

UDKA 2013

Çağdaş Şahap OYGÜR¹, Haldun SELÇUK²

Başkent Üniversitesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GENEL BİLGİLER

Hidrofilik bir safra asidi olan ursodeoksikolik asit (UDKA) vücutta doğal yollardan meydana gelen safra asitlerinden olup insanlarda safra tuz havuzunun 3'ünden azını tutmaktadır. UDKA barsakta kenodeoksikolik asitin 7β epimerizasyonu sonucu oluşur (1). Oral alımı takiben karaciğerde glisin veya taurin ile konjuge edilerek safra ile salınır. Konjuge UDKA yoğun şekilde enterohepatik resirkülasyona girer. Serum ortalama yarı ömrü 100 saat olan UDKA'nın uzun süreli günlük kullanımı sonucunda safra asit havuzundaki payı %30-50'lere çıkar. Kolestaz durumlarında hem sistemik dolaşımında bulunan hem de karaciğerde izlenen safra asitleri toksik seviyelere ulaşır ve sonucunda karaciğer parankiminde nekroz ve apoptoz ile başlayan ve siroz ile sonuçlanan bir dizi olaya sebep olur. UDKA tedavisi ile bu toksik endojen asitlerin yerini UDKA alır böylece yukarıda bahsedilen safra asit havuzundaki oran değişir ve toksik asitlerin yerini alarak seviyelerini azaltabilir (2).

ENDİKASYONLARI

Safra Taşları

UDKA'nın klinik kullanım alanları arasında; kolesterol safra kesesi taşlarının çözülümü bulunmaktadır. Safra taşı, toplumlar arasında fark göstermekle beraber %10-15 civarında bir insidansa sahiptir. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla izlenmekte olup yaş ile beraber insidanda artış izlenir. Saf-

radaki kolesterolün çözünürlüğü safra asitlerinin, lesitin ve kolesterolün aralarındaki göreceli orana bağlıdır. Her ne kadar uzun süreli UDKA kullanımı safra asit havuzunda değişimlere yol açsa da safra taşlarının çözümünde esas mekanizma olarak bu sorumlu tutulmamaktadır. UDKA safranın kolesterol içeriğini hepatik kolesterol salınımını düşürerek azaltır. Bu sebeple kolesistektomi istemeyen veya cerrahi olarak uygun olmayan semptomatik küçük kolesterol safra taşları olan hastalarda safra taşlarının eritilmesi için kullanılır. Non-kalsifiye 5-10 mm boyutlarındaki safra taşlarında; 10 mg/kg/gün olarak 12-24 aylık kullanım sonucunda ortalama taşların yarıya yakınında çözüme sebep olur. Komplike olmamış safra taşı olan 527 hastanın 18 yıl boyunca yapılan takibinde UDKA tedavisinin hastalarda azalmış biliyer ağrı epizodlarına – taş çözümüne neden olsun olmasın – sebep olduğu gösterilmiştir (3). Atak sıklığı veya kolesistit nedeniyle tedavinin kolesistektomiye çevrilmesinde de UDKA belirgin risk azalmasına katkıda bulunur. Yalnız belirgin ve şiddetli semptomu olan hastalarda UDKA semptom azaltılmasında etkinlik gösterememiştir. Ayrıca hızlı kilo vermeye meydana gelebilecek safra taşlarının oluşumunun önlenmesinde de etkindir.

Hepatosit Kanalikül Zarında Stabilizasyon

UDKA'nın bir diğer etkisi hepatosit kanaliküler zarlarında stabilizasyona yardımcı olmaktır. Bunun mekanizması tam olarak

