

Ursodeoksikolik Asit İçin Tıbbi Endikasyonlar ve Etki Mekanizmaları

Meral SÖZEN, Cansel TÜRKAY

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Safra asitleri safranın temel bileşenini oluşturup karaciğerde kolesterolden sentezlenir, diyetteki yağ ve yağda çözünen vitaminlerin taşınması ve emiliminden sorumludur. Karaciğerde sentezlenen safra asitleri primer safra asitleri (kolik asit ve kenodeoksikolik asit) olarak adlandırılır. Safra asitleri safra içerisinde barsağa salınır. İntestinal bakteriler tarafından barsakta primer safra asitlerinin hidroksilasyonu ile sekonder safra asitleri (deoksikolik asit ve litokolik asit) oluşur. Ursodeoksikolik asit (UDKA) barsakta kenodeoksikolik asitin 7β epimerizasyonu sonucu oluşur ve safra asit havuzunun %1-3'ünü oluşturur (1).

Safra asitlerinin büyük bölümü terminal ileumdan emilerek tekrar karaciğere taşınarak safraya salgılanır. Buna enterohepatik sirkülasyon denir. Safra asitleri plazmada glisin ve taurin ile konjuge edilerek ya da plazma proteinleri ve intrasellüler proteinlere bağlı olarak bulunur, serbest form %5'in altındadır (2). Total safra asitlerinin %5'inden fazlasının serbest halde bulunması toksisiteye neden olur. Kolesterolün farklı pozisyonlarda ve farklı sayılarda hidroksil grubunun bağlanması safra asidinin hidrofobik ya da hidrofilik olduğunu belirlemektedir. Toksisiteden ise hidrofobisite sorumludur. Hidrofobisite özelliği sırası ile litokolik asit, deoksikolik asit, kenodeoksikolik asit, kolik asit ve ursodeoksikolik asitte azalarak bulunur (3). Safra asitleri çok uzun zamandır duodeno-gastrik reflü ve safra taşı hastalıklarında kullanılmaktadır. Son dönemlerde safra asitlerinin farmakolojik özelliklerinin incelenmesi ve yapılan çalışmalarla otoimmün komponenti olan

kolestatik karaciğer hastalıklarında da tedavideki rolü gösterilmiş olup klinik yaygın kullanıma girmiştir. UDKA'nın tedavisinde kullanıldığı hastalıklar Tablo 1'de görülmektedir.

UDKA bu hastalıklarda farklı mekanizmaları ile etkili olmaktadır. Tablo 2'de UDKA'nın etki mekanizmaları özetlenmiştir.

UDKA'nın Diğer Toksik Safra Asitleriyle Yer Değiştirmesi

Kolestaz sırasında sistemik dolaşımda ve karaciğerde safra asitleri toksik doza ulaşmaktadır ve bu durum karaciğerde nekroz, apoptoz, fibrozis ve sirozla sonuçlanır. Tedavide verilen UDKA; hepatosit, safra salgısı ve sistemik dolaşımda toksik endojen safra asitlerinin yerini alır. Böylece dolaşımdaki primer safra asidi konsantrasyonunu düşürürken sekonder safra asitlerine etkisiz olabilir, artırabilir ya da azaltabilir (6).

UDKA'nın Sitoprotektif Etkisi

Çoğu deney hayvanlarında ve rat karaciğerinden hazırlanan kültüre hepatositlerde safra asitlerinin hepatotoksik olduğu gösterilmiştir (2). Deney hayvanlarında litokolik asitin karaciğer sirozunu indüklediği ve taurin konjugatının (taurolitokolik asit) daha kolestatik olduğu gösterilmiştir. Bu toksisite biyomembranlar arası iletişimi bozar. Hidrofilik bir safra asidi olan UDKA, hidrofobik safra asitlerinin indüklediği nekroz ve apoptoza karşı koyarak kolestatı iyileştirir. Bu koruyucu etkinin UDKA'nın membran stabilizasyonu ve antiapoptotik etkisiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (5).

Tablo 1. Tedavide UDKA'nın yer aldığı hastalıklar (4)

Kolestazla birlikte seyreden hastalıklar

Primer biliyer siroz
Primer sklerozan kolanjit
Gebeliğin intrahepatik kolestazi
Karaciğerde graft versus host hastalığı
Total parenteral nutrisyon aracılığı karaciğer hastalığı
İlaç ilişkili kolestaz
Kistik fibrozis
Bilier atrezi
Alagille Sendromu
Caroli hastalığı
Progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC)
Benign rekürren intrahepatik kolestaz

Kolestaz olmadan görülen hastalıklar

Karaciğer transplantasyonu- akut rejeksiyon
Kronik viral hepatit
Alkol dışı karaciğer yağlanması
Alkolik karaciğer hastalığı
Duodenogastrik reflü safra taşlarının çözülmesi

Diğer bir mekanizma ise hepatositte sitokrom p450'nin su-büni CYP3A4'ün indüksiyonudur. Bu enzim hepatositte safra asidi metabolizmasından sorumludur ve CYP3A4'ün fazla çalışması lipofilik toksik safra asitlerinin detoksifikasyonunun hızlanmasına neden olur (7).

