

Kolestazda kaşıntı

Cholestasis in pruritis

Tülay Erkan(*)

Özet

Birçok sistemik hastalıkta görülebilen kaşıntının oluşum mekanizması halen çok net değildir. Histamin, nöropeptidler, araziidonik asit transformasyon ürünleri kaşıntıda medyatör rol oynarken, opioid enkefalinler ağrı ve kaşıntıyı iletirler. Değişik nedenlerle oluşan kolestazda da kaşıntı sık görülen bir semptomdur ve safra asitleri ile endojen opioidler kaşıntıda başlıca rolü oynamaktadır. Tedavisinde birçok ilaç denenmiş olmakla beraber, son yıllarda ursodeoksikolik asitin kolestazlı çocukların tedavisinde yararlı olduğu bildirilmektedir.

Anahtar kelimeler: kolestaz, kaşıntı, safra asitleri, opioidler, ursodeoksikolik asit

Summary

The mechanism of pruritis which can be seen in various systemic diseases, is uncertain. Histamine, neuropeptides, transformation substances of arachidonic acid and enkephalins are mediators in pruritis and opioids enkephalins transmit the pain and pruritis. Cholestasis with any cause, is often associated with pruritis. Bile acids and endogen opioids play major role in cholestatic pruritis. Several drugs have been used in the management but, actually there are reports suggesting that ursodeoxycholic acid may be administered with benefit to children who have cholestasis.

Key words: cholestasis, pruritis, bile acids, opioids, ursodeoxycholic acid

Giriş

Birçok sistemik hastalıkta görülebilen kaşıntının oluşum mekanizması halen çok net değildir. Kaşıntı reseptörleri miyelinize olmayan, özelleşmemiş serbest sinir uçlarıdır. Bunlar dermal - epidermal birleşme yerinin yakınındadırlar. Geçmişte ağrı ve kaşıntının ayrı sinir yoluyla iletildiği düşünülürdü. Ayrıca miyelinize olmayan polinodal C liflerinin düşük dozda uyarılması ile kaşıntının, yüksek dozda uyarılması ile ağrının oluştuğu kabul edilirdi. Ancak son çalışmalarda, miyelinize olmayan C liflerinin uyarılması ile iki grup lif ayırtedilmiştir. Bu liflerin çoğunun uyarılması ile ağrı hissi oluşmakta, azının uyarılması ile kaşıntı oluşmaktadır (1).

Kaşıntının oluşmasında birtakım periferik medyatörler rol oynamaktadır (Tablo I). Bunlar arasında histamin, nöropeptidler ve araziidonik asit transformasyon ürünleri yer almaktadır. Sonuçta ise opioid pentapeptid olan enkefalinler ağrı ve kaşıntıyı iletirler (1).

Değişik nedenlerle oluşan kolestazda kaşıntı sık görülen bir semptomdur (Tablo II). Çocuklarda kaşıntının en sık görüldüğü kolestaz nedenleri ekstrahepatik safra yolları atrezisi ile intrahepatik nedenlerden Alagille sendromu, Byler hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozdur. Kolestazdaki kaşıntının mekanizması günümüzde de halen tam anlaşılmış değildir. Uzun sürdüğünde ve daya-

(*) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Doç.Dr.

Yazışma adresi: Doç.Dr. Tülay Erkan, Vişnezade Mah. Kireçhane Sok. Türker Apt. No: 9/4 80690 Beşiktaş/İstanbul
Tel: 0212 260 59 51, Faks: 0212 588 49 18, e-mail: tulerkan@hotmail.com

