

GERİATRİ VE PRİMER BİLİYER KOLANJİT

Sinan YANIK¹
Hakan DEMİRÖZ²

GİRİŞ

Primer biliyer kolanjit (PBK), karaciğerde kronik ve kalıcı kolestazla ilerleyen, uygun şekilde tedavi edilmediğinde karaciğer parankimal hastalığı, siroz, karaciğer yetmezliği hatta ölümle sonuçlanan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalık 2016 yılına kadar primer biliyer siroz olarak tanımlanmaktaydı. Primer biliyer siroz terimi ilk olarak 1949 yılında Dauphinee ve Sinclair tarafından yayınlanan makalede geçmişti (1). PBK'nın tanı anında hastaların çoğunda, sarılık, asit ve varis kanaması gibi sirotik aşamaları içermesi nedeniyle bu terminoloji o dönem için doğruduydu. 1980'lerden sonra tedavimize ursodeoksikolik asitin(UDKA) girmesi ve erken teşhis; hastaların bir çoğunun siroz ve komplikasyonları gelişmeden tedavi edilebilirliğini arttırmıştır. Bundan dolayı hastalık ismi primer biliyer kolanjit olarak değiştirilmiştir. Günümüzde dünya karaciğer hastalıkları araştırma dernekleri primer biliyer kolanjit terimini kullanmaktadır (2). PBK'nin prevalansı ve insidansı dünya çapında önemli ölçüde değişmektedir. Bununla birlikte primer biliyer kolanjit (PBK), prevalansını milyon da 19 ila 402 arasında bildiren yayınlar mevcuttur (3,4).

Bu tutarsızlık; vaka bulma veya kesinleştirmeye yönelik çalışmadaki farklılıklara veya doktorlar arasında PBK tanısındaki farklılığa bağlanabilir. Özellikle, epidemiyolojik çalışmaların az olduğu ve yapılan çalışmalarda örneklem büyüklüğünün çok küçük olduğu bazı Asya ve Afrika ülkelerinde PBK farkındalığı hala tatmin edici değildir. Bununla birlikte en çok Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da (özellikle İskandinavya, Büyük Britanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzey orta batı bölgelerinde) yaygındır (5). Günden güne tanı almış PBK hasta sayısı artmaktadır. Bu artışın olası bir açıklaması, hastalık insidansında gerçek bir değişiklikten ziyade PBK'nın daha iyi tanınması ve farkındalığının artmasıdır.

PBK'nin önemli özelliklerinden biri de kadın üstünlüğünün olmasıdır. Retrospektif bir analiz, 1990'larda ve 2000'lerin başında kadın:erkek oranının 9:1 (6,7) olduğunu gösterdi ve bu açık kadın yatkınlığı, araştırmacılara PBK'nın etiolojisini aydınlatmada bir ipucu sağladı. Özellikle, kadın egemenliği bugün hala net bir şekilde gözlenmektedir fakat son zamanlarda bu üstünlükte göreceli olarak azalma vardır. En son epidemiyolojik çalışmalarda kadın: erkek oranı 5:1'den azdı ve hatta 2.1:1 idi (8). PBK'lı erkek hastaların

¹ Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, smynnk@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4026-170X

² Uzm. Dr., Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., hakandemiroz.90@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1713-7682

ğerin genel yenilenme kapasitesi yaşlı insanlarda korunur. Karaciğerin yaşlanması esas olarak sinüzoidleri ve Kupffer hücrelerini etkiler. Azalmış sinüzoidal fenestrasyon ve subendotelial kollajen birikimi ile kendini gösteren psödopakillerizasyon, oksidatif ilaç metabolizması gibi oksijene bağımlı hepatosit fonksiyonlarında azalmaya neden olur.

PBK'nın orta yaş kadınlarda sık görülmesine rağmen ileri yaşlarda da ortaya çıkabilecek bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Örneğin; İngiltere, Newcastle upon Tyne bölgesindeki hastalarda, PBK'li hastaların %3'ü 65 yaş üzerinde başvurmuştur. Başvuru anındaki belirtiler yaşlı ve genç yaş gruplarında farklı değildi. Karaciğere bağlı ölümler yaşlı grupta daha sıkı. Başvuru anında hastaların yorgunluk ve kaşıntı şikayetleri ön planda idi. Hastanın yaşının ileri olması tedavide farklılık oluşturmamakla beraber en önemli ilacımız yine UDKA'dır. UDKA tolere edilebilir düzeyde 10-15 mg/kg /gün şeklinde verilir (37). Diğer tedavi seçenekleri ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