Hücre Membranının Korunması ve Stabilizasyonu

UDKA'nın milimolar konsantrasyonlarda hidrofobik safra asitlerinin indüklediği membran hasarına karşı kültüre edilmiş in vitro insan ve rat hepatositleri ve eritrositlerde deneysel olarak koruyucu olduğu gösterilmiştir. UDKA'nın hepatotoksik ve sitoprotektif etkisinin sadece safra asidine bağlı hasara spesifik olduğu, asetaminofen, karbontetraklorür, -naftilisotiosiyanatın oluşturduğu hasar ve iskemik reperfüzyon hasarına karşı koyamadığı bildirilmiştir. Buna karşılık bazı çalışmalarda ratlarda ve insan hepatosit G2 hücre bağlantılarında etanole bağlı hücre hasarına karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür. Bunlara ek olarak invitro olarak UDKA'nın insan fibroblastlarında platelet aracılığı büyüme faktörünü (PDGF) stimüle ederek fibroproliferatif aktiviteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu deneysel olarak UDKA'nın antifibrotik etkilerini açıklamaktadır (8).

UDKA konjugatlarının yüksek konsantrasyonlarda membran stabilize edici etkisinin ortaya çıkmasına rağmen, tedavi altın-

da sistemik dolaşımda invivo koşullarda bu seviyeye ulaşmamaktadır. Bu bulgular safra kanal epiteli için önemli olabilir. Kolanjiositler konjuge safra asitlerinin fosfolipidlerle miçel formasyonunda bulunmasıyla hayatta kalabilir. UDKA ile tedavi edilen primer biliyer siroz (PBS)'li hastalarda safra konjuge UDKA predominant safra asidi olur. Ölçümlerde açlık safrasında safra asidi düzeyi %30-40 düzeyinde iken plasebo alanlarda %0,4-0,6 düzeyinde bulunmuştur. Bu nedenle UDKA'nın direk membran koruyucu etkisi safra kanal epiteli üzerinde ana rol oynamaktadır. Çünkü gerekli yüksek konsantrasyonlar ancak bu lokalizasyonda sağlanır (5).

Antiapoptotik Etki

Apoptozis organizmada hasara uğramış ve yaşlanmış hücrelerin yok edilmesidir. Hepatosit ve safra kanal epitelinde apoptozisin disregülasyonu kolestatik karaciğer hasarına katkıda bulunur. Hidrofobik safra asitleri hepatosit hücre yüzeyindeki proapoptotik Fas reseptörünü aktive ederek, apoptozisi indükler, bunu katepsin B'nin nükleer translokasyonu ve kaspazların aktivasyonu takip eder. Kolanjiosit apoptozu PBS'li hastalarda etkilenen küçük interlobuler safra kanallarında proapoptotik Fas reseptör ekspresyonu artmaktadır.

Rodrigues ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UDKA ve hidrofobik safra asitleri, etanol, transforming growth faktör β ve Fas ligand gibi çeşitli proapoptotik stimuluslar verildiğinde, in vitro hepatosit ve diğer hücrelerde apoptozu %50-100 oranında inhibe ettiği gözlenmiştir (5).

Sola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UDKA'nın glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlerini aktive ederek hücreleri apoptozdan koruduğu gözlenmiştir (9). Koga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PBS'li hastalarda hepatosit ve

Tablo 2. UDKA'nın etki mekanizmaları (5)

- UDKA'nın toksik endojen safra asitleriyle yer değiştirmesi
- Sitoprotektif etkisi
- Hücre membranının korunması ve stabilizasyonu
- Antiapoptotik etki
- İmmünmodülatör etki
- Safra kanal epiteli ve hepatositte safra salınımının stimüle edilmesi
- Ekzositozun stimülasyonu ve kanaliküler membran taşıyıcıların yerleştirilmesi
- Hepatobiliyer transport sistemlerinde defektif gen ekspresyonunun stimülasyonu

safr kanal epitelinde bcl-2 protein ekspresyonunun ve DNA fragmentasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bcl-2 apoptozis artışında marker olarak kullanılan, apoptozisi inhibe eden bir proteindir. En az 17 ay UDKA tedavisi alan hastalarda bu parametrelerin normal düzeylere geldiği gösterilmiştir (11).

UDKA'nın antiapoptotik etkileri karaciğer ile sınırlı değildir. Özellikle santral sinir sistemi olmak üzere diğer karaciğer dışı hücrelerde de etkisi gösterilmiştir (12). UDKA astrositlerde bilirubinin induklediği apoptozisi inhibe etmektedir. Bu klinik olarak neonatal hiperbilirubinemde önemlidir (13). Tauroursodeoksikolik asit (TUDKA) eksternal hücre membranında rüptürde, mitokondrial membranın depolarizasyonunun inhibisyonunda, mitokondriden bax translokasyonunun module edilmesinde etkili bulunmuştur. Ratlardan elde edilen hücre kültürlerinde 3 nitropropionik asit ile oluşturulan Huntington hastalığı modellerinde apoptozu önleyerek morfolojik striatal lezyonların azalmasıyla sonuçlanmıştır (11,12).

p53 geni hücre siklusu kontrolünde kilit öneme sahip olup p53 disregülasyonu birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Nörodejenerasyon, kanser, iskemi, kolestaz ve ateroskleroz gibi patolojik durumlarda p53 disfonksiyonunun derecesi ile apoptozis arasında ilişki saptanmıştır. Son yapılan çalışmalarda p53 kompleksinin bir onkoprotein olan mdm-2 basamağında UDKA'nın apoptozu azalttığı gözlenmiştir. Yeni tedavi stratejileri ve klinik uygulamalarda UDKA'nın yararlı, güvenli, etkili, hedefe yönelik bir ajan olarak görülmüştür (13).