bbbbbbbbbbbb

nılmaz olduğunda, hastanın yaşam kalitesi oldukça kötü yönde etkilendiğinden, bazı durumlarda karaciğer nakil endikasyonu da oluşturur (2). Günümüzde kolestazda uygulanan tedavi yöntemleri kaşıntının fizyopatolojisine yönelik ilaçlar olup, fizyopatolojisi tam anlaşılammış olduğu için, alınan yanıt da çok iyi değildir. Kaşıntı subjektif bir semptom olduğu için, tedavinin etkinliğini değerlendirmek de oldukça sorunlu olmaktadır. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmalarda yöntemler ve hasta grubu da küçük olduğundan sağlıklı bir yorum yapmak zordur. Kolestazdaki kaşıntı, normalde safıyla atılan birçok maddenin kolestaz nedeniyle serumda artması sonucu oluşur. Safra asitleri dışında iyi tanımlanmış diğer maddeler de önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu maddeler deride sinir sonlanmaları üzerine etki ederek veya kan-beyin seddini geçip, beyindeki opium reseptörleri gibi reseptörler üzerine etki ederek kaşıntı oluştururlar (3,4). Sonuç olarak kolestazdaki kaşıntıda başlıca 2 mekanizma rol oynamaktadır: 1) Safra asitleri 2) Endojen opioidler.

Safra asitlerinin rolü:

Doğal deterjanlar olarak bilinen safra asitlerinin en önemli görevleri safra akımını sağlamak, besinlerle alınan yağların emilmesini sağlamak ve kolesterol homeostazisini dengede tutmaktır. Primer safra asitleri olan kolik asit (KA) ve kenodeoksikolik asit (KDKA) hepatosit içinde kolesterolden yapılı ve daha sonra safraya salgılanırlar. Barsak bakterilerinin etkisiyle KA ve KDKA dehidroksile

Tablo I: Kaşıntının oluşumunda rol oynayan periferik mediyatörler

| |
|---|
| 1) Histamin |
| 2) Nöropeptidler (Substans P dahil) Substans P, nöropeptidlerle birlikte deride duysal sinir uçlarındadır. Capsaicin kremleri ile kaybolurlar. |
| 3) Diğerleri Araşidonik asit transformasyon ürünleri Prostaglandin E diğer mediyatörlerle oluşan kaşıntıyı artırır. Platelet activating factor Diğer vazoaktif peptid ve proteazlar |

olarak sırasıyla sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit (DKA) ve litokolik aside (LKA) dönüşürler. Ursodeoksikolik asit (UDKA) tersiyer safra asidi olup KDKA'nın barsak bakterilerinin etkisiyle epimerizasyonu sonucu oluşur (5-7). Kolik asit, KDKA ve DKA insandaki safra havuzunun çoğunluğunu oluştururlar. Litokolik asit bu havuzun %5'inden daha azını, UDKA ise %1-2'sini oluşturur. Safra asitlerinin zararlı etkileri kimyasal yapılarına ve konsantrasyonlarına bağlıdır. Sitotoksik özellik safra asitlerinin hidroksilasyon derecesine, özellikle de hidroksil (OH) grubunun yönüne bağlıdır. Buna göre 7a pozisyonunda OH içeren KDKA oldukça toksik iken, 7b pozisyonunda OH içeren UDKA toksik değildir. Endojen safra asitlerinin %50'si lipofil yani hidrofobdur. Lipofil özellik arttıkça hücre membranlarının lipid bölgelerine bağlanma afiniteleri de artar. Safra asitleri içinde LKA hidrofob özelliği en fazla olandır. Bu özellik DKA, KDKA, KA ve UDKA'da giderek azalan miktardadır.

Kolestazda safra asitleri serumda arttığı gibi aynı zamanda dağılımlarında da bir değişiklik olur (8). Kolik asit hakim duruma geçer ve KA / KDKA oranı artar. Safra asitleri artınca deride birikerek sinir uçlarını uyarıp kaşıntı oluştururlar. Ghen ve ark. (3) kaşıntıyı safra asitlerinin sinir uçlarını etkilemesine değil, hepatosit üzerine olan etkisine bağlamaktadırlar. Dehidroksile safra asitleri (DKA, KDKA) hidrofob özellik gösterip, deterjan etkileri ile hepatosit membranını bozarak, iyi tanımlanmamış kaşıntı oluşturan maddelerin plazmaya geçişine neden olurlar (9).

