



Sirotik Hastada İnatçı Kaşıntı

DR OYA YÖNAL

MEMORIAL ŞİŞLİ HASTANESİ, GASTROENTEROLOJİ

KAŞINTI AYIRICI TANISI

1. Bazı **dermatolojik** hastalıkların belirtisi olabilir: ekzema, mantar enfeksiyonları, liken planus, suçiçeği, kuruluk, böcek sokması, uyuz, bitlenme, isilik, dermatitis herpetiformis, büllöz pemfigoid gibi.
2. Bazı **iç hastalıkların** göstergesi olabilir: **Karaciğer, böbrek, tiroid ve kan hastalıkları, kanserler**, vitamin ve demir eksikliği, paraziter hastalıklar.
3. **İlaçlar**
4. **Stres**

KAŞINTI

- Kolestatik karaciğer hastalıklarının sık komplikasyonu
- PBS, PSK, kolanjiokarsinom, kolestatın kalıtsal formları, gebeliğin intrahepatik kolestatı, kronik hepatit C
- PBS'lu hastaların %69-75'inde kaşıntı
- Hafif, günlük aktiviteleri kısıtlayan form, ciddi uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon, intihar girişimi

Table 1. Differential diagnoses of cholestatic conditions.

Intrahepatic cholestasis

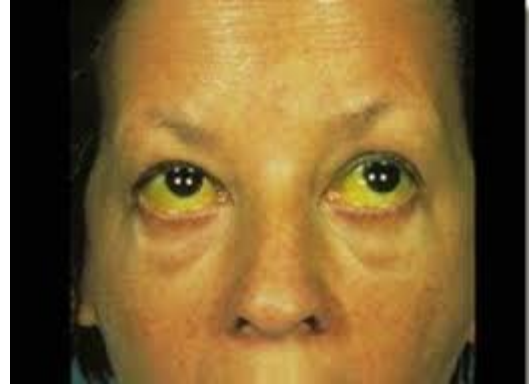
- > PBC
- > PSC – involving small ducts
- > ICP or obstetric cholestasis
- > BRIC
- > PFIC1 and PFIC2
- > Alagille syndrome (paediatric)
- > Toxin- or drug-induced cholestasis
- > Cholestasis associated with TPN
- > Sepsis
- > Chronic viral hepatitis C infection
- > Infiltrative liver disorders (sarcoid, amyloid, lymphoma)
- > Postoperative cholestasis
- > Graft-versus-host disease
- > Idiopathic adulthood ductopaenia
- > Chronic liver allograft rejection

Extrahepatic cholestasis

- > PSC involving extrahepatic (large) bile ducts
- > Choledocholithiasis
- > Cholangiocarcinoma
- > IgG4-associated cholangitis
- > Tumours of the pancreatic head
- > Hilar lymphadenopathy
- > Bile duct adenoma
- > Biliary atresia
- > Extrahepatic biliary strictures: ischaemic, iatrogenic, infectious (eg AIDS cholangiopathy)
- > Parasitic infestation (eg ascaris)

BRIC – benign recurrent intrahepatic cholestasis; ICP – intrahepatic cholestasis of pregnancy; PBC – primary biliary cirrhosis; PFIC – progressive familial intrahepatic cholestasis; PSC – primary sclerosing cholangitis; TPN – total parenteral nutrition.