İmmünmodülasyon Etkisi

Kolestaz deneysel koşullarda ve klinik durumlarda hepatositlerde MHC klas 1 ekspresyonunu indükler (14,15). Çünkü MHC klas 1 molekülleri sitotoksik T lenfositlerin antijen tanımasında gereklidir, hepatositlerde anormal MHC klas 1 ekspresyonu otoimmün ataklarla sonuçlanır. PBS ve primer sklerozan kolanjit (PSK)'lı hastalarda özellikle periportal zonlarda piecemeal nekrozlu alanlarda, hepatosit membran ve sitoplazmasında MHC klas 1 ekspresyonunun artış mekanizması hidrofobik safra asitlerinin denovo sentezinin stimülasyonu ve hidrofobik yağ asitlerinin deterjan etkisiyle membran moleküllerinin açığa çıkmasına yol açabilir (14). UDKA tedavisi PBS ve PSK'lı hastalarda periportal hepatositte anormal MHC klas 1 moleküllerinin anormal ekspresyonunda downregülasyona neden olur. UDKA'nın antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunurken PBS'de MHC klas II moleküllerinin kolanjiositler-

de anormal ekspresyonunu değiştirmez. MHC klas I'deki bu etkiler UDKA'nın direk immünmodülatör etkilerinden daha çok kolestatik karaciğer hasarının iyileşmesinin sonucu olabilir (15).

UDKA'nın muhtemelen protein kinaz C aktivasyonu üzerinden glukokortikoid reseptör aktivasyonu yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca in vivo ve in vitro epitelyal nitrik oksit sentaz indüksiyonunun inhibisyonu UDKA'nın antiinflamatuvar ve sitoprotektif etkisine katkıda bulunur. Klinik olarak UDKA tedavisi ile serum Ig M, AMA (antimitokondriyal antikor) ve piruvat dehidrogenaza karşı antikorların düzeyi azalır. Bu bulguların klinik önemi belli değildir, çünkü klinik çalışmalarda UDKA tedavisine yanıtta AMA pozitif ve negatif PBS'lu hastalarda fark saptanmamıştır (16).

Sonuç olarak akılda tutulması gereken kolestazda safra asitlerinin toksik düzeylerde immünsüpresif etkisi varken, UDKA tedavisi bu etkiyi tersine çevirebilir.

Safra Sekresyonunun Stimülasyonu

Kolestaz safra asitlerinin ve diğer hepatotoksik ve kolestatik safra içeriğinin intrahepatik ve sistemik retansiyonu ile sonuçlanır (4,5). Deneysel olarak UDKA rat karaciğerinde daha fazla hidrofobik safra asidi ile artışı ile kolestazı önler. Buna ek olarak UDKA kistik fibrozis, PBS ve PSK'lı hastalarda safra fistüllü ratlarda, perfüze rat karaciğeri ve hepatositteki safra asidi ve organik anyonların sekresyonunu artırır (4).

PBS ve PSK'lı hastalarda endojen safra asidi ve serum bilirubin düzeyleri UDKA tedavisi ile düşer ve intrahepatik kolestatik gebe hastalarda serum endojen safra asitleri ve güçlü kolestatik progesteron metabolitlerini azaltır. UDKA tedavisinin kolestatik hastalıklarda yararlı etkileri; sistemik sirkülasyonda ve karaciğerde biriken güçlü toksik bileşenlerin mobilizasyonudur. UDKA hepatobiliyer sekresyon fonksiyonunu eski haline getirir, veziküler ekzositozu transport gen ekspresyonunun ve duktuler bikarbonat sekresyonunun stimülasyonu, kolehepatik şant ve diğer mekanizmalar gibi çeşitli yollarla kolestaza karşı koyar (5).

Ekzositozun Stimülasyonu ve Kanaliküler Membran Taşıyıcılar Yerleştirilmesi

TUDKA kalsiyum ve α protein kinaz C bağımlı hepatosellüler ekzositozu stimule eder (17,18). Veziküler ekzositoz kanaliküler membranda safra asit taşıyıcıları ve diğer hepatobiliyer taşıyıcı proteinlerin düzenlenmesini sağlarken, kolestaz-

da bu bu süreç defektiftir (18). TUDKA fizyolojik olarak düşük konsantrasyonlarda hepatosellüler kalsiyum konsantrasyonlarda artışa neden olur. Bu da membran sitozolünden kalsiyum duyarlı α protein kinaz C translokasyonuna ve apikal ekzositozun stimulusuna neden olur (17,18). TUDKA'nın kalsiyum bağımlı sekretuar olayları kolaylaştırmasına ek olarak toksik hidrofobik safra asitlerinin potansiyel zararlı yan etkilerine karşı desensitizasyonuna neden olabileceği ortaya atılmıştır (17). Kalsiyum ve α protein kinaz C translokasyonunun artması ve TUDKA; mitojenlerin aktive ettiği protein kinaz aktivasyonu sonrası hepatosit şişmesini artırır. Bu çalışmaları birlikte incelediğimizde TUDKA veziküler ekzositozun uyarılmasıyla sonuçlanan kalsiyum, protein kinaz C ve mitojen aktive edici protein kinaz aktivasyonu ile kolestatik karaciğerde biliyer ekskresyon kapasitesini artırmaktadır. Bununla birlikte kolanjiyositlerde apikal ekzositozu stimüle edip etmediği henüz bilinmemektedir.

Hepatobiliyer Transport Sistemlerinde Defektif Gen Ekspresyonunun Stimülasyonu

Sirozu ve kolestazi olmayan PBS'li hastalarda $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ anyon değiştiricinin (AE2) ekspresyonu karaciğerde düzenlenmektedir. $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değiştirici aktivite hepatosellüler ve duktuler sekresyonunu düzenlemektedir. PBS'li hastalarda UDKA tedavisi AE2 mRNA ve protein ekspresyonu artmaktadır (18,19). UDKA'nın belirtilen yararlı etkisi kolestazda azalan defektif gen ekspresyonunun artmasına kısmen aracılık etmektedir. Gelecek çalışmalarda safra asitleri ve bilirubinin hepatobiliyer/kanaliküler transport sistemlerinin ekspresyonlarında artışına etkisinin araştırılması gerekmektedir.