Tablo II: Çocuklarda en sık görülen kolestaz nedenleri

| |
|---|
| İdyopatik neonatal hepatit Ekstrahepatik safra yolları atrezisi Alfa-1 antitripsin eksikliği İntrahepatik kolestaz sendromları (Alagille sendromu) Progresif familial intrahepatik kolestaz (Byler hastalığı) Bakteriyel sepsis Hepatit (sitomegalovirüs, rubella, herpes) Endokrin (hipotiroidizm, panhipopituitarizm) Galaktozemi Safra asit sentez bozuklukları |
|---|

Endojen opioidler:

Morfin ve diğer agonist opioidler (metadon, fentanil, petidin) nalokson gibi antagonistlerle geçebilen kaşıntı oluşturlar (4). Morfinin kedide ve insanda intratekal olarak verilmesi kaşıntı oluşturur (8). Sirozu olan hastalar morfinin kaşıntı yapıcı etkisine daha duyarlıdır. Opioid agonistleri olan enkefalinin (metyonin, lösin) serum düzeyleri karaciğer hastalığının ağırlığına paralel olarak kronik karaciğer hastalıklarında artar (10). Bu enkefalinler özellikle sirozda kanbeyin seddini geçerek beyindeki opioid reseptörleri aktive ederek kaşıntı oluşturlar. Nalmefen gibi opioid antagonistleri kullanıldığında, özellikle sirozlu hastalarda "yoksunluk sendromu" oluşur.

Tedavi

Öncelikle kolestaza yol açan neden tedavi edilmelidir. Genel semptomatik tedavide provokatif faktörler azaltılmalıdır (1). Bu bağlamda derinin kuru kalmaması sağlanmalı, iritan giysiler giyilmemeli, stesden uzak durulmalı, sıcak banyo ile vazodilatasyon engellenmeli, aşırı sıcaktan kaçınılmalıdır. Yumuşatıcı topikal uygulamalardan da yararlanılabilir. Antihistaminikler oral tedavide sık kullanılan ilaçlardır. Histamin önemli kaşıntı mediyatörü olarak bilinir, ancak her zaman böyle değildir, diğer mediyatörler de rol oynamış olabilir.

Kolestazdaki kaşıntıda çok sayıda ilaç denenmiştir. Kaşıntı hissi hastadan hastaya çok farketmektedir. Kaşıntıyı ölçüm kriteri daha çok gözle görülen bulgulara dayanmaktadır. Bazı yazarlar ön kola yerleştirilen ve hastanın kaşıntı hareketini kaydeden aletlerle, daha objektif ve kantitatif veriler elde etmek istemişlerdir (11). Ancak bu yöntemde çok artefakt olduğu için Bergasa ve ark. (12) işaret parmağının ucundaki kaydecilerle kolun kaşıntı hareketini saptayan yöntemler kullanmışlardır. Bu son yöntem daha güvenli olmakla beraber ancak iki çalışmada kullanılabilmektedir. Uygulaması oldukça zor olan bu yöntemlerin daha geniş serilerde ve daha uzun süreli çalışılması ile daha sağlıklı yorumlar mümkün olacaktır. Kolestazda denenilen ilaçlar sırasıyla şunlardır (1,8):

- 1) Antihistaminikler
- 2) Safra asit metabolizmasını etkileyenler
 - Kolestiramin

- Fenobarbital
 - Rifampisin
 - Metronidazol
- 3) Steroidler
 - Androjenler
 - Deksametazon
 - 4) Endojen opium metabolizmasını etkileyenler
 - Opium antagonistleri
 - Propofol (kısa süreli kullanım için subhipnotik dozda)
 - 5 HT3 reseptör antagonistleri
 - 5) Kolestazın semptomatik tedavisinde kullanılanlar
 - S-adenozil metyonin
 - Ursodeoksikolik asit
 - Parsiyel eksternal bilyer diversiyon
 - 6) Fototerapi
 - 7) Plazmaferez
 - 8) Greyfurt suyu

1) Antihistaminikler:

Kronik kolestazlarda serumdaki histamin düzeyi artmıştır. Bu hidrofob safra asitlerinin mastositlerin membranlarını etkilemesi sonucu olabilir. Burdan yola çıkarak antihistaminikler tedavide önerilmiştir (13). Ancak sedatif etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır. Ayrıca terfenadin alımına sekonder hepatit olguları da bildirilmiştir (14).

