

# Primer Sklerozan Kolanjitin İmmünogenetiği ve Tıbbi Tedavi Yaklaşımları

## THE IMMUNOGENETIC OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS AND MEDICAL TREATMENT

Zafer ÇALIŞKANER\*, Salih PAY\*, Yavuz BAYKAL\*\*

\* Dr.,Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları BD,

\*\* Doç.Dr.,Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları BD, ANKARA

### Özet

Primer sklerozan kolanjit (PSK) intra ve ekstrahepatik safra kanallarının fibroobliteratif inflamasyonu ile karakterize kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Olguların %70'i inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ile birlikte. Hastalık genellikle progresif seyrederek sonuçta biliyer siroz, karaciğer yetmezliği ve bazen kolanjiokarsinomaya neden olur. Tanı sonrası ortalama yaşam süresi 12 yıldır. Yapılan değişik çalışmalarda immünogenetik faktörlerin hastalığın patogeneğinde önemli olduğu vurgulanmakta ise de PSK'in etiolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Son dönem sirotik karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer transplantasyonu ve belirgin ekstrahepatik safra kanal tıkanıklığı olanlarda endoskopik tedavi yaklaşımlarına ek olarak, ursadeoksikolik asit (UDKA) tedavisi ile de ümit verici sonuçlar elde edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Primer sklerozan kolanjit, İmmünogenetik

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:285-291

### Summary

Primary sclerosing cholangitis is a chronic cholestatic liver disease characterized by fibro-obliterative inflammation of the intra and extrahepatic bile ducts; in %70 cases, it is associated with inflammatory bowel disease. The disease usually runs a progressive course, ultimately leading to biliary cirrhosis, hepatic failure and sometimes cholangiocarcinoma, with median survival of 12 year after diagnosis. As yet, the etiology of primary sclerosing cholangitis remains unknown, although several studies have implicated immunogenetic factors as important pathogenetic mechanisms.

Besides liver transplantation for patients with end stage cirrhotic liver disease and endoscopic therapy for patients with dominant extrahepatic bile duct strictures, recent studies have also shown promising results of drug therapy with ursodeoxycolic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis.

**Key Words:** Primary sclerosing cholangitis, Immunogenetic

T Klin J Med Sci 1998, 18:285-291

Primer sklerozan kolanjit (PSK) intra ve ekstrahepatik safra kanallarının fibroobliteratif inflamasyonu ile karakterize kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların, toksik ve iskemik faktörlerin patogeneşte rol aldığı düşünülmekte olup sitomagalovirüs ve reovirüsler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (1,2). *E. Coli* kaynaklı bir peptidin hücrel immünite yoluyla küçük safra kanallarında meydana getirdiği kolanjitin histopatolojik görünümünün,

**Geliş Tarihi:** 01.02.1997

**Yazışma Adresi:** Dr. Yavuz BAYKAL  
GATA İç Hastalıkları BD,  
Etlik, ANKARA

T Klin J Med Sci 1998, 18

erken dönem PSK bulgularına benzediği tespit edilmiştir. Bu sonuç, PSK patogeneğinde bakteriyel kemotaktik peptidlerin rolü olduğunu göstermektedir (3).

Hastalık genellikle progresif seyrederek sonuçta biliyer siroz, karaciğer yetmezliği ve bazen de kolanjiokarsinomaya neden olur. Ortalama tanı yaşı 40 olup, kadınlarda 2 kat daha fazla görülmektedir ve tanı sonrası ortalama yaşam süresi 12 yıldır. Olguların %70'inde başta ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) vardır. Hastaların çoğu karaciğer yetmezliği ile kaybedilirse de uzun süreli PSK olgularının %20-30'nda ölüm nedeni kolanjiokarsinomadır. Hastalarda sıklıkla halsizlik, sarılık, kaşıntı, sağ üst kadranda ağrısı, hepatomegali ve kolanjit bulguları

285

varsa da bazı hastalarda ilk bulgu sadece alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği olabilir. PSK tanısı, kolanjiografide intra ve ekstra hepatik safra kanallarının tipik düzensiz daralma ve genişlemeler şeklindeki görünümünün, klinik, labaratuvar ve histolojik bulgularla birleştirilmesiyle konur (4).