UDKA Farmakolojik İlaç Etkileşimleri

Literatürde verilen bilgilere göre UDKA kolay tolere edilmekte ve yan etkiler çok az kişide ortaya çıkmaktadır. UDKA'nın ilaç etkileşimleri 2 grupta incelenmektedir, bir kısmı ilaç absorpsiyonu ile ilişkili iken bir kısmı CYP3A4 üzerinden ilaç metabolizmasına olan etkileridir. İlaç absorpsiyonu etkileşimi açısından kolestiramin, kolestipol, aliminyum hidroksit ile birlikte alınmamalıdır. Hastalar bu ilaçlardan birini birlikte kullanılması gerekirse ilaçlar arasında 2 saatlik bir period olması gerekmektedir. İlaç metabolizması üzerindeki etkileri ise CYP3A4 induksiyonu yapması nedeniyle. Siklosporinin barsaklardan emilimini artırdığı için siklosporin dozunun yakın takibi gerekmektedir. Siklosporinin eliminasyonu etkilenmez. Siprofloksasin absorpsiyonunu azaltır. Etinil östrodi-

ol biyoyararlanımı üzerine etkisi yoktur, bu yüzden UDKA tedavisi alan hastalarda kontrasepsiyon amacıyla kullanılması önerilir (4).

UDKA'nın Yan Etkileri

Bireysel olarak rapor edilmiş sağ üst kadranda ağrısı, son dönem primer biliyer sirozlu hastalarda sirozun dekompanze olduğu gözlenmiştir. Yüksek dozlarda ishal gözlenebilir. Yapılan bir çalışmada UDKA tedavisi alan PBS'li hastalardan bir tanesinde 5. Yılında rekürren Coombs pozitif hemolitik anemi saptanmış (20). UDKA tedavisinin insanlar üzerinde teratojenik yan etkisi görülmemiştir. Ratlarda yapılan deneylerde 2000 mg/kg dozundan fazla kullanıldığında deformite geliştiği gözlenmiştir. UDKA başlanması planlanan kadın hastalarda gebeliğin dışlanması ve gebelikte 1. trimesterde kullanılması önerilmektedir (4).

Kolestatik Karaciğer Hastalıklarında UDKA

Primer Biliyer Sirozda UDKA Tedavisi

Daha çok orta yaş kadınların etkilendiği, küçük intrahepatik safra kanallarında otoimmün hasarla karakterize kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. Bu hasar nedeniyle safra akımında bozulma sonucu hidrofobik safra asitlerinin retansiyonu ve hepatosit hasarıyla sonuçlanır. PBS tedavisinde toksik safra asitlerinin azaltılması ve anormal immün cevabın baskılanması üzerine odaklanılmıştır. Kontrolsüz çalışmalarda UDKA, semptom ve inflamasyonunu düzeltmiştir (21). Fransa'da yapılan çok merkezli kontrollü bir çalışmada başlangıçta hiperbilirubinemi, asit veya kanaması olan hastalarda UDKA tedavisi verilen grup plasebo grubuna göre önemli klinik yarar sağlanmıştır. Sonra yapılan birkaç klinik çalışmada biyokimyasal parametrelerinde ve semptomlarda düzelme gözlenmiştir. Histolojik bulgular üzerine UDKA tedavisinin etkileri ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda histolojik iyileşme gözlenirken bazı çalışmalarda safra kanal yetersizliği, kolestaz, lobuler ve portal inflamasyon ve piece meal nekrozu düzelttiği gözlenmişken bazı çalışmalarda Ludwig kriterlerine bağlı olarak fibrozis ve histolojik evresine yönelik olumlu etki izlenmemiştir (5).

UDKA tedavisi PBS progresyonunu ve ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) ihtiyacını azaltmaktadır. Paupon ve arkadaşları OKT veya ölüm olasılığını araştırdıkları çalışmaları 4 yıl süreyle 13-15 mg/kg/gün UDKA tedavisi ile 2 yıl plasebo kullanıp sonraki 2 yıl tedavinin UDKA ile değiştirildi-

ği iki grup karşılaştırılmış ve 4 yıl boyunca UDKA tedavisi alan grupta OKT ihtiyacı daha az bulunmuştur. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada mortalite ve transplantasyon ihtiyacı plasebo grubunda UDKA tedavisi alan gruptan 3 kat daha fazla bulunmuştur. Üç tane geniş kontrollü çalışmanın verileri toplandığında toplam 548 hastanın 4 yıl UDKA tedavisi sonrası transplantasyon yapılmaksızın yaşam süresi belirgin artmıştır. Buna ek olarak subgroup analizlerde UDKA tedavisi alan histolojik evresi 4 olan ve orta ve yüksek risk grubunda transplantsız yaşam süresi ve yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (21).