2) Safra asit metabolizmasını etkileyenler:

Kolestiramin

İyon değiştiren bir reçinedir. Safra asitlerini alarak, yerine klor iyonlarını verir. Dehidroksile (DKA ve KDKA) safra asitlerine afinitesi trihidroksile olanlara göre (KA) daha fazladır (15). Barsaktan emilmez ve barsaktan metabolize olmaz. Safra asitlerini bağlayarak onların ileumdan emilimlerini engeller, böylece dışkı ile atılımlarını arttırır. Kolestiramin ilerlemiş kolestazlarda çok etkili değildir. Çünkü bu durumda barsak boşluğuna gelen safra asitleri azalacağı için kolestiraminin bağlayacağı miktar da az olacaktır. Giderek artan dozlarda tedaviye başlanmalıdır (8-16 gr/gün). Yemeklerden önce, özellikle de kahvaltıda önce verilmelidir. Uzun süreli kullanımda K ve D vitaminleri tedaviye eklen-

bbbbbbbbbbbb

melidir. Bulantı, ishal, kabızlık olguların %40'ında görülebilir. Herhangi bir kontrollü çalışmada gösterilmiş olmamakla beraber, kolestiraminin etkinliği birçok yazar tarafından kabul edilmektedir. Kolestiraminin aynı zamanda koleretik etkisi de vardır. Buna göre kaşıntı üzerine olan etkisinin en azından bir kısmı, belki de safra asitlerinden bağımsız olarak iyi tanımlanmamış bir maddenin kolestiramin ile bağlanması veya safra kesesinden atılımının artması sonucudur. Sonuç olarak kolestiramin kolestazda öncelikle önerilen ilaçtır.

Fenobarbital

Kolefil anyonların (direkt bilirubin gibi) safra kesesinden atılımını artırır ve intrahepatik kolestazlarda safra asitlerinin serumdaki düzeyini azaltır. Sitokrom P450 üzerine enzimatik endükleyici rolü vardır, bu yolla safra asitlerinin hidrosilasyonunu sağlayan mikrozomal enzimlerin aktivitesini artırır. Kanıtlanmış bir yararı olmadığı ve yan etkileri de olduğu için genelde fenobarbital kullanımı önerilmemektedir.

Rifampisin

Fenobarbital gibi sitokrom P450 üzerine enzim endüktörü rolüyle etkilidir. Aynı şekilde, mikrozomal enzimlerin aktivitesinin artması safra asitlerinin çok daha iyi hidrosile olmaları ve idrar yoluyla atılmalarını sağlar. Ayrıca hepatositlerin safra asit konsantrasyonunu azaltarak, hepatosit membranı üzerine olan deterjan etkilerini de azaltırlar. Rifampisin antibakteriyel etkisiyle barsakta safra asitlerinin metabolizmalarını azalttığını ileri süren yazarlar vardır (16). Rifampisin deasetilasyon yoluyla karaciğerdeki mikrozomlarda metabolize olmaktadır. Esas atılım yolu da safra ile dir. Rifampisin serum düzeyi ve yarılanma ömrü sirozda, karaciğer yetmezliğinde artmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda 6-8 mg/kg/gün dozunu aşmamak gerekmektedir. Kolestazda doz değişimine gerek yoktur. Çift kör ve randomize yapılan çalışmalarda rifampisin karaciğer fonksiyonlarında bir düzelme oluşturmaksızın kaşıntı üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (17,18). Ancak bu hastalarda aynı zamanda kolestiramin de kullanılmış olduğundan bu sonucu yorumlamak kolay değildir. Buna göre bilinen tedaviye refrakter kaşıntıda rifampisin etkili görün-

mektedir. Bu sırada karaciğer fonksiyonları izlenmeli, hipersensibilite reaksiyonları (hemolitik anemi, böbrek yetmezliği, idyopatik trombotik trombositopeni gibi) olabileceği unutulmamalıdır.

Metronidazol

Primer bilyer sirozu olup, kolestiramin ve UDKA kullanımına yanıt vermiyen kaşıntısı olan bir hastada 750 mg/gün günde 3 kez metronidazolün 1 hafta kullanımı ile kaşıntı 1 ay süresince kaybolmuştur (16). Büyük olasılıkla safra asitlerinin barsak boşluğundaki bakteri metabolizması üzerine olan etkisini azaltmaktadır. Tabii ki, tek olguya dayanarak bu tedavinin etkinliğini değerlendirmek mümkün değildir.