bilinmemekle beraber; diğer endojen safra asitlerinin konsantrasyonlarında meydana getirdiği azalma veya immün aracılı hepatosit yıkımının inhibisyonu sonucu olabileceği olasılıkla düşünülmektedir. Daha çok orta yaş kadınların etkilendiği, küçük intrahepatik safra kanallarında otoimmün hasarla karakterize kronik kolestatik karaciğer hastalığı olan primer biliyer sirozda (PBS) safra akımında bozulma sonucu hidrofobik safra asitlerinin retansiyonu ve hepatosit hasarı izlenir. PBS tedavisinde toksik safra asitlerinin azaltılması ve anormal immün cevabın baskılanması üzerine odaklanılmıştır. Erken dönem primer biliyer sirozlu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda 13-15 mg/kg/gün dozlarının karaciğer fonksiyon bozukluklarını azalttığı ve karaciğer histolojisinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (4). UDKA cevabı karaciğer fonksiyon testlerinin 3 ila 6 aylık takipleri ile izlenir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki iyileşme birinci ay kadar erken bir sürede görülebilmekle beraber iyileşmenin %90'ı birinci yıl süresinde olur. Erken evre karaciğer hastalığında maksimum yanıt 3 yıl sonunda gözlenir ve aspartat amino transferaz ile bilirubin seviyelerindeki küçük artışlara rağmen uzun süre devam eder (5). Tedavi altındaki yaklaşık %20 hasta 2 yıllık tedavinin sonunda biyokimya testlerinde tamamen düzelme elde edebilir (6). Son olarak UDKA tedavisi; her ne kadar insanlarda gösterilmiş embriyo-toksitesite olmasa da gebeliğin birinci trimesteri için onaylanmamıştır. Yapılan bir grup retrospektif çalışmada PBS tanısı olan ve UDKA tedavisi altındayken hamile kalan ve tedavinin kesilmediği kadınlarda belirgin bir yan etki izlenmemiştir (7,8). UDKA altında annenin bebek emzirmesi de önerilmemekle beraber yapılan bir çalışmada yenidoğanda önemli bir yan etki yarattığı izlenmemiştir (9).

NASH

Alkol kullanımı olmaksızın hepatosellüler trigliserid birikimi sonucunda meydana gelen hepatik steatoz ile eşlik eden inflamasyon ve fibrozisle karakterize olan nonalkolik steatohepatit (NASH) popülasyonun yaklaşık %1-2'sini etkileyen, sık rastlanılan bir problemdir. Patofizyolojisi ardındaki mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamakla beraber insülin direnci ve oksidatif stres başlıca rol oynayan faktörlerdendir. Bu hastalıkta hepatoprotektif etkisi yönünden UDKA tedavisi denenmiştir. Teorik olarak potansiyel etkileri göz önüne alındığında pratikte etkisi sınırlıdır. Lindor ve arkadaşlarının 168 hastada yaptıkları çalışmada UDKA tedavisi alan grupla plasebo grubu arasında histolojik değişiklikler bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (10). Adams ve arkadaşlarının yap-

tığı çalışmada ise yüksek doz UDKA tedavisi kullanılan hastalarda 6 aylık tedavi sonrası transferazlar, alkalen fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT) düzeyleri üzerinde anlamlı düzelme olmazken bilirubin düzeylerinin gerilediği gözlenmiştir (11).

Sklerozan Kolanjit

Nedeni halen aydınlatılmamış, orta ve büyük boy ekstra ve/veya intra-hepatik safra yollarının progresif, inflamatuvar, sklerozla seyreden ve obliteratif hastalığı olan primer sklerozan kolanjitte (PSK)'te UDKA kullanımı yaygın bir şekilde araştırılmıştır. Daha ziyade genç erkeklerde ve ülseratif kolit ile birlikte izlenen bu kolestatik hastalıkta yapılan erken çalışmalarda histolojik iyileşmeler, serum karaciğer fonksiyon testlerinde iyileşmeler izlenmiş olup umut vermiştir. Fakat yapılan çok merkezli meta-analizler sonucunda normal (13-15 mg/kg/g) veya yüksek doz (25-30 mg/kg/g) UDKA'nın klinik semptomlara pozitif etkisi, belirtilerin azaltılması, yaşam kalitesi, kolanjiyel kanser ilerlemesinin yavaşlatılması ve transplantsız yaşam süresi üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir; hatta yüksek doz UDKA tedavisinin PSK'da mortaliteyi arttırdığı izlenmiştir (12, 13). Ayrıca eski çalışmalardaki histolojik iyileşme de yeni çalışmalarda izlenmemiştir (12). Sonuçta PSK'lı hastalarda UDKA tedavisi biyokimyasal parametrelerin iyileşmesi ve başka tedavi alternatifi olmaması nedeniyle kullanılabilir. Yalnız yukarıda açıklanan sebeplerden dolayı UDKA tedavisine ek olarak dominant striktürlere endoskopik yaklaşımlar gerekmektedir.