KOLESTATİK KAŞINTI

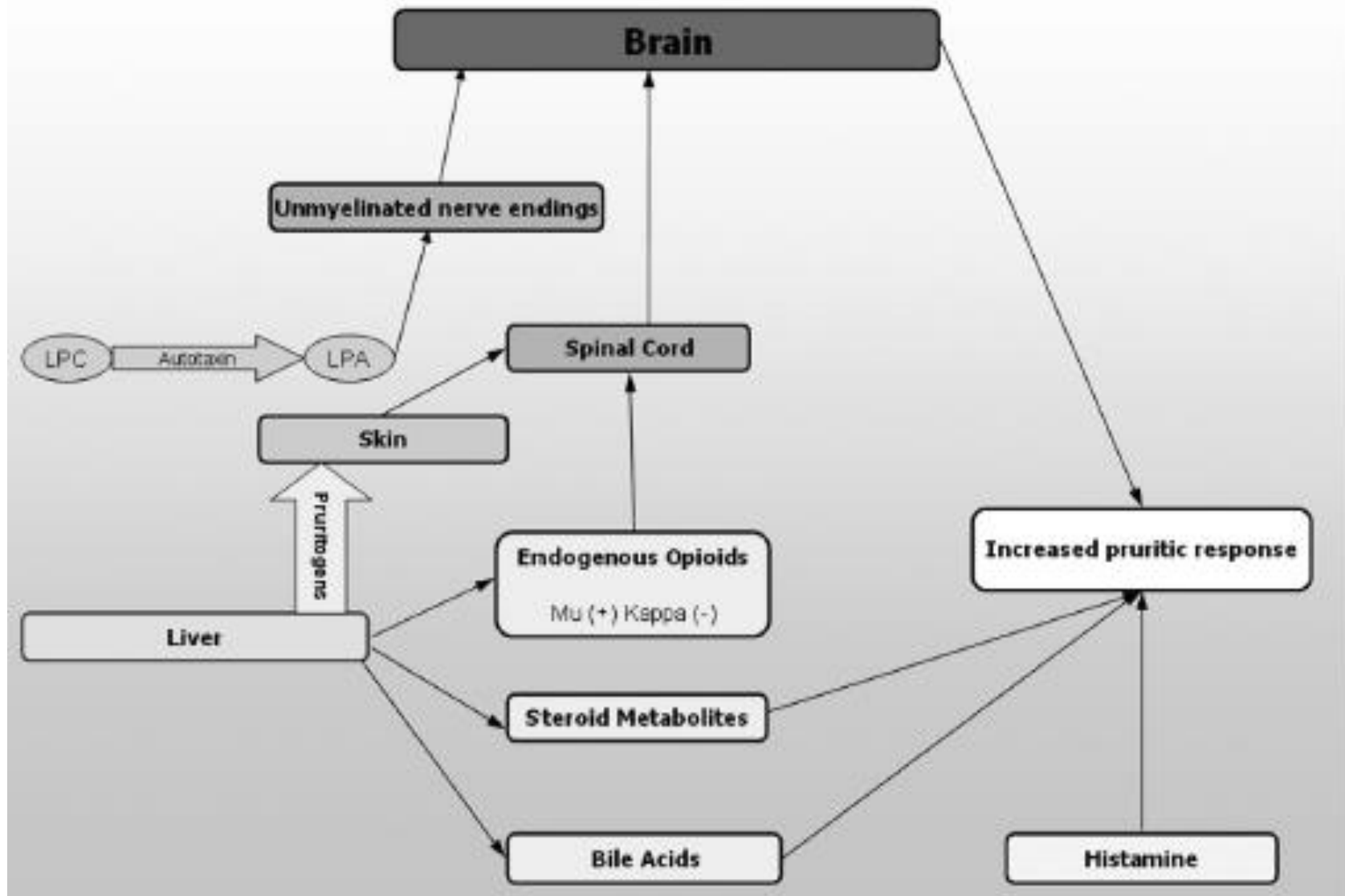


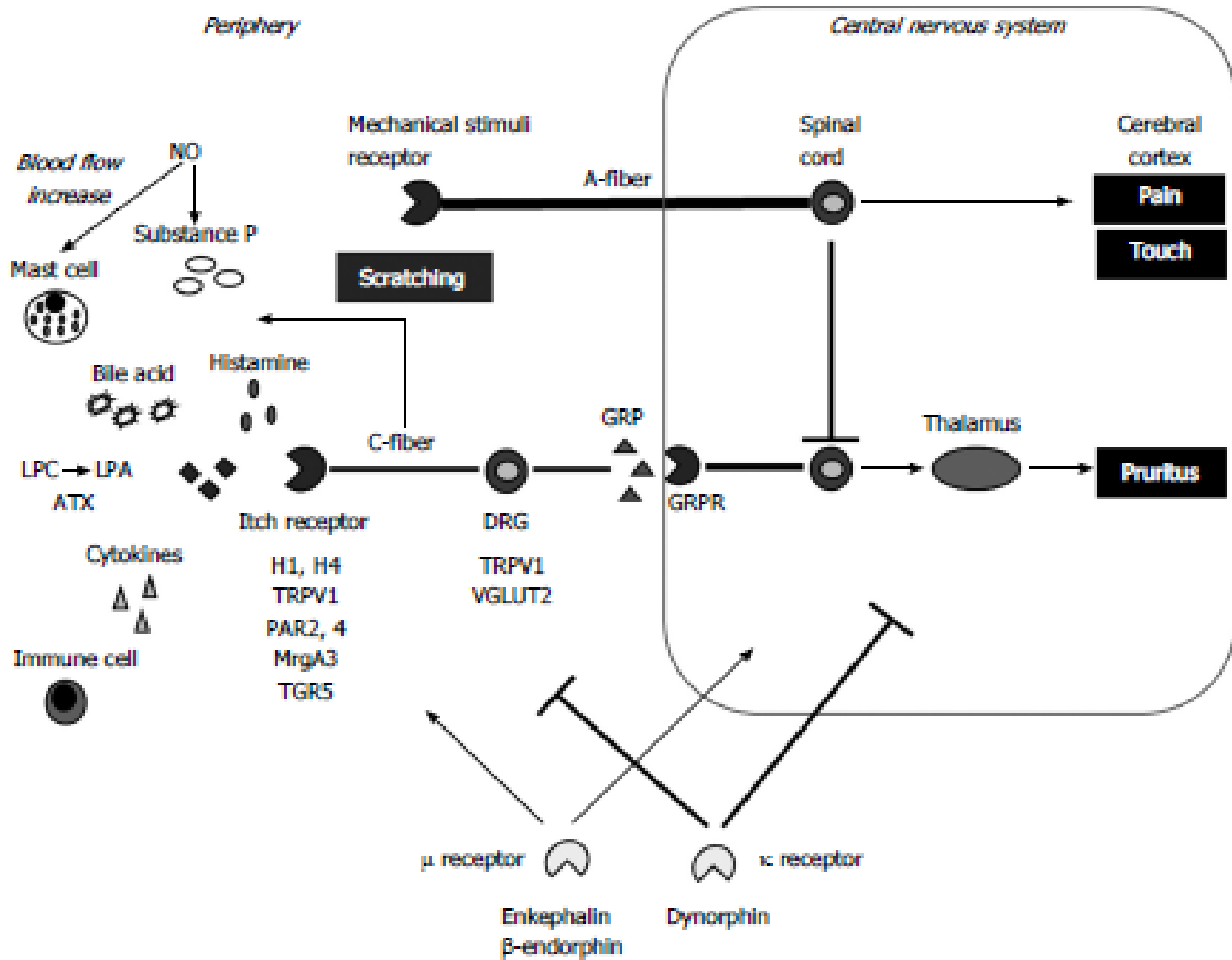
- Diürnal varyasyon, kaşıntı **geceleri daha kötü**
- Sıklıkla ayak tabanı ve avuç içi
- Stres, sıcak ve yün ile temasta artar
- Premenstrual period, hamileliğin geç dönemleri, hormon replasman tedavisi semptomları artırır (kadın cinsiyet hormonları)
- Diğer kaşıntı nedenlerinden farklı olarak **kaşınmak kaşıntıyı azaltmaz**
- Primer deri lezyonları yoktur
- **Butterfly sign** (sırtta kaşıntı izi yok)
- Kc hastalığı periferik bulguları (sarılık, spider anjiom, palmar eritem vs)

