

Ursodeoksikolik Asid: Karaciğer Hastalıklarının Tedavisinde Yeni Bir Umut!

Prof.Dr.SüTeyman YALÇIN

İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

Ursodeoksikolik asid, kenodeoksikolik asid'in 7-hidroksi epimeridir ve ilk defa 1907'de ayı safirasından izole edilmiştir. 1936'da kimyasal yapısı tesbit edilmiş, 1950 yılında da ilaç olarak piyasaya sunulmuştur. Japon araştırmacılar, UDKA'ı 1961 yılında kronik karaciğer hastalıklarının, 1974 yılında da safra taşlarının tedavisinde kullanmaya başlamışlardır. UDKA, 1980'lerin başlarından itibaren Avrupa'da safra taşlarının eritilmesi için kenodeoksikolik asid yerine verilmiş; bunu, başta kolestatik karaciğer hastalıkları olmak üzere, çeşitli kronik karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılması izlemiştir (1).

Ursodeoksikolik asid, hidrofilik bir safra asididir. Ağızdan verildiğinde ince barsaklardan noniyonik pasif difüzyonla emilir. Yüksek dozlarda verilirse emilimi azalır. Normalde UDKA, total safra asidlerinin %4'ünden azını teşkil eder. Uzun süre verildiğinde, safra asidi havuzundaki safra asidlerinin kompozisyonunu değiştirir; hidrofobik safra asidlerinin (kolik, kenodeoksikolik ve İ-tokolik asid) düzeylerini azaltarak, kendisi majör (total safra asidlerinin %60'ına kadar ulaşan) safra asidi haline alır. UDKA ile safra asidlerinin doymuşluğu doza bağlıdır ve normal hepatik fonksiyonlarda, karaciğer hastalığı olanlara göre daha fazladır. UDKA'nın büyük kısmı amino asidler (taurin, gllsin), sülfat ve glukuronid ile konjuge olur. Safradaki UDKA amino asidlerle konjuge iken, idrarla atılan UDKA'nın %70'i sülfat ve glukuronidlerle konjuge (2).

Ursodeoksikolik asid, şimdye kadar aşağıdaki hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır:

- Kolesterol taşlarının eritilmesi
- Kolestatik karaciğer hastalıkları (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, Caroli hastalığı, gebelik kolestatı, BIRK, Alagille sendromu)
- Kistik fibroz
- Kronik karaciğer hastalıkları (kronik hepatit, karaciğer sirozu)
- Alkalen reflü gastrit

Kolestatik karaciğer hastalıklarında UDKA'nın etkisi mekanizması hakkında ileri sürülen görüşler, 3 başlıkta toplanabilir:

1. Hidrofobik safra asidleri retansiyona uğrayınca deterjan etkileri nedeniyle karaciğer hücre hasarı yaparlar. UDKA, hidrofobik safra retansiyonu azalır, safra asidi havuzu küçülür. Safra asidlerinin idrarla atılan kısmı artar. UDKA'nın bikarbonattan zengin hiperkolesterols meydana getirdiği ve İnce barsaklardan primer safra asidlerinin emilimini azalttığı gösterilmiştir (3, 4). Kolestatik karaciğer hastalığının UDKA ile bir aylık tedavisi sırasında, biyoşimik düzelme meydana geldiği halde, safra asid kompozisyonunun değişmediğini bildiren araştırmacılar da vardır (5).

2. Ursodeoksikolik asid'in "sitoprotektif" özelliği vardır. Normalde biyolojik membranlar hidrofobik proteinler ve kolesterol-fosfolipid katmanlarından ibaret alışkan bir mozaiktir. Düşük konsantrasyonlarda safra asidleri membrana bağlanabilir ve onun alışkanlığını artırır. Safra asidleri "reverse" mlçeller halinde lipid katman için eriyerek pasif olarak hücre membranını geçebilirler. Yüksek konsantrasyonlarda ise safra asidleri, membran kolesterol-fosfolipidlerini solüblize ve proteinlerini serbestleştirme özelliği kazanırlar. Normalde kanallüküler membranları yıkabilir ve hepatositleri "lizise" uğratabilir. Kolik asid / fosfolipid oranı 1/20'nin üzerine çıktığında, safra tuzlarının membran afinitesi artar. Hücre membranlarında küçük, geçici hidrofilik delikler meydana gelir; böylece makromoleküllere ve hidrofilik iyonlara karşı membran geçirgenliği artar. Bu da, hücrenin hasarına yol açar. UDKA toksik değildir. Hidrofobik safra asidleri ile yarışmaya girerek, hücre membranlarına kendisi bağlanır, hidrofobik safra asidlerinin bağlanması engellenir. Böylece hücre hasardan korunmuş olur (6).

