

Karaciğer hastalıklarında ursodeoksikolik asit tedavisi

Dr. Ömer ÖZBAKIR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kayseri



Ö. ÖZBAKIR

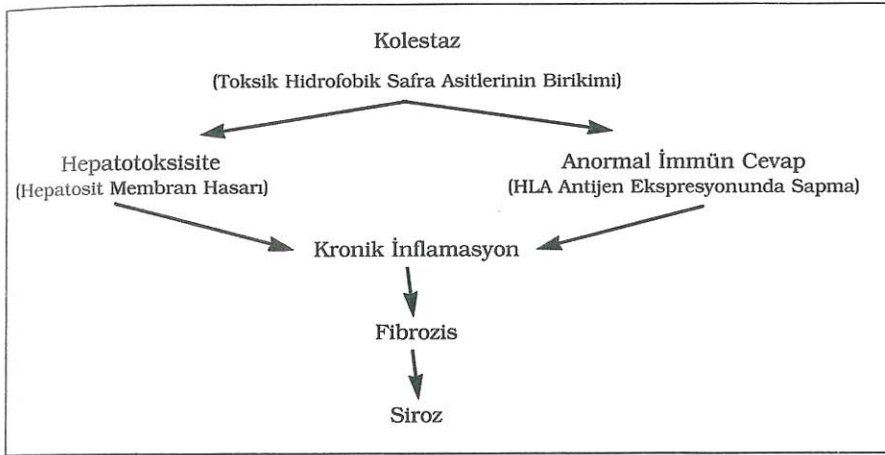
Normal insan safrasında çok düşük miktarlarda bulunan bir safra asidi olan ursodeoksikolik asit (ursodiol) ilk kez bu yüzyılın başlarında, geleneksel tıpta çeşitli amaçlarla kullanılan Çin Siyah Ayısı'nın safrasından izole edilmiştir (1) . Daha sonra Japonya'da sentetik olarak üretimine başlanan bu safra asidi 1970'li yıllardan itibaren çeşitli kolestatik karaciğer hastalıklarında kullanılmaya başlanmış ve özellikle 1980'li yıllardan sonra kullanım endikasyonlarıyla ilgili çalışmalar büyük sayılara ulaşmıştır.

Safra kolesterol, fosfolipidler ve safra tuzları olmak üzere, başlıca üç lipid grubu içerir. Safra tuzlarının %98'i enterohepatik dola-

şımından gelirken, kalan kısım hepatositler tarafından de novo üretilmektedir. Portal dolaşımda bulunan safra tuzlarının hemen tamamı hepatositlerin bazolateral membranında gerçekleşen aktif işlemlerle hücre içerisine alınmakta ve taurin veya glisin ile konjuge edildikten sonra kanaliküler membrandan yine aktif olarak safraya salınmaktadır (2) . Safra tuzlarının önemli bir kısmı hidrofobik özelliktedir ve bu özellik ile hepatotoksikite arasında doğrudan ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Safra tuzlarına eklenen her hidroksil grubu, tuzun hidrofobik olma özelliğini azaltarak hidrofilik olma özelliğini ön plana çıkarmaktadır. Dolayısıyla, litokolik asit gibi monohidroksi safra tuzları deoksikolik asit ve kenodeoksikolik asit (kenodiol) gibi dihidroksi safra tuzlarından ve bunlar da kolik asit gibi trihidroksi safra tuzlarından daha fazla hepatotoksiktir (3) . Ursodiol major safra tuzlarından kenodiol'ün 7β epimeridir ve daha önce de ifade edildiği gibi, normal insan safra tuzu havuzunun ancak %1'ini teşkil eder (4) . Kendisi de bir dihidroksi safra tuzu olmakla beraber, hidroksil grubunun β yerleşimi kenodiolden daha fazla hidrofilik ve bundan dolayı da daha az hepatotoksik olmasını sağlamaktadır.