Gebeliğin İntrahepatik Kolestatı

UDKA tedavisi gebeliğin intrahepatik kolestatında (GİK) da denenmiştir. Bu hastalık 3. trimesterde görülen, kaşıntıyla karakterize, eş zamanlı serum safra asitleri, aminotransferazlar ve bilirubinlerin yükseldiği kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Ana yakınma kaşıntı olup, ölü doğum ve prematür doğum riski artmıştır. Yapılan küçük kontrollü çalışmalarda UDKA tedavisi alan GİK'li hastaların semptomlarında ve biyokimyasal anormalliklerde düzelme ve preterm eylemlerde azalma gözlenmiştir (14). Anne veya bebeklerde herhangi bir yan etki saptanmamıştır. Buna ek olarak UDKA ile serum, idrar ve kolostromda artan endojen safra asit konsantrasyonu azalmıştır. Yapılan yeni bir meta-analiz sonucunda 454 hastanın verileri toplanmış ve değerlendirilmiştir (15). UDKA ile plasebo grupları karşılaştırıldığında; diğer küçük kontrollü çalışmalarda da izlenen semptom azalması/kaybolması, serum karaciğer

enzim seviyelerinin ve bilirubin düzeylerinin normalleşmesi veya azalması, daha az prematür doğum, fetal distres, ve neonatal respiratuvar distres sendromu ile yoğun bakım ünitesinde yatış azalması izlenmiştir. Bu sonuçlara göre GİK'li hastalarda UDKA tedavisi semptomları azaltmakta, laboratuvar anormalliklerini düzeltebilmekte ve fetüs açısından hastalıkta ortaya çıkabilecek riskleri azaltmaktadır.

YAN ETKİLER

UDKA klasik olarak ciddi yan etkiye sebep olmaz. Safra asidi ile indüklenen diyare nadirdir ama yüksek dozlarda izlenebilir. Literatürde PBS nedeni ile UDKA almakta olan bir hastada UDKA'ya atfedilen bir rekürren hemolitik anemi olgusu mevcuttur (16). UDKA yerine daha önce kullanılan kenodeoksikolatta meydana gelebilen hepatotoksisite, UDKA'nın terapötik dozlarında görülmez. İnsanlarda gösterilmiş teratojenik etkisi olmamakla beraber gebeliğin birinci trimesterinde kullanımı önerilmemektedir.

Son Gelişmeler

Tian-Yan Shi ve ark. yaptığı çalışmada; 1995-2010 arasında Pekin Birliği Tıp Fakültesi Hastanesinde hepatik dekompanzasyonu olmayan 262 primer biliyer siroz tanılı hasta, hepatik dekompanzasyon risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla UDKA denemiş. Bir yıllık UDKA tedavinden sonra ALP seviyeleri bazalin %40 altına inen veya normale dönenler yanıt vermiş olarak sayılmışlar. Hastaların hepsine UDKA tedavisi verilmiş ve hastaların %72,5'i bu tedaviye yanıt vermiş. Cevap verenlerin vermeyenlere göre prognozları belirgin olarak daha iyi izlenmiş ve çalışmanın sonunda (daha önceki çalışmalarda gösterildiği üzere) tüm PBS hastalarının düzenli olarak UDKA tedavisi alması gerektiği belirtilmiş ve bu tedaviye yanıt vermeyenin ya da tedaviyi düzenli almamanın hepatik dekompanzasyon için önde gelen risk faktörlerinden biri olduğuna işaret edilmiş (17).

Marta Dubreuil ve ark. kemik dokusu kültürleri ile yaptığı başka bir çalışmada; azalmış kemik formasyonundan dolayı meydana gelen osteoporozun kronik kolestazi olan hastalarda sıkça meydana gelen bir komplikasyon olmasından yola çıkarak; bu hastalarda biriken litokolik asit ile bilirubin osteoblastların yaşam döngüsü üzerindeki negatif etkilerini araştırmış. UDKA'nın osteoblast diferansiyasyonunu ve mineralizasyonunu arttırdığı ve litokolik asid, bilirubin ve sarılığı olan hastaların serumlarındaki diğer toksinlerin osteoblastlar

üzerindeki negatif etkilerini nötrleştirmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple UDKA'nın kronik kolestazi olan hastalarda kemikler üzerine pozitif bir etkisi olabileceği iddia edilmiştir (18).

Tatehiro Kagawa ve ark. tarafından yapılan çalışmada UDKA'nın etkisinin moleküler temeli araştırılmış. UDKA'nın safra asidi salgılatıcı etkisinin bir kısmının safra asidi eksport pompasının (Bsep, ABCB11) fonksiyonunu modifiye ederek yapıldığı bilinmekte olup; ursodeoksikolik bu modifikasyonu Bsep'in hepatositlerin kanaliküler membranlarına oturmasını indükler. Araştırma sonucunda bu etkilerin molekülerin temelinde ursodeoksikolik asidin Bsep proteinini apikal zarlarda stabilize etmesi ve akivitesini artırarak başardığını göstermişler (19).