Özet olarak 13-15 mg/kg/gün UDKA tedavisi PBS'li hastalarda önerilmektedir. Düşük dozların ılımlı karaciğer enzim yüksekliğini düzeltmek dışında yararlı etkisi gösterilmemiştir. UDKA tedavisinin diğer ilaçlarla kombinasyonunun ek yararları olabilir, fakat yararların ve risklerin daha iyi belirlenmesi için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Primer Sklerozan Kolanjit

PSK daha çok genç erkeklerde gözlenen ve özellikle ülseratif kolit ile birlikte olan ilerleyici kolestatik karaciğer hastalığıdır. Portal ve periportal alanlarda intra ve ekstrahepatik safra yollarında striktür ve safra kanal fibrozisi ile karakterize inflamatuvar değişiklikleri içerir. UDKA tedavisi alan PSK'lı hastalarda az sayıda hasta grubuyla yapılan kontrolsüz çalışmalarda serum karaciğer enzim düzeylerinde düzelme gözlenmiştir. UDKA tedavisinin birinci ve ikinci yıllarında PSK'lı hastaların semptomlarında belirgin düzelme olmaksızın histolojik düzelme gözlenmiştir. Bu iyimser raporlara rağmen daha sonraki çalışmalarda klinik semptomlara pozitif etkisi, yaşam kalitesi ve transplantsız yaşam süresi üzerine olumlu etki gösterilememiştir. 105 hastada yapılan bir çalışmada 13-15 mg/kg/gün UDKA tedavisi ile PSK'lı hastalarda kolestatik parametrelerde düzelme gözlenirken ortalama 2.2 yıllık takiplerde PBS ilişkili semptomlarda faydalı etki gözlenememiştir (22).

Özet olarak PSK'lı hastalarda UDKA tedavisi biyokimyasal parametrelerin düzelmesi ve başka tedavi alternatifi olmaması nedeniyle kullanılabilir. Yaşam süresini artırması üzerine etkisi henüz gösterilememiştir. UDKA tedavisine ek olarak dominant striktürlere endoskopik tedavi gerekli görülmektedir.

Gebeliğin İntrahepatik Kolestatı (GİK)

Gebeliğin intrahepatik kolestatı 3. trimesterde görülen, kaşıntıyla karakterize, eş zamanlı serum safra asitleri, aminot-

ransferazlar ve bilirubinlerin yükseldiği bir karaciğer hastalığıdır. Ana yakınma kaşıntı olup ölü doğum ve prematür doğum riski artmıştır. Yapılan çalışmalarda UDKA tedavisi alan GİK'li hastalarda kaşıntı ve biyokimyasal anormalliklerde düzelme gözlenmiştir. Bu bulgular UDKA kullanımını yürekendirici niteliktedir. 24 hastalık kontrollü bir çalışmada UDKA tedavisi kullanan annelerde kaşıntı, sarılık ve serum karaciğer testlerinde düzelme gösterilmiştir. UDKA tedavisi alan anne grubundaki bebeklerde doğum terme yakın olmuş, plasebo grubunda 7 bebeğin 5'i 36 haftadan önce doğmuş ve 1 bebekte intrauterin exitus saptanmıştır. Anne veya bebeklerde herhangi bir yan etki saptanmamıştır. Buna ek olarak UDKA ile serum, idrar ve kolostrumda artan endojen safra asit konsantrasyonu azalmıştır (4,6).

Bu sonuçlara göre GİK'li hastalarda UDKA tedavisi kaşıntıyı azaltmakta, biyokimyasal parametreleri düzeltmekte ve fetüs üzerine etkileri güvenli bulunmuştur. Bu konuda daha geniş kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kolestatik Olmayan Karaciğer Hastalıklarında UDKA

Karaciğerde Kronik Graft Versus Host Hastalığı

Kronik graft versus hastalığına bağlı kolestazi olan hastalarda UDKA tedavisi sonrası serum karaciğer testlerinin düzeldiği gözlenmiştir. Kontrollü klinik çalışmalardan birinde allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası profilaktik 600-900 mg/gün dozunda UDKA verilen hastalarda veno-okluziv hastalık insidansı belirgin olarak azalmıştır (16). Ancak bu konuda az sayıda hasta üzerinde yapılmış kontrollü çalışmalar ve olgu sunumları olması nedeniyle daha fazla sayıda hastanın katıldığı geniş kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Total Parenteral Nutrisyon (TPN) İlişkili Karaciğer Hastalığı

Uzun dönem TPN ılımlı karaciğer enzim yüksekliğinden, transplantasyon gerektiren son dönem karaciğer yetmezliği arasında geniş bir hepatobilyer hastalık spektrumu ile ilişkilidir. Kolestatiz genellikle prematür infantlarda ve geniş barsak rezekeyonu yapılan inflamatuvar barsak hastalığı olan yetişkinlerde gelişir (4,23). TPN'nin indüklediği kolestatizsin patogenezi net değildir. Patogeneizde TPN içeriği, kalori miktarı, intestinal floradan bakteriyel endotoksin translokasyonu, toksik safra asit içeriğinin artması gibi bir çok faktör rol oynamaktadır. Yedi pediatrik hastanın katıldığı kontrolsüz bir çalışmada TPN ilişkili karaciğer hastalığında 4-8 haftalık UDKA

(30 mg/kg/g) tedavisi ile kolestazın biyokimyasal parametreleri normale dönmüş ve kronik karaciğer hastalığına ait bulguların (sarılık, USG'de hepatosplenomegali gibi) kaybolduğu gözlenmiştir (24).