Kolestatik karaciğer hastalıklarında görülen parankimal hasarın hiç değilse bir kısmından toksik safra tuzlarının karaciğer içerisinde birikimi sorumlu tutulmaktadır. Safra tuzlarının etkisiyle ortaya çıkan hepatosit ve safra epitel hasarı hepatobiliyer zedelenmeyi

Tedavi dozlarında verilen ursodiol'ün hiperkolerezis, toksik safra tuzlarının ileumdan geri emilimini azaltma, safrada bulunan hidrofobik safra tuzlarının yerine geçerek safranın kompozisyonunu değiştirme, membran stabilizasyonu ve immünomodülasyon gibi çeşitli etkileri ile, kolestatik karaciğer hastalıklarında siroza kadar giden patolojik değişiklikleri önleyebildiğine inanılmaktadır



Şekil 1. Kolestatik karaciğer hastalıklarında patogeneze (3 numaralı kaynaktan değiştirilmiştir.)

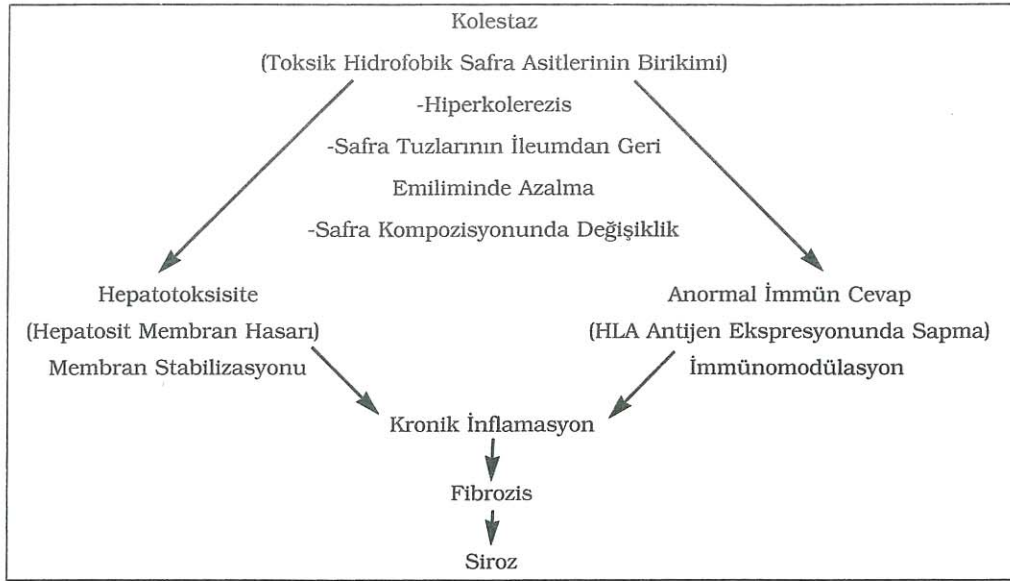
şiddetlendirerek fibrozis ve siroz gelişimine kadar varabilecek bir takım patolojik değişikliklerin başlamasına neden olur. Bunun yanı sıra, primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) gibi immün kökenli safra kanal hasarından kaynaklandığı düşünülen hastalıklarda kolestazın bölgesel immün fonksiyonlardaki bozulmayı şiddetlendirdiği düşünülmektedir (Şekil 1). Örneğin deneysel olarak safra kanalı bağlanan sıçanlarda hücresel bağışıklık ve hepatositlerdeki HLA class I antijenlerinin ekspresyonunda çeşitli değişiklikler olduğu bildirilmiştir (4). Benzer şekilde, PBS'lu hastalarda safra kanallarında gözlenen immün kökenli hasardan epitel hücrelerindeki anormal HLA class II antijen ekspresyonu, periportal ve lobuler nekrozdan ise hepatositlerdeki anormal HLA class I antijen ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (5).

İlk kez 1985 yılında, Leuschner ve arkadaşları, kolesterol safra taşlarını eritmek amacıyla ursodiol kullanan kronik aktif hepatitli hastalarda serum aminotransferaz düzeyle-

rinde belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir (6). Bu önemli gözlemi izleyen yıllarda çeşitli karaciğer hastalıklarında yapılan çalışmaların büyük bir kısmında da benzer sonuçların elde edilmesi, ursodiol'ü Hepatoloji'nin popüler ilaçlarından birisi haline getirmiştir.