Masanori Murakami ve ark. tarafından yapılan çalışmada safra asitlerinin glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) salınımını intestinal L hücrelerindeki TGR5 reseptörüne bağlanarak artırması sonucunda post-prandiyal glukoz metabolizması üzerindeki etkisi araştırılmış. 4'ü kadın 3'ü erkek olan 7 non-diabetik alındığı çalışmada yemek sonrası insülin ve inkretin salınımının UDKA ile olan ilişkisi araştırılmış. Bu çalışmanın sonunda UDKA'nın safra ile indüklenen GLP-1 sekresyonunu arttırdığı gösterilmiş. Bu çalışma ursodeoksikolik kullanımına yanıt olarak artmış GLP-1 sekresyonu ve düşmüş kan glukozunu istatiki olarak anlamlı gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır (20). Bu bulgu UDKA'nın steatohepatitte uzun erim etkileri konusunda ufuk açıcı olabilir.

Bir diğer çalışmada Pusan Ulusal Üniversitesi'nde retrospektif olarak Ocak 2007 ile Aralık 2009 arasında serum CA 19-9 yüksekliği izlenen hastalar incelenmiş. Hastalarda rutin kan testlerinin yanında, abdominal bilgisayarlı tomografi, endoskopik ultrasonografi ve diğer muayeneler yapılmış; hiç birinde de yüksek CA 19-9 sebebi bulunmamıştır. CA 19-9, pankreatik kanser için göreceli yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olsa da diğer – özellikle de benign – bir çok gastroenterolojik patolojide yükselebilir. Özellikle biliyer patolojilerde yükselen bu belirleyici hastalarda ciddi anksiyete kaynağıdır. Bu çalışmada safra taşlarından daha fazla yüzey alanına ve dolayısıyla daha büyük etkileşme şansına sahip safra çamuru izlenen hastalara ursodeoksikolik tedavisi sonrası CA 19-9 seviyeleri izlenmiş ve %54,5 hastada bu tümör belirleyicinin normalleştiği izlenmiştir (21).

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. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. Am J Med 2000;108:481-6.
3. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. Hepatology 1999; 30:6-13.
4. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2009;136:1281-7.
5. Kuiper EM, Hansen BE, Lesterhuis W, et al. The long-term effect of ursodeoxycholic acid on laboratory liver parameters in biochemically non-advanced primary biliary cirrhosis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35:29-33.
6. Jorgensen RA, Dickson ER, Hofmann AF, et al. Characterisation of patients with a complete biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gut 1995;36:935-8.
7. Poupon R, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2005;42:418-9.
8. Westbrook R, Hughes SA, O'Grady JG, et al. Pregnancy in cholestatic disease. Hepatology 2011;54(Suppl 1):926A.
9. Kumagi T, Al-Harthy N, Coltescu C, Hirschfield GM. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: cross-sectional and retrospective analyses demonstrate a high prevalence of symptoms and a risk of disease progression. Hepatology 2009;50(Suppl 4):1008A.
10. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: result of a randomized trial. Hepatology 2004;39:770-8.
11. 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.
12. Othman MO, Dunkelberg J, Roy PK. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis and systematic review. Arab J Gastroenterol 2012;13:103-10.
13. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:901-10.
14. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. J Hepatol 1997;27:1022-8.
15. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Gastroenterology 2012;143:1492-501.
16. Glud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2002;1:CD000551.
17. Shi TY, Zhang LN, Chen H, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol 2013;19:1111-8.
18. Dubreuil M, Ruiz-Gaspà S, Guañabens N, et al. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells. Liver Int 2013;33:1029-38. Epub 2013 Apr 7.
19. Kagawa T, Orii R, Hirose S, et al. Ursodeoxycholic acid stabilizes the bile salt export pump in the apical membrane in MDCK II cells. J Gastroenterol 2013 May 31. Epub ahead of print.
20. Murakami M, Une N, Nishizawa M, et al. Incretin secretion stimulated by ursodeoxycholic acid in healthy subjects. Springerplus 2013;2:20. Epub 2013 Jan 22.
21. Cheong JH, Kim GH, Moon JY, et al. Endoscopic ultrasonography in patients with elevated carbohydrate antigen 19-9 of obscure origin. World J Gastrointest Endosc 2013;5:251-4.



Laënnec Bir Hastanın Göğsünü Dinliyor (1910), Ernest Board (Özel koleksiyon, Birleşik Krallık).