3) Steroidler:

Androjenler

Noretandrolon, metiltestosteron, metandrosterolon gibi androjenler kolestaz oluşturabilir, hepatosit membranının geçirgenliğinin bozabilirler. Bu nedenle kaşıntıda kullanımları paradoksal gibi gözükmektedir. Ancak günümüzde kullanılmamaktadırlar, çünkü bir yanda kanıtlanmış etkileri yoktur, diğer taraftan virilizasyon, büyüme geriliği, karaciğer tümörünün oluşması gibi bir takım yan etkileri vardır.

Deksametazon

Deksametazon genelde gebelerdeki kolestazda kullanılmaktadır. Amaçları fetoplasenter geçiş yoluyla östrojen oluşumunu azaltarak kolestazı azaltmaktır (8). Deksametazonun kaşıntıyı, serumdaki safra asit konsantrasyonunu, alanin aminotransferaz düzeyini düşürdüğü görülmüştür. Ancak bunun kontrollü bir çalışma ile doğrulanması gerekmektedir. Deksametazon dozları yüksek olduğunda anne ve bebeğin özellikle neonatal kortikotrop yetersizliği riski nedeniyle izlenmeleri gerekmektedir.

4) Endojen opium metabolizmasını etkileyenler:

Opium antagonistleri

Opium reseptörlerinin kaşıntıda rol oynadığının

gösterilmesinden sonra, bu reseptörlerin 2 antagonist nalmefen ve nalokson tedavide denenmiştir (19,20). Beyindeki reseptörler düzeyinde opium agonistlerinin etkilerini bloke ederler (21). Nalmefen'in naloksan'a göre yarılanma ömrü daha uzundur ve oral yoldan uygulanabilir. Thorton ve ark. (22) giderek artan dozlarda nalmefeni (günde 2 defa 5 mg ile başlayıp günde 3 defa 20-40 mg dozuna kadar çıkarak) 7-10 gün boyunca primer bilyer sirozu olan 9 hastada kullanmışlardır. Bir aylık tedavi sonucunda tüm hastalarda kaşıntının yoğunluğu azalmış, 8'i için tedavinin etkinliği 6 ay boyunca sürmüştür. Tedavi süresinde Clonodin eklenmiş olmasına rağmen tüm hastalarda "yoksunluk" sendromu olduğu (anoreksi, bulantı, karın ağrısı, solukluk, bazen hipotansiyon), ancak tedavinin kesilmesi ile birkaç gün içinde geçtiği bildirilmiştir. Serumda opium agonistleri olan enkefalinlerin karaciğer hastalığı olanlarda artmış olması bu durumu açıklayabilir, çünkü normallerde nalmefen uygulaması ile "yoksunluk" oluşmamaktadır. İlaç günde 2 defa 2 mg ile başlayıp giderek dozu arttırmakla bu durum önlenir. Naloksanın ilk kez Bernstein ve ark. (23) tarafından 1979'da inatçı kaşıntısı olan primer bilyer sirozlu bir hastada denenmiştir. Buna göre kronik kolestazda naloksonun kaşıntıyı giderdiği bildirilmektedir. Bu çalışmada intravenöz olarak 0.2 µg/kg/dak 24 saat boyunca naloksonun uygulanması ile 8 hastanın hepsinde kaşıntının azaldığı ama tamamen geçmediği, hiçbir yan etkinin oluşmadığı belirtilmektedir. Naloksanın nalmefene göre etkisinin daha az olması, kullanılan dozun daha az olması ile ve opium reseptörlerine afinitesinin aynı olmaması ile açıklanabilir. İdeal uygulama süresi ve dozunun ayarlanması oldukça zordur. Kullanım yolu, intravenöz olduğundan, uzun süre kullanımı kolay olmamaktadır. Buna göre opium antagonistleri içinde giderek artan dozlarda (yoksunluk sendromunu engellemek için) nalmefen kullanmak etkili gözükmektedir.