Tedavi dozlarında verilen ursodiol'ün hiperkolerezis, toksik safra tuzlarının ileumdan geri emilimini azaltma, safrada bulunan hidrofobik safra tuzlarının yerine geçerek safranın kompozisyonunu değiştirme, membran stabilizasyonu ve immünomodülasyon gibi çeşitli etkileri ile, kolestatik karaciğer hastalıklarında siroza kadar giden patolojik değişiklikleri önleyebildiğine inanılmaktadır (Şekil 2).

Ursodiol kanaliküler safra akımını artırarak hiperkolerezise neden olmakta ve bu yolla toksik safra asitlerinin vücuttan uzaklaştırıl-



Şekil 2. Ursodiol'ün kolestatik karaciğer hastalıklarının patogenezinin etkileri
(3 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

masını kolaylaştırmaktadır (3). Bazı yazarlar ankonjuge ursodiol'ün bikarbonattan zengin hiperkolerezise neden olduğu kanısındadır. Bu etkinin protonlanmış ursodiol'ün kolehepatik dolaşıma sokulması ya da doğrudan hepatosit bikarbonat taşınımının uyarılması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (7). Ancak, hiperkolerezisin kolestatik karaciğer hastalıkları üzerindeki olumlu etkisi tartışmalıdır. Örneğin taurodehidrokolik asit gibi ursodiol'den daha güçlü koleretik bir ajanın safra tuzlarına bağlı karaciğer hasarını önlemede yetersiz kaldığı bildirilmektedir (3).

Ursodiol'ün primer safra asitlerinin ileumdan geri emilimini önlediği gösterilmiştir (8,9). Böylelikle, safra içerisinde hidrofobik toksik safra tuzlarının ve dolayısıyla bunlara bağlı hepatotoksisitenin azaldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, kolestatik karaciğer hastalıklarında kaşıntıyı gidermek amacıyla verilen kolestiramin'in endojen safra asidi konsantrasyonunu belirgin bir şekilde azaltmasına karşın karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmaması (10), bu düşünceyi tartışmalı hale getirmektedir.

Ursodiol ile tedavi edilen PBS'lu hastalarda HLA class I antijen ekspresyonunun azaldığı ve buna bağlı olarak karaciğer parankimindeki nekroz ve inflamasyonun gerilediği, HLA

class II antijen ekspresyonunun etkilenmediği, serumdaki immünoglobulinler yanı sıra interlökin-2 ve interlökin-4 düzeyleri ile anti-mitokondriyal antikor titresinin azaldığı ortaya konmuştur (5,11-14). Bu bulgular ursodiol'ün bağışıklık sistemini düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu ve bu nedenle çeşitli karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Ursodiol'ün bir başka önemli etkisi hücre membranlarının stabilizasyonudur. İlacın özellikle hepatositlerin membranındaki kolesterol ve fosfolipidlerin çözünürlüğünü azaltarak toksik safra tuzlarının hepatotoksik etkisini engellediği düşünülmektedir (15,16). Tüm bu etkilerin yanında, yüksek dozlarda verilen ursodiol tarafından oluşturulan miçellerin süperoksit dismutaz aktivitesi göstererek serbest oksijen radikallerini zararsız moleküller haline çevirdiği de öne sürülmektedir (17). Ancak, ilacın bu etkisi henüz kesinlik kazanmış değildir.