PATOGENEZ

- **Kolestaz** → Karaciğerden histamin, substance P, safra asitleri, enkefalin gibi endojen opioidler, lizofosfatidik asit (**LPA**), **Autotaxin** (LPA'yı oluşturan enzim) → Kan ve dokularda birikir → deride kaşıntı ile ilgili **nöronal lifler** uyarılır → **spinal sinir** ve **beyine** uyarı gider
- Serum **Autotaxin aktivitesi** ile **kaşıntı şiddeti** arasında önemli korelasyon var
- Kolestazda **faktör X** → Autotaxin ↑ → LPA ↑ → deride kaşıntı ile ilgili nöronal lifleri uyarır

Pruritus in Cholestasis





- **Sirotik** hastalarda;
- **hiperhemodinamik kondüsyon | KAŞINTI ↑
- **deri kuruluğu (diüretik kullanımı) | KAŞINTI
- Kronik B hepatitli hastaların %8'inde, kronik C hepatitli hastaların %20'sinde kaşıntı (kolestazla ilgili değil, karaciğer fibroz progresyonu ile ilgili)

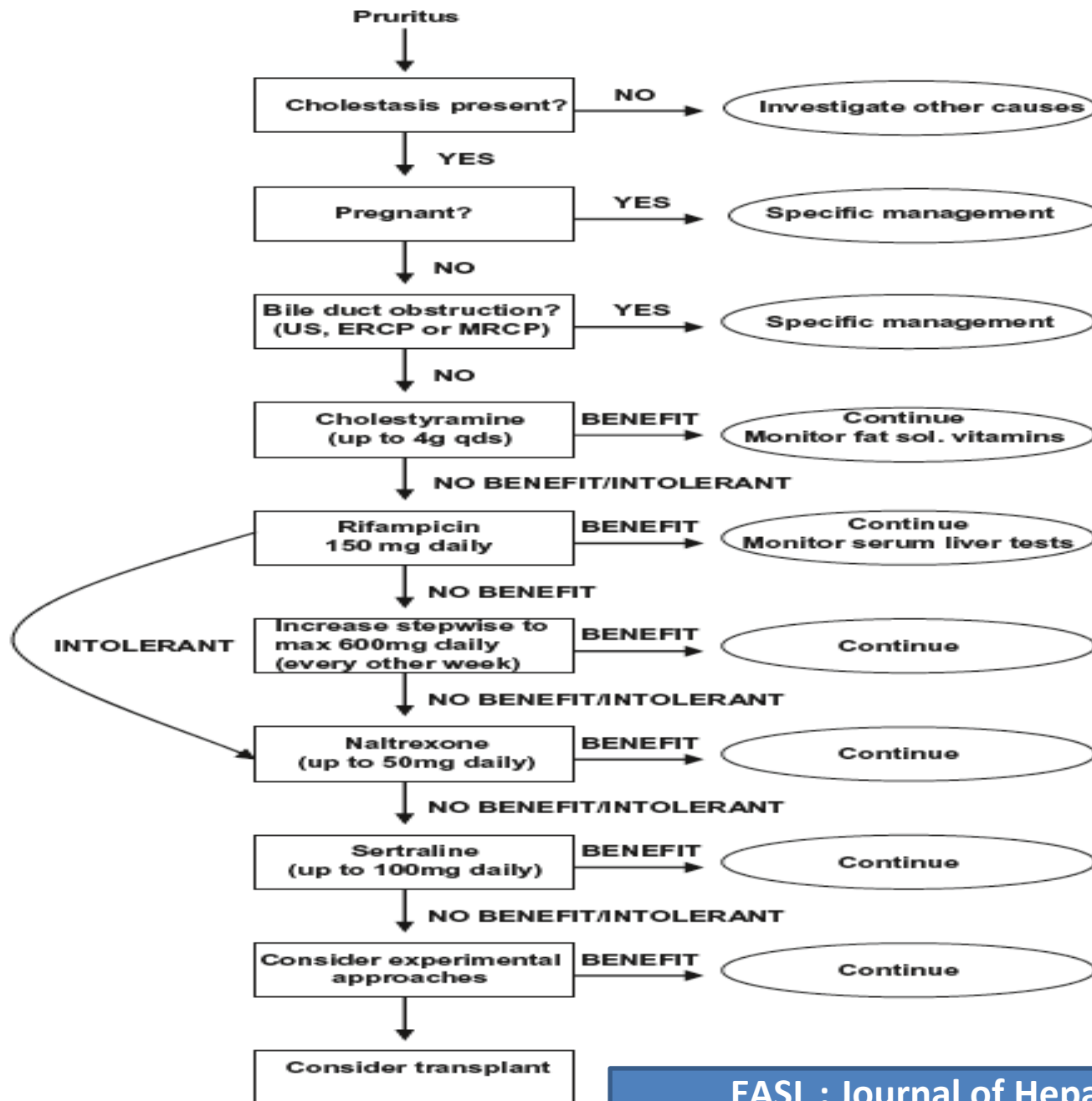
TEDAVİ

- Nemlendirici ve soğutucu merhem
- Kolestiramin
- Rifampisin
- Opiod reseptör Ajanları
- Sertralin
- Plazmaferez veya Ekstrakorporeal Albumin Diyalizi
- Karaciğer Nakli