### Patogenez

Primer sklerozan kolanjitin nedeni halen tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve immünolojik faktörlerin hastalığın patogenezinde önemli birer mekanizma olduğu ileri sürülmektedir.

**Genetik faktörler:** Yapılan çeşitli çalışmalarda, hastaların %70'inde HLA B8'in pozitif olduğunun gösterilmesi etyolojide genetik bir faktörün olduğunu düşündürmektedir(5). HLA B8 ve DR3 haplotipinin otoimmün kronik hepatit (OH), insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM), myastenia gravis, tirotoksikosis ve çöliak hastalığı gibi bir çok otoimmün hastalıkla birlikte olduğu bilinmektedir(6). PSK, ÜK dışında bazen diabetes mellitus, Sjögren sendromu, çöliak hastalığı, Riedel tiroiditi ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarla da beraber görülmektedir(7). DR3 negatif olan PSK'li hastaların %69'unda HLA DR2'nin pozitif olması, sağlıklı kontrollerde bu oranın sadece %34 bulunması PSK'te bu iki HLA haplotipinin birlikteliğini göstermektedir. Serolojik HLA tiplemesi tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada HLA DRw52a allelinin hastaların %100'ünde, spesifik genomik HLA tiplemesi tekniği ile yapılan çalışmalarda ise %54 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular PSK te belirgin bir genetik yatkınlığın olduğunu ortaya koymaktadır(8).

HLA DRw52a pozitif PSK'li hastalarda bu sürenin ortalama 9,3 yıl, buna karşın aynı allelinin negatif olduğu hastalarda ise bu sürenin daha uzun (15,2 yıl) olduğu gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ise PSK'li hastalarda DR3, DRw52a, DR2 ve Dw2 pozitifliğinin belirgin olarak yüksek olduğu ve DRw52a ve Dw2'nin, DR3 ve DR2'den daha yüksek rölatif risk taşıdığı gösterilmiştir (10). HLA DR4 pozitifliğinin PSK'li olgularda belirgin olarak düşük olduğu bulunmuşsa da bu allele sahip olup DRw52a negatif olanlarda hastalık hızlı bir progresyon göstermektedir. PSK'ın sarkoidoz ile birlikte görülmesi patogenezde hücresele immunitenin etkili olabileceğini göstermektedir (11).

Tumor nekrozis faktör geninin MHC üzerindeki konumu, bu genin HLA tipleriyle ilişkili hastalıklarındaki (özellikle otoimmün inflamatuvar komponentlerindeki) rolü üzerinde birçok spekülasyonlara neden olmuştur. DR3 ve DR4 pozitif olan IDDM'lu hastalarda, in vitro olarak, mononükleer hücrelerin TNF-alfa salgılama kapasitelerinin yüksek olduğunu göstermektedir (12). Bu nedenle PSK'te HLA tiplemesi tanı ve prognoz açısından değerli olabilir. PSK ve HLA tipleri arasındaki ilişki hastalığın patogenezinde otoimmün bir mekanizma olduğunu kuvvetle desteklemektedir.

**İmmünolojik faktörler:** PSK'li hastalarda değişik hücresele ve humoral immünite bozukluklarının olduğu ortaya konulmuştur. Hastaların yarısından fazlasında serum IgM düzeyi, bazı olgularda da IgG düzeyi yükselir. Hastaların serumunda yüksek oranda düz kas antikorları(%74) ve anti-nükleer antikorlara (%71) rastlanmışsa da bu antikorların varlığı klinik parametrelerle ilişkili değildir. Hastaların %35'de anti-endothelial hücre antikorları (AECA) bulunmaktadır. Bu antikorların titrelerinin PSK ve otoimmün hepatit (OH)'de patogenez, klinik aktivite, karaciğer biokimyası ve histolojisi ile olan ilişkileri açık değilse de henüz tanımlanmamış immünolojik bozuklukların belirteçleri olabilirler (13).