3. Ursodeoksikolik asid, MHC Class I moleküllerinin "expression"unu azaltır. Kolestatik hepatositlerde MHC Class I, biliyer epitelde de Class II "expression"u artar. MHC Class I molekülleri, sitotoksik T lenfositleri için hedef oluştururlar. UDKA, MHC Class I "expression"unu azaltarak, hücrelerin immünolojik zeminde hasara uğramasını engeller (7).

Ursodeoksikolik asid'in klinik ve biyoşimik majör bir yan etkisi yoktur. Bazı hastalarda seyrek olarak baş ağrısı ve abdominal şikayetlere yol açabilir.

Klinik Çalışmalar

A- Kolestatik Karaciğer Hastalıklarının Tedavisinde UDKA:

Primer biliyer siroz (PBS): UDKA, PBS'da 8-15 mg/kg/gün dozunda çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, halen Methotrexate ile birlikte PBS tedavisinde kullanılabilir en etkili ajandır. Ancak, UDKA uzun vadede PBS'un doğal seyirini çok az etkilemektedir. Tedavinin başarısı, ileri evredeki hastalarda düşüktür. Aşağıda bildirilen çalışmalar plasebo kontrollü olarak yapılmıştır.

Yazar	Yıl	n	Takip		Faydalı etki	
			(ay)	Kaşıntı	Biyosimi	Histoloji
Leushner	1989	20	9	+	+	+
Hadziyannis	89	50	24	+	+	
Podda	89	86	6	—	+	?
Poupon	90	136	24	—	+	+
Combes	91	149	12		+	?
Kehagioglou	91	26	22	+	+	+
Oka	91	45	6	—	+	?

Primer sklerozan kolanjit (PSK) Aşağıda bildirilen çalışmaların sonuçlarına göre UDKA, PSK tedavisinde kullanılabilir umut verici bir ilaç olarak gözükmektedir.

Yazar	Yıl	n	Takip		Faydalı etki	
			(ay)	Semptom	Biyosimi	Histoloji
Raedsch	1988	7	1		+	?
Chazouilleres	90	15	6	+	+	?
Beuers	91	22	12	—	+	?
O'Brien	91	10	31	+	+	?
Rudolf	91	15	24	Mayo risk skoru iyileşti		

Yazar	Yıl	n	Etiyoloji			Takip (ay)	Faydalı etki	
			KH	KS	HBV		Biyosimi	Histoloji
Attili*	1991	36	—	—	?	12	—(hafif düşme)	—
Bellentani*	91	44	19	—	5	12	+	—
Buzzelli**	91	24	16	—	13	6	+	?
Floreani*	91	toplam	37	—	—	6		?
Kiso*	91	31	—	—	—	6	+	?
Lirussi***	91	—	29	—	8	12	HCV (-)lerde fayda	
Rolandi*	91	26	—	—	16	3	+	?
Puoti***	92	21	—	—	—	3	+	?

plasebo kontrollü çalışma

S- adenosylmethionine ile karşılaştırmalı çalışma

Bu çalışmada 17 anti-HCV (+) ve 12 anti-HCV (-) (8HBV, 4 alkolik) KS'nun UDDKA'e cevabı araştırılmıştır.

Bu çalışmada 4'ü interferona cevapsız, 4'ü interferondan sonra nüks olmak üzere toplam 21 anti-HCV (+) kronik hepatitli hastanın UDKA'e cevabı araştırılmıştır. İnterferona cevapsız vakalarda transaminaz düzeylerinde bir değişiklik gözlenmemiş, buna karşılık diğer hastalarda olumlu etki saptanmıştır.

B- Kronik Karaciğer Hastalıklarının Tedavisinde UDKA:

Kronik hepatit (KH) ve karaciğer sirozu (KS)'nda serum safra asid düzeyleri artar ve safra asid metabolizmasında değişiklikler meydana gelir. Safra asidlerinin porto-sistemik santiardan dolayı direkt sistemik dolaşıma girmesi; hepatosit hasarı ve hepatosit kütleindeki azalma nedeniyle "uptake"nin azalması, değişik derecelerde bulunabilen intrahepatik kolestaza bağlı olarak sekresyonun bozulması ve sistemik dolaşıma regürjitasyon, KH ve KS'nda safra asidlerinin serum dii zeylerindeki artışın sebepleridir. Serum safra asidlerin, KH'li hastalarda remisyon ve alevlenme dönemlerinin; KS'lu vakalarda da prognozun tayininde kullanılabilirliği bildirilmiştir. Ancak, total safra asid havuzu KS'nda normallerin yarısı kadardır. Bunun sebebi, hasarlı hepatositler nedeniyle kolesterol ve primer safra asidlerinin sentezindeki azalmadır (8).

