetmezliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olur. Son yirmi yılda, safra homeostazisinin

düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmaların, anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yapılan çalışmalarla, hepatositlerdeki taşıyıcıların moleküler özellikleri ve kolanjiyosit patobiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz artmıştır. Aynı zamanda, safra fizyolojisinde, fizyolojik ve patolojik durumlarda, anahtar taşıyıcıların ve enzimlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde çeşitli nükleer ve membrana bağlı reseptörlerin rolü, hakkında daha ayrıntılı bilgiler sağlanmıştır. Ayrıca, safra asitlerinin safra akışının ana itici gücü olarak rolü ve hem hepatositlerin hem de kolanjiyositlerin, hücre hasarı ve apoptozisindeki önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Safra asitlerinin, kolestaz sırasında inflamatuvar yanıtı nasıl tetikleyebileceğine dair son bilgiler, safra asitleri aracılı karaciğer hasarı üzerine odaklanmış araştırmalara ve safra asidi tabanlı umut verici, terapötik stratejilerin tasarımına yol açmıştır. Bu nedenle safra homeostazisinde rol oynayan, her bir bileşenin patofizyolojisi hakkında fikir sahibi olmak, bizim kolestaz

¹ Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, aylinz35@gmail.com

² Uzm. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Gastroenteroloji Kliniği, drcankurtaran88@gmail.com



NTCP ekspresyonu ile alım ve CYP3A4 yoluyla detoksifikasyon) etkilerler. Ayrıca NF- κ B translokasyonunu inhibe ederek iltihaplanmayı ve otoantikör üretimini ve VCAM-1 ekspresyonunu azaltarak lökosit yapışması ve transendotelial göçü önlerler. Genel olarak çalışmalar, UDCA ile kombinasyon halinde kullanılan hem bezafibratin (pan-PPAR agonisti) hem de fenofibratin (PPAR- α agonisti), PBC'de belirgin biyokimyasal iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Histolojik iyileşmeyi ve transplantasyonsuz sağkalımı araştıran büyük kohortlarla denemeler beklenmektedir, ancak fibratlar bu denli etkili olamayacak kadar zayıf PPAR α agonistleri olabilir. Şu anda, daha güçlü PPAR α agonistleri, geliştirilmektedir. Dual bir PPAR- α ve - δ agonisti olan Elafibranor, UDCA'ya yetersiz yanıt veren hastalarda değerlendirilmiş ve ALP seviyelerinde ve antiinflamatuvar belirteçlerde anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Seçici bir PPAR- δ agonisti olan Seladelpar ile ALP seviyelerinde önemli bir düşme gösterilmiştir ve ilaç sirozlu hastalarda da benzer antikolestatik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir.

Pregnane X reseptörü (PXR): Pregnane X reseptörü (PXR), safra asitleri, ilaçlar ve diğer toksinlerin detoksifikasyon ve metabolizma ile ilgili proteinlerinin ekspresyonunu düzenler. Safra asitlerinin detoksifikasyonunda önemli rol oynayan CYP3A4 ekspresyonunun da önemli rol oynar. PXR, steroidler, statinler, antibiyotikler (rifampisin ve rifaksim gibi) ve fenobarbital dahil çok sayıda endojen ve eksojen ligand tarafından aktive edilir. Rifampisinin güçlü bir PXR agonisti olduğu bilinmektedir ve kolestatik hastalıklarda rifampisin kaşıntı için uygulanan kanıta dayalı bir tedavidir. Rifampisinin kronik kolestatik karaciğer hastalığında dezavantajı, 4 haftadan daha uzun süre kullanımından sonra hastaların % 13 kadarında gelişebilen hepa-

totoksisite riskidir. Bu nedenle, PBC ve PSC tedavisinde rifampisinin rolü, hepatotoksisite riski nedeni ile sınırlıdır.