Oral yolla alınan ursodiol'ün % 30-60'ı bağırsaklardan emilir. İlacın dozu arttıkça, emilim oranı azalmaktadır. Emilim jejunum ve ileum boyunca noniyonik pasif diffüzyonla gerçekleşirken, ileumda ayrıca aktif taşıyıcı sistemler de devreye girer. Bunun yanı sıra, kolon da emilimde önemli bir görev üstlenir ve bazı durumlarda alınan dozun %20'sinin

Tablo 1. Ursodiol'ün Farmakolojik Özellikleri

Olağan Doz	: 10-15 mg/kg-gün
Emilim Oranı	: %30-60
Emilim Yeri	: İnce ve Kalın Bağırsaklar
Karaciğerde İlk Geçiş Etkisi	: %60
Safrada Zirve Düzeyine Ulaşma Süresi	: 1-3 saat
Biyolojik Yarı Ömrü	: 3.5-5.8 gün
İlaç Etkileşimleri	: Kolestiramin, kolestipol, aktif kömür, sukralfat, antasitler

emilimini gerçekleştirir. Emilen ursodiol'ün %60'tan fazlası karaciğerden ilk geçişte hepatositler içerisine alınır. Dolayısıyla, kolestatik ve belirgin karaciğer hastalığı olmadığı takdirde, ilacın çok az bir kısmı sistemik dolaşıma aktarılabilmektedir. Karaciğerde glisin veya taurinle konjugasyondan sonra süratle safraya atılan ursodiol alımından 1-3 saat sonra buradaki zirve düzeyine ulaşır. Farmakolojik dozlarda safranın temel tuzu haline gelerek, safra tuzu havuzundaki payı %50'ye kadar çıkar. Daha sonra bağırsağa geçen ursodiol'ün büyük bir kısmı geri emilirken, bir kısmı da çözünmeyen safra tuzları haline dönüştürülerek feçesle atılır. İnsanlarda ursodiol'ün biyolojik yarı ömrü 3.5 ile 5.8 gün arasında değişmektedir. İlaç kesildikten sonra, safra ve serumdaki düzeyleri giderek düşer. Kolestiramin, kolestipol, aktif kömür, sukralfat ve antasitler gibi ajanlar ursodiol'ün emilimini bozarak biyoyararlanımını azaltırlar (4) (Tablo 1).

Ursodiol'ün klinikte kullanıldığı durumların başında kolesterol safra taşları gelmektedir. Özellikle yüksek operatif risk taşıyan ya da ameliyat olmak istemeyen hastalarda en sık başvuru bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. İlaç etkisini başlıca kolesterolü taş yüzeyinden çözmek suretiyle gösterir. Bunun yanı sıra doymuş safranin doymamış hale getirilmesi, kolesterolün bağırsaktan emiliminin azaltılması, karaciğerdeki kolesterol sentezinin yavaşlatılması ve nihayet, karaciğerdeki safra tuzu yapımının engellenerek kolesterolün safra tuzlarına dönüşümünün ko-

laylaştırılması gibi etkileri de taşların eritilmesine yardımcı olmaktadır (4). Günümüzde laparoskopik kolesistektomi ve ERCP tekniklerinin gelişimine paralel olarak, safra taşlarının tedavisinde ursodiol kullanımından büyük oranda vazgeçilmiştir.

Akut veya tekrarlayan ve idiopatik olarak nitelendirilen pankreatitlerin yaklaşık olarak %70'inden biliyer mikrolityazis sorumlu tutulmaktadır. Kolesterol monohidrat kristalleri, kalsiyum bilirubinat granülleri ve kalsiyum karbonat mikrosferolitlerinden meydana gelen biliyer mikrolityazis, ya da diğer adıyla safra çamuru ursodiol tedavisinin bir başka endikasyonunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda yapılan bir çalışmada 3-6 ay süreyle uygulanan ursodiol tedavisi ile hastaların %50'sinde safra çamurunun kaybolduğu ve %61'inde pankreatit ataklarının önüne geçildiği gösterilmiştir (18).