Kronik karaciğer hastalıklarında UDKA ile transaminaz düzeylerinde azalma olduğu, ilk defa Del Vecchio Blanco ve ark. tarafından kronik aktif hepatit (KAH)'li vakaların dispeptik şikayetlerini tedavi etmek için ilacın verilmesiyle anlaşılmıştır. 1985 yılında Leushner ve ark. da KAH + safra taşı vakalara taşların eritilmesi için UDKA verdiklerinde, aynı bulguyu tesbit etmişlerdir. Bu ilk gözlemleri, diğer çalışmalar izlemiştir.

Ursodeoksikolik asid'in KH ve KS'nda karaciğer hücre hasarını gösteren transaminaz düzeylerini normalleştirici etkisinin kesin izahı bilinmemekle beraber, çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (9).

— Değişik etiyolojilere (viral, alkol) bağlı olarak ortaya çıkan kronik karaciğer hastalıklarında hepatosit membranları, hidrofobik safra asidlerinin deterjan etkisine karşı daha duyarlı hale gelmiş olabilir. UDKA, hücre membranlarını stabilize eder.

— Enzimlerin biliyer ekskresyonunu artırır

— Sitolitik Ca konstrasyonunu azaltır

— Hepatosit rejenerasyon ve proliferasyonunu artırır

Kiso ve ark (10) hepatit C virusu (HCV)'na bağlı KH'li hastaların karaciğer biyopsilerinde %70'e varan oranlarda interlobuler safra kanallarında lezyon saptanmasında hareketle, kronik C tipi hepatitte UDKA'in daha etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu düşünce, Floreani ve Lirussi'nin çalışmalarında desteklenmemiştir. Crosignani ve ark. (11) ise KAH'li 18 vakada (13'ü HCV'ye bağlı) 250, 500 ve 1000 mg/gün'lük UDKA dozlarının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında 500 mg/gün'ün üzerindeki dozlarda ilave bir olumlu etkinin meydana gelmediğini tesbit etmişlerdir.

Bu çalışmalar, UDKA'in biyoşimik aktivitesi olan KH ve KS'lu hastalarda, aktiviteyi geriletmede etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, bazı çalışmalarda ilacın kesilmesini takiben transaminaz düzeylerinde başlangıç değeri kadar olmasa da, bir yükselme meydana geldiği tesbit edilmiştir. Histolojik aktivite üzerine olan etkisi hakkında yorum yapılacak sayıda çalışma, henüz yoktur. Çalışmalarda kullanılan UDKA dozu 450-600 mg/gün arasında değişmektedir. Karaciğer sirozlu hastalardan sadece Child A grubunda olanlar çalışmalara dahil edilmiştir, dolayısıyla Child B ve C evresindeki KS'lılarda ilacın etkinliği bilinmemektedir. KH ve KS'lu vakalarda, ilaca ait herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Dönderici ve arkadaşlarının derginin bu sayısında yayınlanan "kolestatik ve inflamatuvar kronik karaciğer hastalığında kısa süreli ursodeoksikolik asid tedavisinin etkisi" isimli makaleleri, konuyla ilgili ülkemizden ilk araştırmalardan biridir. Açık ve kontrolsüz olarak planlanan bu çalışmanın materyelini az sayıda ve heterojen bir dağılım gösteren vakalar oluşturmuştur. PBS'lu yedi, PSK'li üç ve kronik karaciğer hastalıklı 15 vakaya bir ay süreyle 750 mg/gün ursodeoksikolik asid verilerek, çeşitli biyoşimik parametreler üzerine etkisi araştırılmıştır. PBS'lularda aminotransferazlar ve GGT; PSK'lilerde aminotransferazlar, alkalen fosfataz ve total bilirubin; kronik karaciğer hastalarında ise AST'de anlamlı düzeltilmeler meydana gelmiştir. Buna karşılık kronik karaciğer hastalığı grubunda, protrombin zamanının uzadığı tesbit edilmiştir. Bu çalışmanın metod ve bulguları, ursodeoksikolik asidin etki mekanizması hakkında yorum yaptırabilecek veriler sağlamamaktadır. Çalışma, ilacın verilme süresinin çok kısa olması sebebiyle, ursodeoksikolik asidin hastalıkların seyri üzerine etkisini değil; sadece kısa süreli tedavi sırasında meydana getirdiği biyoşimik değişiklikleri bize göstermektedir. Karaciğerin sentez fonksiyonunun en iyi göstergelerinden biri olan albumin, hatta daha iyisi prealbuminin tedaviden önce ve sonraki düzeylerinin karşılaştırılması ile, muhtemelen kronik karaciğer hastalarında meydana gelen protrombin