PSK'lı hastalarda dolaşımda yüksek düzeyde immün komplekslerin olduğu ve bunların dolaşımdan temizlenmesinde yetersizlik olduğu gösterilmiştir. Retikuloendothelial sistem (RES) tarafından dolaşımdan immün kompleks temizleme fonksiyon bozukluğu, HLA B8 ve DR3 ile ilişkili diğer immün sistem bağlantılı hastalıklarda da gözlenmiştir. Dolaşımdaki bu immün kompleksler dokularda çökerek kompleman sisteminin klasik yolunu aktive edebilirlerse de PSK'te immünopatolojik çalışmalar hastalığın immün komplekslere bağlı olduğunu düşündürmemektedir (14). Nötrofillerin direk nükleus ve sitoplazmik yapılarına karşı antikorlar PSK, ÜK ve ÜK/PSK hastalarının yaklaşık %80'inde bulunmaktadır. Yine nötrofillerde perinükleer immünofloresans boyanmanın yani p-ANCA'nın ÜK'li hastalarda %87, PSK ve ÜK'li hastalarda %79 ve sadece PSK'li hastalarda %73 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmalarda p-ANCA'nın PSK hastalarının birinci dereceden akrabalarında %25 ve ÜK hastalarının

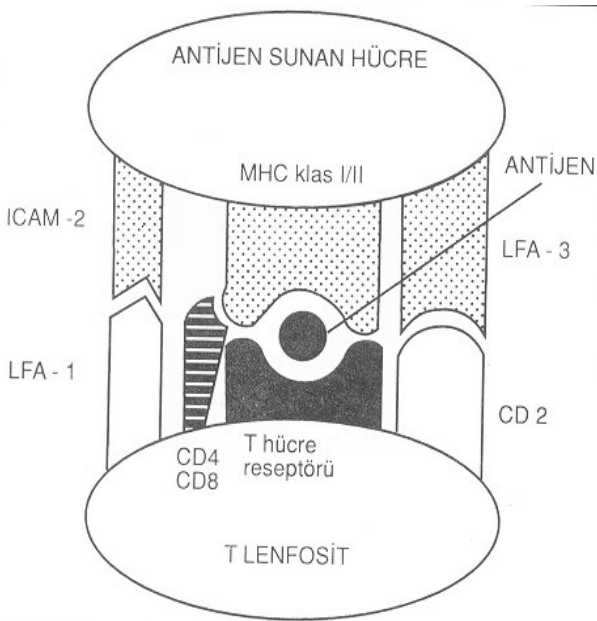
birinci dereceden akrabalarında %30 oranında pozitif olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle p-ANCA altta yatan immünolojik bozukluğun genetik bir belirteci olabilir (16). p-ANCA tarafından tanınan antijen ve bu antikorun İBH ve PSK patogeneziindeki rolünün bilinmesi patogenezi de rol oynayan ortak mekanizmayı açıklayabilir.

Ülseratif kolitli ve PSK li hastalarda kolon ve portal sisteme karşı reaksiyon veren otoantikörler tespit edilmiştir. ÜK hastalarında kolon epitelyal proteinine karşı gelişmiş monoklonal antikörler, PSK hastalarının ekstrahepatik safra kanallarını döşeyen epitelyal hücreler ile çapraz reaksiyon göstermektedir. Bu bulgu ortak bir antijen-antikör etkileşiminin PSK patogenezi de bir faktör olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada PSK hastalarının 2/3'ünde, kolon ve biliyer epitel karşı çapraz reaksiyon gösteren IgG yapısında antikörler tespit edilmiştir (17). PSK'li hastalarda hücrel immünite bozuklukları da tanımlanmıştır. Hastalarda lökositlerin in vitro olarak normal safranin protein fraksiyonuna doğru migrasyonlarının azalmış olduğu tespit edilmiştir. Biliyer epitel hücre membranı ile ilişkili olan bu protein, lenfositlerin lenfokin yapımını artırmakta ve sonuçta lökosit migrasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Bu bulgu PSK'te biliyer antijenlere karşı bir hücrel immün cevap olduğunu göstermektedir. Lökositlerin benzer şekilde inhibisyonu primer biliyer siroz (PBS) ve kronik aktif hepatitte de görülmesi bu olayın PSK'e özgü olmadığını göstermektedir.