Ursodiol tedavisinin en yoğun biçimde uygulandığı kolestatik karaciğer hastalığı PBS'dur. Bu hastalarda ursodiol tedavisi ile serum bilirubin, alkalen fosfataz, amino transferazlar ve γ -glutamil transpeptidaz düzeylerinde belirgin düşme olduğu gösterilmiştir (12,19,20). Bunun yanı sıra, kaşıntı ve yorgunluk gibi klinik belirtilerle serum immünoglobulin M düzeyi ve antimitokondriyal antikor titresinde iyileşme olduğu da bildirilmektedir (12). Tüm bunlara ek olarak ve belki de daha önemlisi, 1-2 yıllık tedavi dönemi sonunda başlangıç biyopsilerine göre belirgin histolojik düzelme görüldüğü öne sürülmek-

Ursodiol'ün klinikte kullanıldığı durumların başında kolesterol safra taşları gelmektedir. Özellikle yüksek operatif risk taşıyan ya da ameliyat olmak istemeyen hastalarda en sık başvuru bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır.

tedir (12,21) . 1985 - 1992 yılları arasında 800 PBS'lu hastada yapılan 12 araştırmayı kapsayan bir meta-analizin sonuçları da bu bulguları destekler niteliktedir (22) . Herşeye rağmen, ursodiol tedavisinin PBS'un doğal gidişine etkisi belirsiz ve tartışmalıdır. Örneğin Perdigoto ve Weisner, ursodiol tedavisi ile semptomatik ve biyokimyasal iyileşme gözlenen üç PBS'lu hastada hastalığın ilerlediğini ve varis kanamasına neden olduğunu bildirmişlerdir (23) . İlacın bu hastalığındaki etkinliğinin kanıtlanabilmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ursodiol tedavisinin uygulandığı bir başka kolestatik karaciğer hastalığı PSK'tir. Bu hastalıkta elde edilen sonuçlar PBS'da elde edilenlerle büyük benzerlik göstermektedir (24,25) . Ancak, tedavinin hastalığın uzun dönemdeki gidişine etkisi belirsizdir.

Kronik hepatitlerin tedavisinde de ursodi-

ol'ün yeri araştırılmıştır. Bu konuda ilk olarak Leuschner ve arkadaşları, kolesterol safra taşlarını eritmek amacıyla ursodiol kullanan kronik aktif hepatitli hastalarda serum aminotransferaz düzeylerinde belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir (6) . Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda da benzer şekilde serum transaminazları, alkalen fosfataz ve γ -glutamil transpeptidaz düzeylerinde anlamlı düşüşler kaydedilmiştir (3) . Özellikle kronik C hepatitli hastalarda ursodiol tedavisinin karaciğer fonksiyon testleri üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (26,27) . 1985 - 1992 yılları arasında 285 kronik hepatitli hastada yapılan 11 araştırmayı kapsayan bir meta-analizin sonuçları da bu bulguları destekler niteliktedir (22) . Ancak, aynı meta-analizde bu tedavinin karaciğer histolojisi üzerinde etkisi olmadığı vurgulanmaktadır. Bu nedenle, kronik hepatit tedavisinde ursodiol temel seçeneklerden birisi olmaktan çok,

Tablo 2. Ursodiol'ün Kullanılabildiği Hastalıklar

Kolesterol Safra Taşları
Mikrolityazis ve İdiopatik Akut Pankreatit
Primer Biliyer Siroz
Primer Sklerozan Kolanjit
Kronik C Hepatiti
Kistik Fibrozis
Total Parenteral Beslenmeye Bağlı Kolestaz
Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi
Benign Tekrarlayan İntrahepatik Kolestaz
Caroli Hastalığı
Biliyer Atrezi
Graft-versus-host Hastalığı
Karaciğer Transplantasyonundan Sonra Görülen Akut Rejeksiyon
Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması

interferon gibi etkili tedavi yöntemlerine destek olarak ve biyokimyasal parametreleri düzeltmek amacıyla kullanılabilecek bir ilaçtır. Kistik fibrozis, total parenteral beslenmeye bağlı kolestaz, gebeliğin intrahepatik kolestazı, benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz, Caroli hastalığı, biliyer atrezi, graft-versus-host hastalığı, karaciğer transplantasyonundan sonra görülen akut rejeksiyon, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması gibi klinik tablolarda ursodiol tedavisinin uygulanabileceğini ve olumlu sonuç alınacağını öne

süren çalışmalar da bulunmaktadır (3,4,28) .