Propofol

Anesteziye kullanılan hipnotik bir maddedir. Kaşıntıda kullanılan dozu anestezi dozuna göre oldukça düşüktür. Propofol medulla spinalisin dorsal ve ventral kısmındaki opium reseptörlerini blo-

ke ederek etkili olmaktadır. Her ne kadar propofolün intravenöz verilen dozu santral sedasyon oluşturmuyorsa da, uygulama şeklinin intravenöz olması ve etkisinin kısa sürmesi, kullanım endikasyonlarını sınırlamaktadır.

5 HT3 reseptör antagonistleri

Serotoninin 5 HT3 reseptörleri ağrının algılanması ve iletilmesinde rol oynar. Kolestiramin ve UDKA uygulamasına yanıt vermeyen 5 hastada ondansetronun önce intravenöz 8 mg verilip, daha sonra oral yoldan 2 defa 8 mg ile devam edilmesi ile kaşıntıda düzelme olduğu gözlenmiştir (24). Oral yoldan olan bu etkinliğin kontrollü çalışmalarla izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu tedavinin fiyatı da oldukça pahalıdır.

5) Kolestazın semptomatik tedavisinde kullanılanlar:

S-adenozil metyonin

Özellikle gebelerin kolestazında kullanılmıştır (8). S-adenozil metyonin hepatosit membranındaki fosfolipidlerin metilasyonunu sağlamakta, böylece membrandaki geçirgenliği artırarak safra asitlerinin atılımını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca katekol-östrojenlerin O-metilasyonunu da sağlayarak kolestazdaki östrojen konsantrasyonunu azaltmaktadır. Yan etkisinin olmaması ve oral kullanımı nedeniyle denenebilir. Uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Ursodeoksikolik asit

Ursokoleinik asit ilk kez İsveç Uppsala'da Hammarsten (25) tarafından bir ayının safrasından elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşimin KDKA'nın 7β epimeri olduğu gösterilerek UDKA adı verilmiştir (5). Sentez ve kullanımı ilk kez 1957'de Japonya'da gerçekleşen UDKA primer bilyer sirozda çok sık kullanılan hidrofil tersiyer bir safra asididir. Birçok etkisi vardır (5-7). İleumdan hidrofob safra asitlerinin emilimini azaltarak endojen safra asitlerinin dengesini bozar (5,6,26). Sürekli oral verildiğinde UDKA'nın dolaşan safra havuzundaki miktarı giderek artar ve %50-60'ı bulur (6). Aynı zamanda membrandaki geçirgenliği de

düzelterek immünomodülatör bir etki de yapmaktadır. Kaşıntıdaki rolü safra asit profilinde değişiklik yapması, hepatoselüler membranları stabilize etmesi ve kaşıntıya yol açan pruritojenlerin kolerezisini sağlaması ile açıklanmaktadır (7). Poupon'un (27) mültisentrik çalışmasında, 146 primer bilyer sirozu olan hastada, 13-15 mg/kg/gün dozunda UDKA ile, kaşıntıda, "fatigue"de, biyokimyasal parametrelerde ve fibroz dışında histolojide de düzelme görülmüştür. Hastalar 2 yıl boyunca izlenmişlerdir. İlaça bağlı hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Çocuklarda kronik kolestazda UDKA'nın kullanımı ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır (26,28-31). Hepsinde UDKA'in etkili olduğu gözlenmiştir. Genelde önerilen doz 10-15 mg/kg/gün olmakla birlikte, kistik fibrozda emilim iyi olmadığı için 20-30 mg/kg/gün gibi daha yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir (32,33). İntrahepatik kolestazda da ancak 45 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda arzu edilen sonuçlar alınabilmektedir (7). Ursodeoksikolik asit klinik ve biyokimyasal düzelmeyi sağladığı, çok iyi tolere edildiği için kaşıntıda ilk tedavi olarak düşünülmektedir.

Son yapılan bir çalışmada Jacquemin ve ark. (31) Byler hastalarında UDKA kullanımı ile aldıkları olumlu sonuçlardan dolayı, bu hastalarda başlangıcından itibaren UDKA kullanılması ile sirozun önlenilebileceği ve böylece karaciğer nakil gereksiniminin de azalacağını ileri sürmektedirler.