Hastalardan yapılan karaciğer biyopsilerinin çoğunda periportal mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edilmiş olup bu hücrelerin en az %80'i T lenfositlerdir. PSK'te dolaşımda ve karaciğer dokusundaki T hücrelerinin özelliklerine yönelik çalışmalar vardır. Dolaşımdaki toplam T lenfosit sayısında, CD8 süpresör/sitotoksik T hücre oranında azalma ve CD4/CD8 oranında ise artış olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar bu değişikliklerin sirozlu hastalarda belirgin olduğu, ayrıca B lenfosit sayısında ve yüzdesinde belirgin artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu artış PSK'teki hipergamaglobulinemiye de açıklayabilir. B lenfosit artışı, hastalığın histolojik evresi serum gama globulin ve billuribin düzeyleri ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda ise dolaşımdaki T lenfositlerin toplam

sayısının ve CD4/CD8 oranının değişmediği tespit edilmiştir (18). CD8 süpresör/sitotoksik hücreler de temel olarak biliyer kanaliküllerle ilişki içindedir. Kanalikülleri çevreleyen T hücrelerinin bir kısmı IL-2 reseptörleri veya HLA DR ekspresyonu gösterirler. Bununla birlikte presirotik PSK hastalarında T hücre alt gruplarının istikrarlı bir dağılımlarının olmadığı da gösterilmiştir (19).

Bazı çalışmalarda PSK'li hastaların periferik kanında belirgin olarak artmış CD8 süpresör/sitotoksik T hücrelerinin, olog miks lenfosit reaksiyonu ile aktive oldukları gösterilmiştir. Bu CD8 pozitif hücrelerin, olog hücrelerdeki MHC klas I ile karşılaşmaları sonucu aktive olmaları, olog hücrelere karşı artmış otoreaktivitenin PSK patogenezi de bir faktör olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, periferik kan lenfositlerinin concavalin-A''(Con A) tarafından uyarılmış süpresör T hücre aktivitesinin, olog responder hücrelerin mitojenle uyarılmış blastogenezi yönünde olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise benzer şekilde PSK ve OH'li hastaların hepatositlerine karşı artmış lenfosit sitotoksitesi ortaya konmuştur. PBS ve OH'te bildirilen Con A ile uyarılmış T hücre süpresyon fonksiyon bozukluğu, PSK patogenezi de önemli olabilir (20). İn vivo olarak gösterilmemekle birlikte, immünglobulin yapımında süpresör T hücre kontrolü gibi bir bozukluğun otoantikörlerin yapılmasını sağlıyor olabilir. Bununla birlikte yetersiz T hücre fonksiyonlarının PSK'te primer bir olay mı yoksa sonradan mı kazanıldığı açık değildir. Primer sklerozan kolanjit ve PBS hastalarında biliyer epitelde tipik olmayan MHC klas II antijen ekspresyonunun bulunması ilgi çekicidir (21). Biliyer epitel hücrelerindeki fonksiyonunun ne olduğu bilinmemekle birlikte, HLA DR'nin bu hücrelerin varsayılan organizmaya ait veya yabancı antijenleri CD4 T hücrelerine sunduğu şeklinde bir fikir yürütülebilir. Sonuçta aktivasyon olmakta ve hücre hasarı ortaya çıkmaktadır. Yani PSK'te biliyer epitelde atipik HLA DR ekspresyonu olması, hastalığın otoimmün patogenezi olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bu atipik HLA DR ekspresyonu biliyer obstrüksiyon ve inflamasyona sekonder de olabilir. Çünkü HLA DR ekspresyonunun ekstrahepatik safra kanal tıkanıklığı olan hastaların biliyer epitelinde de olduğu tespit edilmiştir. İlginç olan nokta atipik HLA DR ekspresyonunun ÜK'li



Şekil 1. T lenfosit ve antijen sunan hücre arasındaki ilişkide yer alan moleküllerin şematik gösterimi.

hastalarda kolon epitelial hücrelerinde de gösterilmiş olmasıdır (22).