Glukokortikoid Reseptörleri (GR): Kortizol ve diğer glukokortikoidler, GR'ne bağlanır. GR, vücuttaki hemen hemen her hücrede ekspresse edilir ve gelişimi, metabolizmayı ve bağışıklık tepkisini kontrol eden genleri düzenler. Glukokortikoidlerin, antiinflamatuvar etkisi vardır. Bununla birlikte, uzun süreli kullanım sırasında osteopeni / osteoporoz gibi ciddi yan etkileri vardır. Oral budesonid, geleneksel kortikosteroidlere göre daha az sistemik yan etkiye sahiptir, bu nedenle, PBC'de geleneksel kortikosteroidler yerine çalışılmıştır. PBC evre I-III hastalarında yapılan iki randomize çalışma, UDCA ile kombine edilmiş budesonidin, tek başına UDCA'ya kıyasla serum karaciğer testlerini ve histolojik özellikleri iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, geç evre PBC hastalarını içeren bir çalışma, ciddi yan etkiler göstermiş ve PBC'de iyileşme göstermemiştir. Siroz ve portal hipertansiyonu olan hastalara budesonid verilmemelidir. Budesonid ayrıca PSC'de, özellikle de geç evre hastalıkta denenmiş, ancak iyileşme gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 ;16(5):269-281
2. Basant Mahmoud Al-Botaty; Amany Ali Eissa Ahmed a; Rehab Kamel. Cholestasis: Molecular Mechanism, Pathogenesis And Possible Management Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences 2018 ;58(2):93-114
3. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol.* 2013 ;3(3):1035-78.
4. Brevini T, Tysoe OC, Sampaziotis F. Tissue engineering of the biliary tract and modelling of cholestatic disorders. *J Hepatol.* 2020;73(4):918-932.
5. Chazouillères O. 24-Norursodeoxycholic acid in patients with primary sclerosing cholangitis: A new "urso saga" on the horizon? *J Hepatol.* 2017 Sep;67(3):446-447.

6. Chiang JYL, Ferrell JM. Targeting the gut microbiota for treating colitis: Is FGF19 a magic bullet?. *EBioMedicine*. 2020;55:102754.
7. Chiang JYL, Ferrell JM. Targeting the gut microbiota for treating colitis: Is FGF19 a magic bullet?. *EBioMedicine*. 2020;55:102754.
8. Demir K. Kolestazlı Olguya Tanısal Yaklaşım. Demir M, editör. Kolestatik Karaciğer Hastalıkları. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.8- 14.
9. De Jong IEM, van Leeuwen OB, Lisman T, Gouw ASH, Porte RJ. Repopulating the biliary tree from the peribiliary glands. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(4):1524-1531.
10. De Vries E, Beuers U. Management of cholestatic disease in 2017. *Liver International*, 2017, 37: 123-129.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51:237-267.
12. Emina Halilbasic, Thierry Claudel, Michael Trauner, Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond, *Journal of Hepatology*, Volume 58, Issue 1, 2013, pp: 155-168,
13. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007 5.7: 776-782.
14. James E Squires. Low Gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis NORD London, UK
15. Onofrio FQ, Hirschfield GM. The Pathophysiology of Cholestasis and Its Relevance to Clinical Practice. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 ;15(3):110-114.
16. Paul A. Dawson, Chapter 41 - Bile Formation and the Enterohepatic Circulation Editor(s): Hamid M. Said, *Physiology of the Gastrointestinal Tract (Sixth Edition)*, Academic Press, 2018, Pages 931-956
17. Pedersen MR, Mayo MJ. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 4;15(3):120-124.
18. Peter Fickert, Paul A. Dawson Chapter 64:Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation. *Slezienger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease 11th Edition*, Elsevier 2020, pp:1001-1015
19. Santiago P, Levy C. Novel Therapies for Managing Cholestasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(3):95-99.
20. Sticova E, Jirsa M, Pawłowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2313675.
21. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Bile Acid Receptors and Gastrointestinal Functions. *Liver Res*. 2019 Mar;3(1):31-39.
22. Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. 2017 Bile Acid as Therapeutic Agents. In: Tazuma S, Takikawa H. (eds) *Bile Acids in Gastroenterology*. Springer, Tokyo 2017 pp: 61-89