TEDAVİ

Hastaların yaklaşık %75'i UDKA tedavisine yanıt verir. Hastaların tedavi yanıtını değerlendirmek üzere çok sayıda skorlama sistemi geliştirilmiştir. Tedavi yanıtı çoğunlukla 6. ay ya da 1. yılda değerlendirilir. Bu skorlamalar genellikle alkalin fosfat, albümin ve bilirubin değerleri ile hesaplanır. Paris I ve II, GLOBE skoru en sık kullanılanlarıdır (38). Tedavi yanıt değerlendirilmesi yapılan ve yanıtı olmadığı görülen hastalar ileri hepatoloji merkezlerinde takip edilmelidir. Öncelikle yanıtı olmayan hastada varyant sendromlar ve tedaviye uyum değerlendirilmelidir. UDKA yanıtı olmayan hastada Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanan tedavi farnesoid X reseptörü agonisti obetokolik asittir (OCA). UDKA'ya ek olarak başlanan OCA ile yanıtı olmayan hastaların yaklaşık yarısında tedaviye yanıt elde edilebilir (39,40). Tedavi 5 mg OCA ile başlanır, 6 ay sonra yanıt alınmamış ise 10

mg'a çıkılabilir. Child-Pugh sınıf B veya C olan ileri sirozlu hastalarda çok daha düşük dozlarda (haftada 5 mg) ve dikkatle başlanmalıdır. Dekompansasyon açısından yakın takip gereklidir (41). OCA'nın en önemli yan etkisi kaşıntıdır ve doz azaltımı veya tedaviyi kesmeyi gerektirebilir. Henüz onay almamış bir diğer tedavi ise fibrat türevleridir (bezofibrat vs). Kolestaz parametreleri, kaşıntı ve hastalık prognozuna olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (42).

Hastalarda sarılık gelişmiş, portal hipertansiyonun komplikasyonları görülmeye başlanmış veya HCC tanısı konulmuşsa karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidirler. Bir diğer nakil endikasyonu ise tedaviye yanıtı olmayan kaşıntıdır. MELD skoru bu hastalarda transplantasyona uygunluğu değerlendirmede kullanışlı olmayabilir. Transplantasyon sonrası sağkalım oldukça yüksektir (43).

KAYNAKLAR

1. Dauphinee JA, Sinclair JC. Primary biliary cirrhosis. *Can Med Assoc J.* 1949;61:1-6..
2. Tanaka A, Ma X, Yokosuka O, Weltman M, You H, Amarapurkar DN, et al. Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region: proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016. *Hepato Int.* 2016;10:909-915.
3. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69:394.
4. Kim WR, Lindor KD, Locke GR 3rd, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000; 119:1631.
5. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377:1600.
6. Neuberger J, Lombard M, Galbraith R. Primary biliary cirrhosis. *Gut.* 1991;Suppl:S73-S78
7. Talwalkar J, Lindor K. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2003;362:53-61
8. Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis
9. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, et al. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1990; 98:1567.
10. Tornay AS Jr. Primary biliary cirrhosis: natural history. *Am J Gastroenterol* 1980; 73:223.
11. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis,

- and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; 53:865.
12. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353:1261.
 13. Primer biliyer kolanjit (Primerbiliyer siroz) Türkiye-Azerbaycan Ortak Hepatoloji Kursu [updated 29 Eylül 2017; cited mart 2020] Available from: www.tkc.org
 14. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relationship to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977;73(5):1125-1130.
 15. Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, et al. Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:541.
 16. AHRENS EH Jr, PAYNE MA, KUNKEL HG, et al. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 1950; 29:299.
 17. Mills PR, Skerrow CJ, MacKie RM. Melanin pigmentation of the skin in primary biliary cirrhosis. *J Cutan Pathol* 1981; 8:404.
 18. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10:1.
 19. Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:431.
 20. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002; 35:409.
 21. Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1116.
 22. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007; 194:293.
 23. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM* 2004; 97:397.
 24. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, et al. Interstitial lung disease and Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin Rheumatol* 2008; 27:1299.
 25. Mayo MJ, Jenkins RN, Combes B, Lipsky PE. Association of clonally expanded T cells with the syndrome of primary biliary cirrhosis and limited scleroderma. *Hepatology* 1999; 29:1635.
 26. Muratori L, Granito A, Muratori P, et al. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis* 2008; 12:261.
 27. Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders--part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:179.
 28. Jones DE, Al-Rifai A, Frith J, et al. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow-up. *J Hepatol* 2010; 53:911.
 29. Mahl TC, Shockcor 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.
 30. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:47.
 31. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147:1338.
 32. Mendes F, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:479.
 33. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of anti-mitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25:1090.
 34. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005; 42:1194.
 35. Zein CO, Beatty K, Post AB, et al. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology* 2006; 44:1564.
 36. Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, et al. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56:218.
 37. Fox M, Fox J, Davies M. Diagnosis and management of chronic liver disease in older people. *Reviews in Clinical Gerontology*. 2011;21(1):1-15. doi:10.1017/S0959259810000365
 38. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-172. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022
 39. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S25-S37. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.023
 40. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-643. doi:10.1056/NEJMoa1509840
 41. Bowlus C. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis in adult patients: clinical utility and patient selection. *Hepat Med*. 2016;8:89-95 <https://doi.org/10.2147/HMER.S91709>
 42. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, et al. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology*. 2019;70(6):2035-2046. doi:10.1002/hep.30552
 43. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675-688. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015