T lenfositler ve antijen sunan hücreler arasındaki etkileşim birtakım moleküller tarafından düzenlenir (Şekil 1). T helper hücrelerde bulunan CD4 molekülü ASH üzerinde MHC klas II molekülünün sabit bölümüne bağlanırken, sitotoksik T hücrelerinde bulunan CD8 molekülü ise ASH üzerindeki MHC klas I molekülüne bağlanmaktadır. Antijenin tanınması sırasında ya da öncesinde antijenden bağımsız konjugat oluşumunda en az iki farklı molekül gerekli olup bunların artmış T hücre/antijen sunan hücre birleşmesini düzenlediği düşünülmektedir. Bunlardan birisi T hücreler üzerinde bulunan LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen)'in ASH üzerindeki interselüler adezyon molekülüne (ICAM-1) bağlanması, diğeri'de T hücre üzerindeki CD2 molekülünün APC üzerindeki LFA-3'e bağlanmasıdır. Safra kanal epitelinde ICAM-1 ekspresyonu sadece son dönem sirotik PSK hastalarında gösterilebilmiştir. Bu bulgu hastalığın oluşumunda ICAM-1'in rolü olmayabileceğini göstermektedir (23). Bununla birlikte, LFA-1 çok sayıda intrahepatik lenfosit üzerinde bulunmaktadır yani T hücre üzerindeki LFA-1 ve ICAM-2 arasında ICAM-1'den bağımsız bir etkileşimin olması ya da PSK hastalarının biliyer

kanal epitelinde halen tanımlanmamış diğer adhezyon moleküllerinin bulunması mümkündür. PSK'te, HLA DR ve ICAM-1 biliyer epitel üzerinde birlikte bulunmamaktadır bu nedenle her birisi için farklı düzenleyici mekanizmalar veya down-regülatör faktörler bulunabilir. PSK hastalarında dolaşımda yüksek düzeylerde ICAM-1 tespit edilmiş olup bunlar fonksiyonel olarak aktif oldukları için, aktif lenfositlerdeki LFA-1'i bloke edebilirler ve sonuçta antijen sunan biliyer epitel üzerindeki ICAM-1 veya ICAM-2'ye bağlanmayı önlerler. Bu şekilde bir mekanizma hücre adezyonu ve inflamasyonun otoregülasyonunu sağlayabilir (24).

PSK'in patogenezi tam olarak anlaşılamadığı için, tıbbi tedaviler sınırlıdır. İlaç tedavisinin etkili olabilmesi için, tedaviye geniş safra kanal hasarı olmadan önce başlanması gereklidir. Hastalığın düzenli bir seyri olmadığı için ilaç tedavisini değerlendirmek de zordur. Tedavi çalışmalarının farklı hastalık evrelerinde yapılmış olması da sonuçların birbiriyle karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. PSK immünolojik nedenlerle ortaya çıktığı kabul edildiğinden immünoşüpresif ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmıştır. Kortikosteroidler (monoterapi ya da kolşisinle birlikte), kolşisin, azathioprin, kolestiramin, antibiyotikler ve penisilaminin PSK'te etkili olmadığı gözlenmiştir (25,26).

Sirotik evrede olan hastalarda, oral pulse metotrexat tedavisinin PSK'te etkili olmadığı görülmüşse de metotrexat presirotik hastalarda fayda sağlayabilmektedir (27). Yapılan çalışmalarda, siklosporinin PSK'ten siroza doğru olan seyri etkilemediği tespit edilmiştir. FK506 gibi diğer immünoşüpresif ilaçlar veya sitokinlerle ya da hücre yüzey belirteçlerine karşı monoklonal antikörlerle tedavi PSK'te faydalı olabilir ancak bu konularla ilgili yeterli çalışmalar yetersizdir (27,28). Bugün için PSK tedavisinde ümit verici ilaç ursodeoksikolik asit (UDKA) olup bu ilaç PSK ile benzerlikleri olan PBS tedavisinde de etkili olduğu ortaya konmuştur (29).