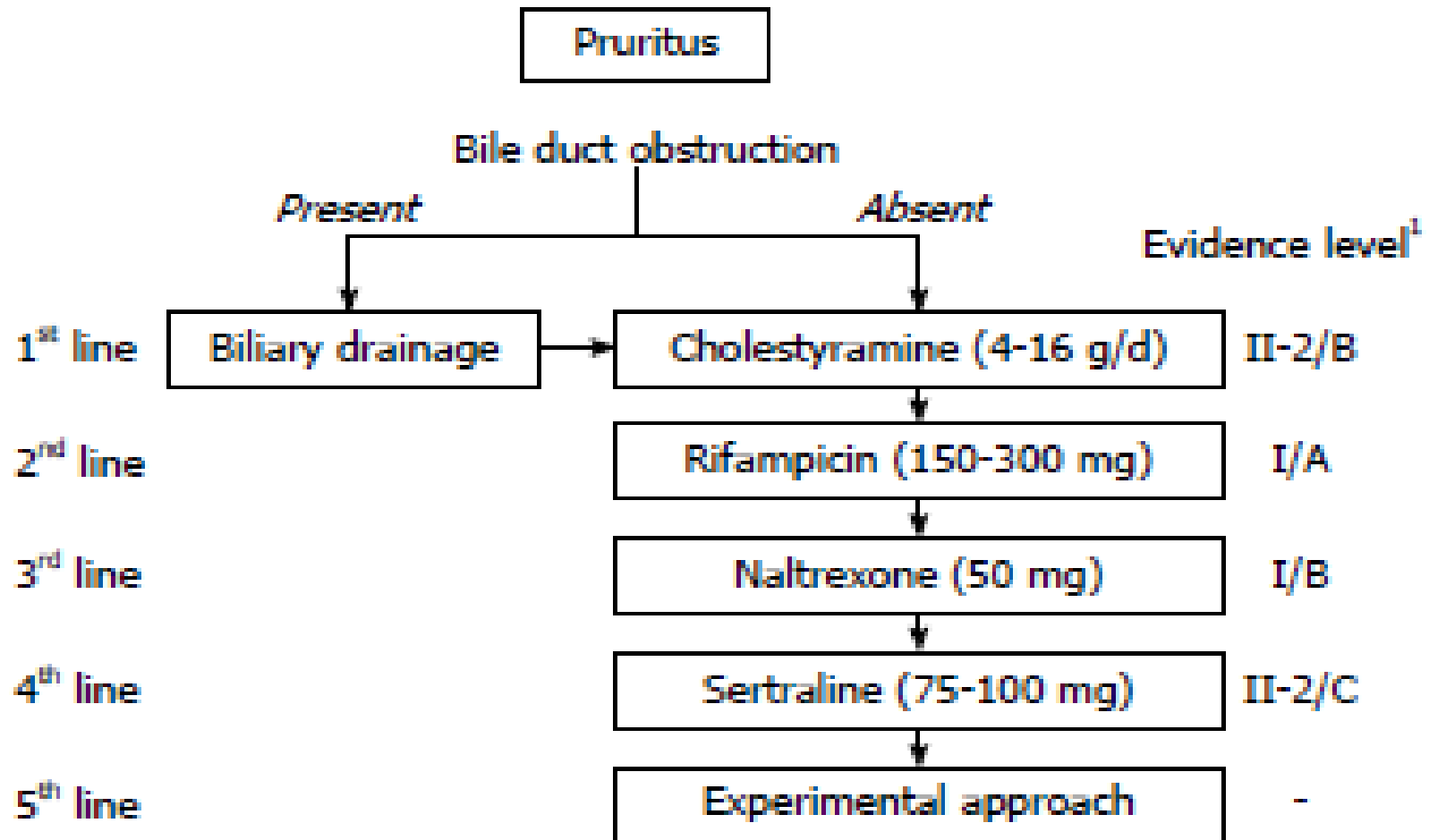
TEDAVİ

Recommendations:

- 4. Bile acid sequestrants should be used as initial therapy for patients with PBC who have pruritus (Class I, Level B).*
- 5. The following agents can be used for pruritus refractory to bile acid sequestrants:*
 - a. Rifampicin 150-300 mg twice daily (Class I, Level A).*
 - b. Oral opiate antagonists such as naltrexone 50 mg daily (Class I, Level A).*
 - c. Sertraline (75-100 mg daily) can be tried when other measures fail (Class I, Level B).*



TEDAVİ



UDKA

- PBS, PSK'da biyolojik,histolojik iyileşme, surviyi iyileştirir
- PBS, PSK'da **kaşıntıda etkisiz**
- Gebeliğin intrahepatik kolestazında biyolojik parametrelerde iyileşme (AST, ALP) ve **kaşıntıda etkili** (Progesteron disülfatın hepatobiliyer sekresyonunu artırır)

KOLESTİRAMİN

- Safra asit reçinesi
- Safra tuzlarını enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırır, fekal atılımı artırır
- İlk basamak tedavi
- Kolestatik kaşıntıda etkili
- Yan etkileri: Kötü tad, yağ malabsorbsiyonu, kabızlık, ishal, anoreksi, gastrointestinal rahatsızlık
- İlaçları bağlayıcı özelliğinden dolayı diğer ilaçlarla arasında 4 saat olmalı
- Günde 4 defa toplam 4-16 gr/gün, ilk doz sabah alınmalı