Bu bulgularla TPN'ye bağlı kolestazda UDKA kullanımı etkili ve güvenli gibi görülmekle birlikte daha geniş çaplı, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlaç ilişkili kolestaz

Siklosporinin indüklediği kolestazi olan, 13 kalp transplantasyonu alıcısında UDKA kullanımının laboratuvar parametreleri üzerine yararlı etkileri gösterilmiş, bu hastalarda UDKA bırakıldığında kolestaz ilerlemiş ve tekrar başladığında düzelme gözlenmiştir (25). Yapılan bazı çalışmalarda UDKA'nın ciddi ilaç ilişkili kolestazın düzelmesinde ve semptomların gerilemesinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Olgu sunumu şeklinde yayınlanan bir çalışmada; amoksisilin + klavulonat kullanımı sırasında sarılık yorgunluk ve karaciğer enzim yüksekliği saptanan hastaya, antibiyotik kesilmesine rağmen şikayetlerinin gerilememesi üzerine UDKA tedavisi başlanmış ve şikayetlerinin gerilediği gözlenmiştir (4,26). Fluoksasilin, proklorfenazin, fenotiazin kullanımına bağlı olgu sunumları yayınlanmış, bu olgularda UDKA kullanımı sonrası hastaların semptomlarının gerilediği gösterilmiştir (27). Kolestazla seyreden ilaca bağlı karaciğer hasarında UDKA iyileşmeyi hızlandırabilmektedir.

Kistik fibrozis

Kistik fibrozis bronşial sistem, biliyer sistem, pankreas, barsaklarda sekresyonun azalması ile sonuçlanan anormal elektrolit (klorid) transportu ile karakterize genetik bir hastalıktır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pankreas yetmezliği, intestinal obstrüksiyon ve biliyer siroza neden olur. Anormal safra sekresyonu ve yoğunlaşmış safra, küçük safra yollarında tıkanmaya, biliyer obstrüksiyona (kolestaz) ve biliyer siroza neden olur. Hepatobiliyer komplikasyonlar her yıl %7 artar ve hastalar yetişkin döneme geldiğinde genellikle karaciğer sirozu vardır (28).

UDKA kistik fibrozis ile ilişkili hepatobiliyer komplikasyonların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Yapılan kontrolsüz çalışmalarda UDKA'nın kistik fibrozisli hastalarda laboratuvar testleri ve beslenme durumunu belirgin olarak düzelttiği gösterilmiştir (29). Yapılan kontrollü bir çalışmada 1 yıllık UDKA tedavisini takiben hastaların beslenme durumu ve akciğer

problemleri üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Bunun yanında histolojik düzelme de gözlenmiştir. İki çalışmada yüksek doz UDKA (20 mg/kg/gün) tedavisinin düşük doz UDKA (5-15 mg/kg/gün) tedavisinden daha yararlı olduğu öne sürülmüştür (29).

Diğer pediatrik kolestatik hastalıklar

Birkaç kontrollü klinik çalışmada en az 15 mg/kg/gün UDKA tedavisi alan biliyer atrezi, Alagille sendromu, Caroli hastalığı, PFIC ve BRIC olan hastalarda kolestazla ilişkili biyokimyasal parametreler ve klinik semptomlar üzerine faydalı etkisi gösterilmiştir (6).

Karaciğer Transplantasyonu-Akut Rejeksiyon

Hayvan ve küçük çaplı insan çalışmalarında UDKA'nın akut rejeksiyon epizodlarının önlenmesinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Prospektif randomize 4 çalışmada UDKA'nın muhtemel immünmodülatör etkisi gösterilmiştir. Toplamda 134 hastanın alındığı 3 çalışmada profilaktik UDKA tedavisinin (15 mg/kg/g dozunda) otolog karaciğer transplantasyonunu takiben gelişen akut rejeksiyon epizodu insidansı üzerinde yararlı etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında transplantasyon sonrası profilaktik UDKA kullanımı desteklenmektedir (6,15).

Kronik Viral Hepatit

Kronik hepatit C tedavisi için yapılan bir çalışmada UDKA'nın yalnız ya da interferonla kombine olarak kullanımı değerlendirilmiştir. UDKA virolojik yanıt hızı ve histolojik değişiklikleri düzeltmemesine rağmen, biyokimyasal düzelme gözlenmiştir. UDKA (yalnız ya da interferonla kombine) kronik hepatit C tedavisinde genellikle önerilmemekle birlikte, 3 kat fazla artmış gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde faydalı olabilir (4,15,20).

Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması

Non alkolik steatohepatitli hastaların çoğu 30 yaş üzeri erkek hastalar olup %80'i obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Hastaların %15-50'sinde fibrozis, %5-9'unda siroz gelişir (5,6). Nonalkolik steatohepatitli hastalarda yapılan bir çalışma karaciğer fonksiyon testleri kadar iyi şekilde steatozun histolojik derecesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada hastanın karaciğer enzimlerinde düzelmenin yanında histolojik düzelmenin de olduğu gösterilmiştir (30). Lindor ve arkadaşlarının yaptığı 168 hastanın ka-

tıldığı çalışmada UDKA tedavisi alan grupla plasebo grubu arasında histolojik değişiklikler bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (31). Vajro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pediatrik yaş grubu hastalarda UDKA tedavisinin karaciğer enzim testleri üzerinde düzelme sağlarken histolojik düzelme üzerine etkili olmadığı gözlenmiştir (32). Adams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz UDKA tedavisi kullanılan hastalarda 6 aylık tedavi sonrası transferazlar, ALP, GGT düzeyleri üzerinde anlamlı düzelme olmazken bilirubin düzeylerinin gerilediği gözlenmiştir (33).

Alkolik Karaciğer Hastalığı

Düzenli alkol kullanımı karaciğer parankiminde toksik hasara neden olur. Tipik olarak alkol ilişkili yağlı dejenerasyonu takip eden alkolik hepatit ve son olarak alkolün indüklediği karaciğer sirozu ile sonuçlanmaktadır. Pratik olarak alkol kesilmesini takiben hastalık iyileşebilir. Akut hepatit durumunda hızla akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir. Yapılan bir çalışmada UDKA'nın in vitro olarak hepatositlerde etanolün indüklediği apoptozu inhibe ettiği ve insan hepatositlerinde hücre proliferasyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmada alkol almaya devam eden kronik karaciğer sirozu olan hastalara 4 haftalık UDKA uygulamasını takiben bilirubin, serum transaminaz, GGT ve ALP düzeylerinde düzelme gözlenmiştir (4,6).