zamanındaki uzama, daha iyi değerlendirilebilir. Materyeli teşkil eden hastalıklar, normalde progresyon gösterip son dönem karaciğer yetersizliğine ulaşırlar. Dolayısıyla, bu hastalıklar için önerilecek ilaç tedavilerinin uzun dönemde klinik, biyoşimik ve histopatolojik aktiviteler üzerine etkilerini bilmek gerekir. Ursodeoksikolik asidin kolestatik karaciğer regresyonu sağlayamadığı ve mutad sona varmayı engellemeyemediği bildirilmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarında ise biyoşimik parametreler üzerine nisbeten olumlu etkiler elde edilirken, histopatolojik değişiklikler hakkında yorum yapılmasını sağlayacak çalışmalar yoktur (11). Sonuç olarak ursodeoksikolik asidin, PBS'daki kullanımı ile elde edilecek neticeler hakkında yeterli bir birikim bulunduğu, buna karşılık kronik karaciğer hastalıklarındaki etkisinin tam anlaşılabilmesi için, yeni ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir. Dönderici ve arkadaşlarının araştırması, konuya katkıda bulunabilecek çalışmalara öncülük etmesi açısından önemlidir.

Karaciğer hastalıklarının tedavisi ile ilgili son birkaç yıldır ortaya çıkan yeni eğilim, birden çok ilacı birlikte kullanmaktır. Ursodeoksikolik asidin PBS'da "mathotrexate", azatioprin, kolşisin, siklosporin ve steroidler; kronik viral hepatitlerde interferon ile kombinasyonu, ursodeoksikolik asid ile ilgili örneklerdir (12). Yakın gelecek, özellikle kan hastalıklarında kullanılan protokollerden ilham alan bu kombine tedavi metodlarının değerlendirileceği yıllar olacaktır

KAYNAKLAR

1. Hofmann AF. Trends in bile acid research: the past and the future. In: Paumgartner G, Gerok W (eds). Trends in Bile Acid Research. Dordrecht: Kluwer Academic 1989: 19-49.
2. Paumgartner G, Beuers U, Fischer S. Metabolism of ursodeoxycholic acid. Falk Symposium No 63, Pediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment. October 9-10, 1991, Titisee / Black Forest (Germany) Abstract book 1991:13.
3. Erlinger S. Hypercholesteric bile acids: a clue to the mechanism: (editorial). Hepatology 1990; 11:888-90.
4. Batta AK, Sälen G, Arora R, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid metabolism in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1989; 10:414-19.
5. Beuers U, Spengler U, Zwiebel FM, Pauletzki J, Fischer S, Paumgartner G. Effect of ursodeoxycholic acid on the kinetics of the major hydrophobic bile acids in health and in chronic cholestatic liver disease. Hepatology 1992; 15:603-8.

6. Heumar) DM, Pandak WM, Hylemon PB, Vlahcevic ZR. Conjugates of ursodeoxycholate protect against cytotoxicity of more hydrophobic bile salts: in vitro studies in rat hepatocytes and human erythrocytes. *Hepatology* 1991 ; 14:920-6.
7. Hillalre S, Calmus Y, Gane P, et al. Expression of class I molecules of the major histocompatibility complex (MHC) on human liver cells: effect of bile acids. *Gastroenterologie clinique et biologique* 1991; 15 (12):893.
8. Vlahcevic ZR, Heuman DM, Hylemon PB. Physiology and pathophysiology of enterohepatic circulation of bile acids. In: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology A Textbook of Liver Disease Vol 1, 2nd ed.* Philadelphia WB Saunders 1990:341-77.
9. Buzzelli G, Moscarella S, Focardi G, et al. Long-term treatment with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis. *Cur Ther Res* 1991; 50:635-42.
10. Kiso S, Kawata S, Imai Y, et al. Prominent effect of ursodeoxycholic acid on serum G-glutamyl transpeptidase in patients with chronic type C hepatitis (abstract). *Hepatology* 1991; 14: abstract no 137.
11. Editorial. Bile acid therapy i 1990s. *Lancet* 1992; 340:1260-61.
12. Kaplan MM. New strategies needed for treatment of primary biliary cirrhosis (editorial). *Gastroenterology* 1993; 104:651-3.