Sonuç olarak; ursodiol özellikle kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında güvenle kullanılabilecek bir ilaçtır. Yan etkilerinin çok az olması, kolay alınabilmesi, hastalarda semptomatik ve biyokimyasal iyileşmeye yol açması başlıca olumlu özellikleridir. Histolojik iyileşme ve hastalıkların doğal gidişi üzerindeki etkileri ise tartışmalı ve belirsizdir. immüno-modülatör etkisinin bulunması kullanım endikasyonlarının daha da genişleyebileceği umudunu vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kitani K: Hepatoprotective effect of ursodeoxycholic acid in experimental animals. In: Strategies for the Treatment of Hepatobiliary Diseases: Paumgartner G, Stiehl A, Barbara L, Roda E (eds), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, 1990. pp. 43-56.
2. van de Meeberg PC, Wolfhagen FHJ, van Erpecum KJ, van Berge Henegouwen GP: Cholestatic liver diseases: new strategies for prevention and treatment of hepatobiliary and cholestatic diseases. *Neth J Med* 1995; 47: 30-35.
3. Cirillo NW, Zwas FR: Ursodeoxycholic acid in the treatment of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1447-1452.
4. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M, Malet PF: Ursodiol for hepatobiliary disorders. *Ann Intern Med* 1994; 121: 207-218.
5. Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R: Hepatic expression of class I and II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1990; 11: 12-15.
6. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J et al.: Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 642-649.
7. Erlinger S, Dumont M: Influence of ursodeoxycholic acid on bile secretion. In: Strategies for the Treatment of Hepatobiliary Diseases: Paumgartner G, Stiehl A, Barbara L, Roda E (eds), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, 1990. pp. 35-42.
8. Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G: Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids. *Gastroenterology* 1990; 98: 424-428.
9. Eusufzai S, Ericsson S, Cederlund T et al.: Effect of ursodeoxycholic acid treatment on ileal absorption of bile acids in man as determined by the SeHCAT test. *Gut* 1991; 32: 1044-1048.
10. Carey JB, William G: Relief of the pruritis of jaundice with a bile acid sequestering resin. *JAMA* 1961; 176: 432-435.
11. Terasaki S, Nakanuma Y, Ogino H et al.: Hepatocellular and biliary expression of HLA antigens in primary biliary cirrhosis before and after ursodeoxycholic acid therapy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1194-1199.
12. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R and the UDCA-PBC Study Group: A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 1991; 324: 1548-1554.
13. Yoshikawa M, Tsujii T, Matsumura K et al.: Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology* 1992; 16: 358-364.
14. Lacaille PK, Paradis K: The immunosuppressive effect of ursodeoxycholic acid: a comparative in vitro study on human peripheral blood mononuclear cells. *Hepatology* 1993; 18: 165-172.
15. Galle P, Theilmann L, Raedsch R et al.: Ursodeoxycholate reduces hepatotoxicity of bile salts in primary human hepatocytes. *Hepatology* 1990; 12: 486-491.
16. Güldütuna S, Zimmer G, Imhof M et al.: Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate. *Gastroenterology* 1993; 104: 1736-1744.
17. Bateson MC: Bile acid research and applications. *Lancet* 1997; 349: 5-6.
18. Ros E, Navarro S, Bru C et al.: Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-1709.
19. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V et al.: The Canadian multicenter double-blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1149-1156.
20. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP et al.: Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1284-1290.
21. Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T et al.: Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 15-23.
22. Simko V, Michael S, Prego V: Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 392-398.
23. Perdigo R, Wiesner RH: Progression of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 1389-1391.
24. Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G et al.: Treatment of primary sclerosing cholangitis with ursodeoxycholic acid. First results of a controlled study. *Hepatology* 1989; 10: 602A.
25. Beuers U, Spengler U, Kruis W et al.: Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-714.
26. Takikawa H, Yamanaka M, Miyake K et al.: Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis: a multicenter dose-finding trial. *Current Therapeutic Research* 1994; 55: 16-21.
27. Takano S, Ito Y, Yokosuka O et al.: A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 558-564.
28. Laurin J, Lindor KD, Crippin J et al.: Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.