- Colesevelam (Cholestagel): etkisi tartışmalı ancak kolestiramine bağlı yan etki nedeni ile kullanamayan hastada düşünülebilir

Di Padova C et al. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1984;6:77

Mela M et al. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:857-870

Kuiper et al. Hepatology 2010;52:1334-40

RİFAMPİSİN

- Pregnane X reseptör agonisti, serum autotaxin düzeylerini düşürür
- İkinci basamak tedavi
- 5 Randomize çalışmanın metaanalizinde kaşıntıda etkili bulunmuştur
- Başlangıç dozu 150 mg/ gün, max 600 mg/güne çıkılabilir
- Hastaların %13'ünde hepatotoksite , özellikle ilk 2 ayda
- Yan etkiler: Bulantı, iştahsızlık, kusma, ishal, baş ağrısı, ateş, raş, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve trombositopeni
- Hepatoksiteden dolayı düşük doz başlanıp doz artırılmalı

NALTREXONE (ETHYLEX)

- U-opioid reseptör antagonisti, santral ve periferik kaşıntıyı modifiye eder
- 12.5 mg/ gün dozunda başlanır, 3-7 günde bir 12.5 mg artırılabilir, max doz 50 mg)
- Yan etkileri: Opioid çekilme reaksiyonları (karın ağrısı, taşikardi, tansiyon yüksekliği, kabus görme ,kişilik bozukluğu)
- Akut karaciğer hasarı ve ciddi karaciğer yetmezliğinde, ilaç bağımlılığı olan ve opioid içeren ilaç kullananlarda kontrendike