Primer sklerozan kolanjit ve PBS kronik sendromlar olup klinik ve biyokimyasal olarak ayırıcı tanıları zor olabilir. Her iki hastalıkta da safra kanallarının fibroobliteratif inflamasyonu vardır, ancak safra kanallarını farklı düzeylerde tutmaktadırlar. PSK intra ve ekstrahepatik safra kanallarının yıkımı ile karakterizedir. PBS sıklıkla orta

**Tablo 1.** UDKA'nın PBS ve PSK'te multifaktöriyer etki mekanizmaları

- 1) Hidrofilik safra asit havuzunun zenginleştirilmesi
  - \* Toksik hidrofobik safra asitlerinin ileumdan geri emiliminin azaltılması (35)
  - \* Toksik hidrofobik safra asitlerinin hepatik klirensinin artırılması (36)
- 2) Biliyer epitel ve hepatositlerde membran stabilize edici ve sitoprotektif etkiler
- 3) İmmünomodülatuar etkiler (37)
  - \* Toksik hidrofobik safra asitlerinin immünsüpresif etkilerinin azaltılması
  - \* Hepatosit ve biliyer epitelde anormal MHC klas I/II ekspresyonunun azaltılması

yaş kadınlarda görülür ve serumda mitokondriyal antikorlar genellikle pozitifdir. Gerektiğinde ERCP uygulanarak bu iki hastalığın ayırıcı tanısı yapılabilir. Histolojik görünimleri birbiriyle karıştırdığından, karaciğer biyopsisi ile PBS, PSK'ten ayrılmayabilir. Her iki hastalıkta da hepatositlerde MHC klas I ekspresyonu mevcut olup safra kanallarının etrafını infiltre eden başlıca hücreler HLA DR ekspresyonu olan lenfositlerdir. Yani safra kanallarının hasarı asıl olarak immünolojik bir olaydır (21,24,30).

Ursadeoksikolik asitin PBS'daki faydalı etkileri biyokimyasal parametrelere yansımaktadır (31). Bazen de bu olumlu etkiler klinik ve histolojik bulguların düzelmesiyle birlikte olabilir (32). UDKA'nın PBS'un progresyonunu yavaşlattığı ve karaciğer transplantasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan tedavi çalışmalarında ALP, GGT ve transaminaz düzeylerinde belirgin düşme olduğu gösterilmiştir (33). UDKA'nın diğer ilaçlarla kombinasyonu da denenmişse de bir çalışmada UDKA ve MTX birlikte kullanılmasının etkinliğinin yalnızca UDKA tedavisinden daha iyi olmadığı gözlenmiş ve toksik etkileri nedeniyle MTX tedaviden çıkartılmak zorunda kalınmıştır (34). UDKA'nın PSK ve PBS'daki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bu etkinin karmaşık ve multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (Tablo 1). UDKA toksik olmayan hidofilik bir madde olup safra asit havuzunda düşük konsantrasyonlarda bulunur. Kolestatik hastalıklarda toksik potansiyeli olan hidrofobik endojen safra asitlerinin karaciğerde birikmesi hepatosit hasarı oluşturmaktadır. UDKA toksik safra asitlerinin hepatik klirensini artırır (35) ve ileumdan geri emilim miktarını düşürür. Böylece toksik olmayan UDKA'dan zengin bir safra asit havuzu oluşur. Ayrıca UDKA yüksek kolelatik etkisiyle de toksik safra asitlerinin hepatik

klirensini artırmaktadır (36). Daha da önemlisi UDKA'nın hepatosit ve biliyer epitel düzeyinde direkt membran stabilize edici ve sitoprotektif etkisi olduğuna dair bulgular vardır. Bununla birlikte, UDKA'nın faydalı etkisinin en azından bir kısmı immünomodülatuar bir etkinliğe de bağlı olabilir (37).