Parsiyel eksternal bilyer diversiyon

Medikal tedaviye yanıt vermeyen inatçı kolestatik kaşıntılarda cerrahi yöntemlere başvurulabilir (34). Bu şekilde safra diversiyonu ile safra akımı deriye ağızlaştırılabilir. Çocuklarda özellikle inatçı ve medikal tedaviye dirençli kaşıntının görüldüğü Alagille sendromu ile Byler hastalığında, az sayıda hasta gruplarında denenmiş çalışmalar mevcuttur (35-38). Seçilmiş hasta gruplarında yaşam kalitesini arttırmak ve karaciğer nakil öncesinde morbiditeyi azaltmak için giderek daha fazla önerilmektedir. Parsiyel eksternal bilyer diversiyon sonrasını retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada, 7 yıllık izlem sonrasında sirozu olmayan hasta grubunda uzun süreçte yaşam kalitesinin belirgin artışı bildirilmiştir (39).

6) Fototerapi:

Bu tedavi giderek artan sürede ultraviyole B ışınları ile olmakta, ancak toplam süre çalışmalara göre farklılık göstermektedir (8). Etki mekanizması iyi bilinmemektedir. Deri düzeyindeki safra asitlerinin mobilizasyonunu sağlayarak onların atılımına yol açıp, kaşıntıyı azalttığı düşünülmektedir (1). Fototerapi ilk olarak kolestazi olmayan, kaşıntılı bir kronik böbrek hastasında denenmiş ve çok belirgin yanıt alınmıştır. Fototerapi, kolestiramin ile beraber olduğunda bu etki çok daha fazla artmaktadır. Ancak uzun süreli kullanımı, deri kanseri riski açısından sınırlıdır.

7) Plazmaferez:

Lauterburg ve ark. (40) plazmaferezin kaşıntıdaki olumlu etkisinden bahsetmişlerdir. Kaşıntılı kronik kolestazi olan ve bazılarının daha önce kolestiramin veya fenobarbital kullandığı 8 hastada, her defasında ortalama 4 saat olmak üzere 3 seans plazmaferez uygulanması ile safra asitlerinin % 81'i atılmış ve kaşıntı düzelmiştir. Bu iyilik hali 24 saat ile 5 ay kadar sürmüştür. Primer bilyer sirozu olan 5 hastada da inatçı kaşıntılar bu tedavi ile geçmiş, ancak remisyon süresi belirtilmemiştir. Kolestiramine yanıt vermeyen inatçı kaşıntısı olan 3 hepatit A olgusunda da bu tedaviye yanıt alınmıştır (41). Ancak oldukça zahmetli bir iş olduğundan endikasyonları sınırlıdır ve etkinliğinin süresi de çalışmalara göre değişmektedir.

8) Greyfurt suyu:

Primer bilyer sirozu olan 5 hastada 600 ml/gün greyfurt suyu ile kaşıntının gerilediği bildirilmiştir (42). Etkisi 24-48 saatte başlamaktadır. Etki doza bağımlı olup, tedavi kesilince etkisi de kaybolmaktadır. Yazarlar, greyfurtun içindeki flavonoidlerin kaşıntıdan sorumlu maddelerin sitokrom P450 enzim sistemini inhibe ederek kaşıntıyı giderdiğini düşünülmektedirler.