Otoimmün Hepatit ve Overlap Sendrom

Önceleri karaciğer hastalıkları kronik viral hastalıklar, kronik otoimmün hastalıklar ya da nutrisyonel/toksik hastalıklar olarak sınıflandırılırken bugün aynı hastada birden fazla karaciğer hastalığı olabileceği görülmüştür ve bu durum overlap sendrom olarak adlandırılmıştır. Overlap sendromu tahminlerden daha fazla görülmektedir. Geniş kapsamlı bir çalışmada PBS ile birlikte görülen otoimmün hepatit sıklığı %4.8 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada overlap sendromlu hastalardan otoimmün hepatitli hastaların %9'unda hepatit C saptanmıştır (7,9). UDKA tedavisi ile otoimmün hepatitli ve overlap sendromu olan hastalarda karaciğer enzim değerlerinde etkileyici düzelme olduğu gösterilmiştir. Otoimmün hepatitte standart tedavi kortikosteroidler ve kombinasyon olarak immünsupresifler kullanılabilir. Yapılan 2 çalışmada UDKA'nın steroidle kombinasyonunun tedavi verilen tüm hastalarda karaciğer enzim düzeylerinde düşmeyle sonuçlandığı görülmüştür (4,6,16).

Reflü Gastrit

Duodenal içeriğin mideye reflüsüne bağlı ortaya çıkan belirtilerdir. Mide içeriğinin pH'sı bazı vakalarda alkaliye dönebilir. Hastalar dispeptik yakınmalarla başvururlar, yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda safra asitlerinin reflü gastrit ve reflü özofajitine neden olduğu gösterilmiştir. Lipofilik karakterde olan safra asitleri daha fazla mukozal hasara neden olur. Barrett özofagusu olan hastaların %25'inde alkalen reflü gastrit ortaya çıkar. Masif mukozal lezyonları olan hastalarda sıklıkla toksik sekonder safra asitlerinin etkisi fark edilmiştir. Miks gastro-özofageal reflüsü olan hastalarda sadece asit reflüsü olan hastardan daha fazla hasara neden olduğu bildirilmiştir (4, 6).

UDKA uygulaması ile mide sıvı ve reflü materyalinde UDKA konsantrasyonu artmaktadır. Bu durumda reflü materyalinin hücre hasarı yapıcı etkisi azalır. UDKA'nın antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkisi ile hastaların semptomları azalır. UDKA gastrointestinal motiliteyi düzenler ve duodenogastrik reflüyü azaltmaya yardımcı olur. Frigero ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör çalışmada 14 gün süreyle uygulanan UDKA (150 mg günde 2 kez) tedavisinin dispeptik yakınmalara plasebo grubuna göre daha iyi etki ettiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada reflü gastrit ile takip edilen 12 hastaya UDKA tedavisi verilmiş ve sonrasında histolojik değerlendirme yapılmış, semptomların düzelmesine rağmen histolojik düzelme gösterilmemiştir (35).

Safra Taşı Çözülmesi

Safra taşı insidansı Batı toplumunda %10-15 civarındadır. Safra taşı prevalansı yaş ve cinsiyetle değişmektedir. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülmektedir. 50 yaşın altındaki bireylerde %7-11, 60-69 yaş arası %11-23 ve 90 yaş üzerinde %33-50 oranında safra taşı gözlenir. Safra taşı oluşumunda motilite bozukluğu ya da safra kesesinde ya da safra kanalından çıkışta bozukluğa bağlı olarak safra bileşenlerinin konsantrasyonunun artması sorumlu tutulmaktadır. UDKA'nın safra taşı çözülmesinde yararı sınırlıdır. Non-opak 5-10 mm'den küçük kolesterol taşlarında kullanılabilir. Safra taşı hastalığında ilk seçenek tedavi yöntemi cerrahidir, ancak operasyonu kabul etmeyen ya da operasyonu tolere edemeyecek hastalarda UDKA kullanılabilir. Önceki dönemlerde semptomatik safra taşı tedavisinde kullanılırken yeni bir kullanım yeri gastrik bypass operasyonu uygulanan hastalarda safra taşı hastalığının önlenmesidir. Yapılan bir çalışmada 600 mg/gün UDKA tedavisi alan hastalarda plaseboya oranla daha düşük oranda safra taşı oluşuma neden olduğu görülmüştür. Ancak bu hastalarda safra taşının oluşup oluşmayacağı ya da ilerleyen dönemde semptomatik olup olmayacağı bilinmemektedir. Yapılan başka bir çift kör

randomize kohort çalışmada ise daha önce safra taşı olmadığı belirlenen gastrik bypass yapılmış hastalara 6 ay süreyle UDKA ve bunun yanında bir gruba plasebo, bir gruba ise ibuprofen vermiş. Hastaların %71'inde safra taşı gelişirken tedaviden fayda görme açısından iki grup arasında farklılık saptanmamış. Bunun nedeni hastaların tedaviye kompliansının düşük olmasına bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda UDKA'nın ne kadar ve ne miktarda kullanılacağını saptamak için daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır (36).