İn vitro çalışmalarda kenodeoksi kolik asitin hücrel immünite üzerinde güçlü immünsüpresif etkisi gösterilmiştir, buna karşın UDKA'nın bu tür etkisi çok az bulunmuştur. UDKA, PSK ve PBS'lu hastalarda endojen safra asitlerinin immünsüpresif etkilerini antagonize etmek ya da onların yerine geçmek suretiyle immün sisteme etki edebilmektedir (38). PSK ve PBS'lu hastalarda UDKA tedavisi sonrasında hepatositlerde HLA klas I ve biliyer epitelde HLA DR ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (39). T hücre bağımlı immün cevapların indüksiyonu HLA klas II molekülleriyle kontrol edilir ve sitotoksik T lenfositler tarafından hedef hücrenin lizise uğratılması için HLA klas I moleküllerinin varlığı gereklidir. UDKA tedavisiyle hepatositlerde HLA klas I moleküllerinin ve biliyer epitelde klas II moleküllerinin azalmış olması, UDKA'nın PSK ve PBS'daki immünomodülatuar etkisini gösterebilir. Bununla birlikte, kolestatik kendisi de hepatositlerde klas I ve biliyer epitelde klas II ekspresyonuna neden olabildiği için, UDKA tedavisiyle oluşan bu down regülasyon, kolestatik ortadan kalkması ve safra asit havuzunun bileşiminin değişmesinin sonucunda da olabilir (40). İlaç tedavisi dışında, son dönem sirotik hastalarda karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir. Biliyer obstrüksiyon ve kolanjit olan PSK hastalarında, endoskopik balon dilatasyonu, bujinal ve dominant ekstrahepatik safra kanal darlığına stent yerleştirilmesi diğer tedavi seçenekleridir (41,42).

Sonuç olarak, hücrel ve humoral immünite bozuklukları, hepatositlerde ve biliyer epitelde anormal HLA ekspresyonunun gösterilmesi ve genetik predispozisyonunun ortaya konması PSK'in otoimmün bir patogenezi olduğunu gösterir. PSK ve İBH'da barsak ve biliyer sistem epitelinde MHC klas II molekülleri tarafından sunulan ortak bir antijenin varlığı, bu iki hastalığın otoimmün patogenezinde paylaşılan bir özellik olduğu şeklinde yorum yapılabilir. UDKA hepatosit ve biliyer epitel hücrelerindeki anormal HLA ekspresyonunu azaltarak PSK'teki immünite bozukluğunu düzeltiyor olabilir. UDKA'nın faydalı etkileri ile ilgili olarak, tek başına ya da diğer immüsupresif ilaçlarla birlikte çalışmalar yapılabilir. UDKA'nın hastaların yaşam süresini uzatıp uzatmadığına ilişkin daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- Esber EJ, Ferguson DR. Primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 2(2):131-46.
- Boberg KM, Lundin K, Schrupf E. Etiology and pathogenesis in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 204:47-58.
- Yamada S, Ishii M, Liang LS, et al. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine in rats. *J Gastroenterol* 1994; 29(5):631-6.
- Chapman RW. Aetiology and natural history of primary sclerosing cholangitis: A decade of progress? *Gut* 1991; 32:1443-45.
- Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA B8. *Gut* 1983; 24:38-41.
- Donaldson PT, Farrant JM, Wilkinson ML, et al. Dual association of HLA DR2 and DR3 with of PSC. *Hepatology* 1991; 13:129-33.
- Vierling JM. Hepatobiliary complications of ulcerative colitis and Chron's disease. *Hepatology. A text book of liver disease. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 1126-58.*
- Zetterquist H, Broome U, Einarson K, et al. HLA clas II genes in PSC and chronic inflammatory bowel disease:No HLA DRw52a association in Swedish patients with sclerosing cholangitis. *Gut* 1992; 33:942-6.
- Farrant JM, Doherty DG, Donaldson PT, et al. Amino acid substitutions at position 38 of the BR beta polypeptide confer susceptibility to and protection from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1992; 16:390-5.
- Mehal WZ, Lo YM, Wordsworth BP, et al. HLA DR4 is a marker for rapid disease progression in PSC. *Gastroenterology* 1994; 106(1):160-7.
- Kella K, Hofmann WJ, Keysev K, et al. Coincidence of PSC and sarcoidosis. *Gastroenterol* 1997; 35(1):33-9.
- Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, et al. Association of TNF and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alfa and TNF-beta by human mononuclear cells.A possible link to IDDM. *Eur J Immunol* 1993; 23:224-31.
- Senbold F, Weber P, Jenss H. Antioimmüne hepatitis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1997; 35(1)29-32.
- Senaldi G, Donaldson PT, Magrin S, et al. Activation of the complement system in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1989; 97:1430-34.
- Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al. Neutrophilic cytoplasmic antibodies:A link between PSC and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1385-91.
- Seibold F, Slametschka D, Grekor M, et al. Neutrophil autoantibodies:a genetic marker in PSC and colon epithelium. *Gastroenterology* 1994; 107(2):532-6.
- Mandal A, Dasgupta A, Jeffers L, et al. Autoantibodies in PSC against a shared peptide in biliary and colon epithelium. *Gastroenterology* 1994; 106(1):185-92.
- Probert CS, Christ AD,Turner JR, et al. Analysis of human common bile duct-associated T cell. *J Immunol* 1997; 158(4):1941-48.
- Broome U, Hultcrantz R, Scheynius A. Lack of concomitant expression of ICAM-1and HLA DR on bile duct cells from patients with primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Scan J Gastroenterol* 1993; 28:126-30.
- Kilby AE, Krawitt EL, Alberyini RJ, et al. Supresor T cell deficiency in primary sclerosing cholangitis. Case and family study. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1213-16.
- Broome U, Glaumann H, Hulterantz R, et al. Distribution of HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ antigens in liver tissue from patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:54-8.
- Mayer I, Eisenhart D, Salomon P, et al. Expression of class II molecules on intestinal epithelial cells in humans. Differences between normal and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100:3-12.
- Polzien F, Ramadori G. Increased ICAM-1 serum concentration in cholestasis. *J.Hepatol* 1996; 25(6):877-86.
- Broome U, Hauzenberger D, Klominek J. Adhesion molekules in PSC and PBC. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(11):1109-12.
- Lindor KD, Wiesner RH, Cowell LJ, et al. The combination of prednisone and colchicine in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenteral* 1991; 1:57-61.
- Olson R, Broome U, Danielsson A, et al. Colchine treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108(4)1199-203.
- SandbornW, Wiesner WH, Tremaine WJ, et al. Ulcerative colitis disease activity following treatment of associated PSC and PBC with cyclosporine. *Gut* 1993; 34:242-6.