Mansour –Ghanaei F et al. World J Gastroenterol
2006;12:1125-1128

Ando A et al. Biopharm Drug Dispos 2012;33:257-264

NALFURAFİNE

- K-opioid reseptör agonisti
- Japonyada
- Kaşıntıda etkili
- Ana metabolitinin farmakolojik aktivitesi olmadığı için **ileri karaciğer hastalarında da etkili ve kullanımı güvenli**
- 2.5-5 ug/gün dozunda kronik kc hastalarında **refrakter kaşıntıda** etkili bulundu

SERTRALİNE (LUSTRAL)

- Endojen seratoninerjik sistemi etkiler, santral kaşıntıyı modifiye eder
- 75-100 mg/ gün (başlangıç dozu 25 mg/gün)
- Kaşıntıda orta derecede etkili
- Karaciğerden metabolize olduğu için ileri karaciğer hastalığı olanlarda düşük doz verilmeli
- Son 14 gün içinde MAO inhibitörü alanda veya eş zamanlı disülfiram alanda kullanılmamalı

REFRAKTER KAŞINTIDA DENEYSEL TEDAVİLER

- 1- PLAZMAFEREZ
- 2-MARS (Albumin dialysis using a molecular absorbent recirculating system) (%75 etkili)
- 3- ULTRAVİOLE B PHOTOTHERAPY
- 4- NAZOBİLİYER DRENAJ (Pankreatit riski)
- 5-KİSMİ BİLİYER DİVERSİYON
- Standart tedaviye cevap vermeyen hastalara deneysel tedaviler öneriliyor (EASL, AASLD)
- Vaka bildirimleri var, standart kullanım için validasyon gerekli , invaziv, pahalı

PLAZMAFEREZ

- 17 PBS hastası, 40 başvuruda 129 plazmaferез işlemi
- Kolestiramin (2-4 ay), Rifampisin (150mg/gün) (2 hafta), Rifampisin 300mg (2-4 hafta) → **cevap yok**
- Kaşıntıyı azaltıcı etkisi **90 gün** boyunca devam eder, güvenli işlem
- PBS hastalarında fibrozisten bağımsız olarak refrakter kaşıntıda oldukça etkili
- Uzun süreli etki için **tekrarlayan işlemler** gerekir

Yeni Tedaviler

Safra Asit Transport İnhibitörleri (ASBT, Apikal sodyum bağımlı safra asit transporteri, ileal safra asit transporteri)

- Prurijenler dolaşımında azalır, fekal atılımları artar
- SC-435, **hayvan çalışmaları** devam ediyor