SONUÇ

UDKA çok uzun zamandır çoğu hastalıkta tedavi seçenekleri arasında yer alırken bazı hastalıklarda ise hala çalışmalar sürmektedir. Sindirim sistemi ve karaciğer hastalıkları dışındaki kullanım alanları konusunda çalışmalar devam etmektedir. Yan etki profilinin düşük olması ilacın başka bir avantajıdır. UDKA'nın çeşitli alanlarda kullanımı konusunda daha fazla sayıda kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ulahcevic ZR, Hauman DM, Hylemon PB. Physiology and pathophysiology of enterohepatic circulation of bile acids. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology. A textbook of liver disease*, 3rd ed. Philadelphia WB Saunders. 1998;377-415.
2. Reichen J, Krahenbul S, Zimmermann H. Impact of cholestasis on hepatic function: retention of cholapates and their potential targets. In: Getilini P et al, (eds). *Cholestasis* Amsterdam: Elsevier Science 1994;167-75.
3. Paul T, Buers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J Gastroenterol* 2006;12:3487-95.
4. Hempfeiling W, Dilger K, Beuers C. Systematic review: Ursodeoxycholic acid-adverse effect and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:963-72.
5. Trauner M, Graziadei IW. Review article: Mechanism of action and therapeutic application of ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:979-96.
6. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med* 2000;108:481-6.
7. Schuetz EG, Strom S, Yasuda K, et al. Disrupted bile acid homeostasis reveals an unexpected interaction among nuclear hormone receptors, transporters and cytochrome p450. *J Biol Chem* 2001;276:39411-8.
8. Neuman MG, Cameron RG, Shear NH, et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on ethanol induced cell injuries in human Hep2 cell line. *Gastroenterology* 1995;109:555-63.
9. Sola S, Castro RE, Kren BT, et al. Modulation of nuclear steroid receptors by ursodeoxycholic acid inhibits TGFβ1-induced E2F-1/p53-mediated apoptosis of rat hepatocytes. *Biochemistry* 2004;43:8429-38.
10. Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, et al. Nuclear DNA fragmentation and expression of Bcl-2 in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997;25:1077-84.
11. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, et al. Bile acid: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J lipid Res* 2009; 50:1721-34.
12. Rodrigues CM, Steiers CL, Keene CD, et al. Tauroursodeoxycholic acid partially precedes apoptosis induced by 3-nitropropionic acid: evidence for a mitochondrial pathway independent of the permeability transition. *J Neurochem* 2000;75: 2368-79.
13. Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ, Rodrigues CM. The role of p53 in apoptosis. *Discov Med* 2010;9:145-52.
14. Hillaire S, Boucher E, Calmus Y, et al. Effect of bile acid and cholestasis on major histocompatibility complex class 1 in human and rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1994;107:781-8.
15. Beuers U, Boyer JL, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic application. *Hepatology* 1998; 28:1449-73.
16. Calmus Y, Weill B, Ozier Y, et al. Immunosuppressive properties of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acids in the mouse. *Gastroenterology* 1992;103:617-21.
17. Beuers U, Nathanson MH, Boyer JL. Effects of tauroursodeoxycholic acid on cytosolic Ca²⁺ signals in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1993;104:604-12.
18. Beuers U, Nathanson MH, Isales CM, Boyer JL. Tauroursodeoxycholic acid stimulates hepatocellular exocytosis and mobilizes extracellular Ca²⁺ mechanisms defective in cholestasis. *J Clin Invest* 1993;92: 2984-93.
19. Medina JF, Martinez-Anso E, Vazquez JJ, Prieto J. Decreased anion exchanger 2 immunoreactivity in the liver of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997;25:12-7.
20. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD551.
21. Güldütuna S, Leuschner U, Imhof M, Zimmer G. Treatment of chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Z Gastroenterol* 1992;30 (Suppl 1):49-54.
22. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
23. Whittington PF. Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. *Hepatology* 1985;5:693-6.
24. Spagnuolo MA, Lorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for the treatment of cholestasis in children on long term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology* 1996;101:716-9.
25. Kallinowski B, Theilmann L, Zimmermann R, et al. Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid. *Transplantation* 1991;111:1128-9.
26. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001;35:134-46.
27. Cundiff J, Joe S. Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *Am J Otolaryngol* 2007;28:28-30.
28. Feigelson J, Anagnostopoulos C, Pouquet M, et al. Liver cirrhosis in cystic fibrosis-therapeutic implications and long term follow-up. *Arch Dis Child* 1993;68:653-7.

29. Kitani K, Ohta M, Kanai S. Taurodeoxycholate prevents biliary protein excretion induced by other bile salts in the rat. *Am J Physiol* 1985;248:407-17.
30. Comar KM, Sterling RK. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:207-15.
31. Lindor KD, Kowdey KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: result of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
32. Vajro P, Veropalumbo C. Citrin deficiency: learn more , and don't forget to add it to list of neonatal cholestasis and the NASH trash bin. *J Pediatr* 2010;50:578-9.
33. Adams LA, Angulo P, Petz J, et al. A pilot trial of high dose ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Int* 2010;28:628-33.
34. Reynaert H, Geerts A, Henrion J. Review article: the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:897-905.
35. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985;89:1000-4.
36. Quesada BM, Kohan G, Roff HE, et al. Management of gallstones and gallbladder disease in patients undergoing gastric bypass. *World J Gastroenterol* 2010;16:2075-9.



İSLAM ETKİSİNDEKİ TIP

Arap Tıbbı

'Antidotlar Kitabı' veya 'Theriac'ın (Kitab El-Diryak)' ön sayfası (1200), Müslümanların bilimsel kitapları süslemekte kullandığı resimlerin ilk örneklerinden. Bibliothèque Nationale, Paris