28. Sherlock S. Primary biliary cirrhosis: Clarifying The issues. *Am J Med* 1994; 96 (Supp 1A):27-33.
29. Van Thiel DH, Carroll P, Abu Elmagd K, et al. Tacrolimus(FK 506) a treatment for primary sclerosing cholangitis:results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(3):455-9.
30. Buckley SE, DiPalma JA. Recognizing primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Am Fam Physician* 1996; 53(1):195-200.
31. Schonfeld J, Zotz R, Mahl M, et al. Primary sclerosing cholangitis: conventional and quantitative liver function tests during long-term therapy with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterol* 1996; 34(2):123-7.
32. Lindor KD. Ursadiol for primary PSC. *N Engl J Med* 1997; 336(10); 719-21.
33. Seksen S, Random RK. UDCA in the treatment of liver disease. *Pastgrad Med J* 1997; 73(856)75-80.
34. Lindor KD, Jorgensen RA, Anderson ML, et al. Ursodeoxycholic acid and methotrexate for PSC:a pilot study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(3):511-5.
35. Sauter G, Beuers U, Paumgartner G. Effect of dietary fiber on serum bile acids in patients with chronic cholestatic liver disease under ursodeoxycholic acid therapy. *Digestion* 1995; 56(6):523-7.
36. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, et al. Biliary secretion of bile acids and lipids in PSC. Influence of cholestasis and effect of UDCA treatment. *J Hepatol* 1995; 23(3):283-9.
37. Meeberg PC, Wolf hagen HR. Single or multiple dose UDCA for cholestatic liver disease. *J Hepatol* 1996; 25(6):887-94.
38. Kaplan MM. Forward better treatment of PSC. *N Engl J Med* 1997; 336(10);681-5.
39. Lo SK, Fleming KA, Chapman RW. A 2-year follow-up study of anti-neutrophil antibody in primary sclerosing cholangitis:relationship to clinical activity, liver biochemistry and UDCAnt. *J Hapatol* 1994; 21(6):974-8.
40. Calmus Y, Arvieux C, Panel P, et al. Cholestasis induces major histocompatibility complex class I expression in hepatocytes. *Gastroenterology* 1992; 102:1371-77.
41. Klomp maker J, Haagsma R, et al. PSC and liver transplantation *Hepatology* 1997; 25(1);254.
42. Wiesner RH. Current concepts in PSC. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(10):969-82.