Kaynaklar

1. Leung CS. Pruritus. In: Lo KK, Chong LY, Tang Ym (eds). Handbook of Dermatology

- and Venereology. 2nd internet edition, Social Hygiene Handbook, Hong Kong: 1997.
2. Ovaert C, Germeau C, Barrea C, et al. T. Elevated right ventricular pressures are not a contraindication to liver transplantation in Alagille syndrome. *Transplantation* 2001; 72: 345-7.
 3. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977; 73: 1125-30.
 4. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology* 1990; 11: 884-7.
 5. Lévy S, Capron JP, Erlinger S. Mécanisme d'action de l'acide ursodéoxycholique dans les maladies du foie cholestatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 549-59.
 6. Lacaille F. Les acides biliaires et leur utilisation thérapeutique chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 1995; 2: 1200-8.
 7. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: The role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 573-89.
 8. Sapey T, Guyader D, Brissot P. Traitement symptomatique du prurit de la cholestase. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 472-80.
 9. Ghent CN. Pruritus of cholestasis is related to effects of bile salts on the liver, not the skin. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 117-8.
 10. Thornton JR, Losowsky MS. Plasma leucine enkephalin is increased in liver disease. *Gut* 1989; 30: 1392-5.
 11. Felix R, Shuster S. A new method for the measurement of itch and the response to treatment. *Br J Dermatol* 1975; 93: 303-12.
 12. Bergasa NV, Talbot TL, Alling D, et al. A controlled trial of naloxon infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1992; 102: 544-9.
 13. Gittlen SD, Schulman ES, Maddrey WC. Raised histamine concentrations in chronic cholestatic liver disease. *Gut* 1990; 31: 96-9.
 14. Sahai A, Villeneuve J. Terfenadine-induced cholestatic hepatitis. *Lancet* 1996; 348: 552-3.
 15. Khandelwal M, Malet P. Pruritus associated with cholestasis. A review of pathogenesis and management. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1-8.
 16. Berg CL, Gollan JL. Primary biliary cirrhosis: new therapeutic directions. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 43-9.
 17. Cynamon HA, Andres JM, lafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1013-6.
 18. Gregorio GV, Ball CS, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Effect of rifampicin in the treatment of pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child* 1993; 69: 141-3.
 19. Wolfhagen FHJ, Sternieri E, Hop WCJ, Vitale G, Bertolotti M, Buuren HRV. Antagonistes des opiacées et traitement du prurit de la cholestase. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 255-6.
 20. Friedman JD, Dello Buono FA. Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 85-91.
 21. Bergasa NV, Jones EA. The pruritus of cholestasis: potential pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterology* 1995; 108: 1582-8.
 22. Thornton JR, Losowsky MS. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1988; 297: 1501-4.
 23. Bernstein JE, Swift R. Relief of intractable pruritus with naloxone. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1366-7.
 24. Raderer M, Muller C, Scheithauer W. Ondansetron for pruritus due to cholestasis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1540.
 25. Hagey LR, Crombie DL, Espinoza E, Carey MC, Igimi H, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the ursidae: biliary bile acids of bears, pandas and related carnivores. *J Lipid Res* 1993; 34: 191-7.
 26. Narkewicz MR, Smith D, Gregory C, Lear JL, Iris Osberg, Sokol. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 49-55.
 27. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1548-54.

28. Erkan T, Çullu F, Kutlu T, Özbay G, Şenyüz OF, Tümay GT. Neonatal hepatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 33: 211-6.
29. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90.
30. Krawinkel MB, Santer R, Oldigs HD. Ursodeoxycholic acid: effect on xanthomas in Alagille-Watson syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 476-7.
31. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997; 25: 519-23.
32. Nakagawa M, Colombo C, Setchell KDR. Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and liver disease before and after UDCA administration. *Hepatology* 1990; 12: 322-4.
33. Colombo C, Crosignani A, Assaisso M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose-response study. *Hepatology* 1992; 16: 924-30.
34. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988; 95: 130-6.
35. Neimark E, Shneider B. Novel surgical and pharmacological approaches to chronic cholestasis in children: partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 296-7.
36. Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 1501-6.
37. Melter M, Rodeck B, Kardorff R, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3522-8.
38. Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R, Loret-de-Mola O, Nahmad M, Burnweit CA. Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 220-4.
39. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 152-6.
40. Lauterburg BH, Pineda AA, Dickson ER, Baldus WP, Taswell HF. Plasma perfusion for the treatment of intractable pruritus of cholestasis. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 403-7.
41. Corpechot C, Cadranel JF, Hoang J, et al. Hépatite virale A cholestatique de l'adulte. Etude clinique, biologique et histopathologique de 9 cas. *Gastroenterol Clin et Biol* 1994; 18: 743-50.
42. Horsmans Y, Geubel A. Pruritus associated with cholestatic liver disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 701.