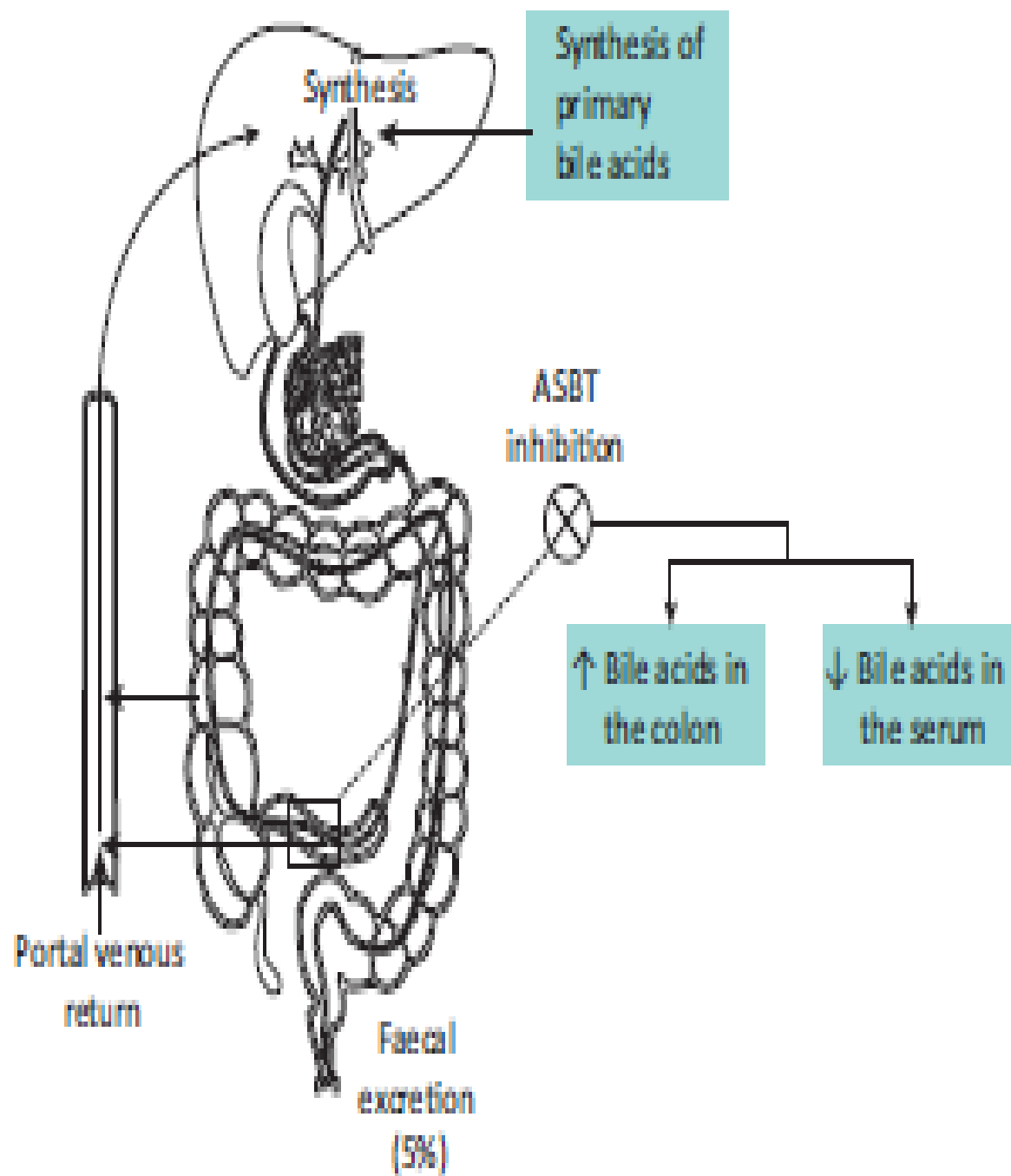


Fig 2. Enterohepatic circulations of bile acids and the effect of inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter on bile acids. ASBT = apical sodium-dependent bile acid transporter.

AUTOTAXİN

- Sadece kolestazla ilgili kaşıntıda artar
- **Kolestiramin** tedavisi Autotaxin (Atx) düzeyini az miktarda düşürür
- **Rifampisin** kaşıntıyı ve Atx düzeyini önemli oranda düşürür
- MARS, nazobiliyer drenaj, refrakter kaşıntıda etkili, Atx düzeylerini azaltır
- **Atx düzeyleri ile tedavi etkinliği arasında anlamlı korelasyon bulundu**
- Kolestazla ilgili kaşıntıda Atx **yeni tedavi hedefi** ■

Yeni Tedaviler

- **Autotaxin inhibitörü** ve **LPA reseptör blokeri** yeni tedavi ajanları olabilir
- Kolestatik kaşıntıda Autotaxin ve LPA yükselir, ve düzeyleri **kaşıntı şiddeti** ile bağlantılı

SONUÇ

- Kronik karaciğer hastalıklarında kolestatik kaşıntının **kompleks bir** mekanizması var
- Santral ve periferik sinir sisteminde çeşitli mekanizmalar patogenez ve tedavi stratejilerinde rol alır
- Kaşıntı özellikle kronik kolestatik karaciğer hastaları olmak üzere kronik karaciğer hastalarında sık görülür
- **Yaşam kalitesini bozar**
- **Güncel tedaviler yetersiz, daha etkili tedavilere ihtiyaç var**

