

Viral Etiyolojili Kronik Karaciğer Hastalıklarında Ursodeoxycholic Asit Tedavisi

Dr. A. K. GÜRBÜZ, Dr. K. DAĞALP, Dr. S. BAĞCI, Dr. N. KARAEREN, Dr. A. ALPER

Özet: Onüçü HBV ve yedisi HCV enfeksiyonuna sekonder kronik karaciğer hastalıklı 20 vakada ursodeoxycholic asit (UDCA)'in karaciğer fonksiyon testlerine etkisi araştırıldı. Histopatolojik tanı 3 vakada kronik persistent hepatit, 12 vakada kronik aktif hepatit ve kalanlarda karaciğer sirozu şeklinde idi. Hastalar uygulanan UDCA dozuna göre iki gruba ayrıldı. I. Gruptaki 9 hasta ilk bir ayda 250 mg/gün ve ikinci bir aylık dönemde 500 mg/gün dozunda UDCA kullanırken II. gruptaki 11 hastaya ilk ay 500 mg/gün ve ikinci ay 250 mg/gün dozunda UDCA kullandırıldı. 250 mg/gün dozundaki UDCA tedavisi AST, ALT ve gamaglutamil transpeptidaz düzeylerini sırayla başlangıç değerlerinin %69.6, %67.1 ve %70.4'ü seviyesine düşürürken ($p<0.05$) bu değerler 500 mg/gün UDCA uygulamasında sırayla %67, %64 ve %62.6 idi ($p<0.05$), 250 ve 500 mg/gün dozlarındaki UDCA tedavileriyle sağlanan enzim düzeylerindeki iyileşme oranları arasında anlamlı fark yoktu. UDCA'in kesilmesinden bir ay sonra vakaların %60'ında, iki ay sonra %85'inde serum enzim değerleri tedavi öncesindeki düzeyleri civarında saptandı. Bu bulgular safra havuzundaki UDCA oranında 250 mg/gün dozundaki UDCA tedavisiyle sağlanan artışın viral orijinli hepatosellüler nekrozun biyokimyasal parametrelerini düşelttiğini düşündürmektedir.

Summary: URSODEOXYCHOLIC ACID TREATMENT IN CHRONIC LIVER DISEASES OF VIRAL AETIOLOGY

The effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) administration on liver function tests as investigated in 20 patients with chronic liver disease caused by HBV (n:13) or HCV (n:7). Histopathology was documented as chronic persistent hepatitis in 3 patients, chronic active hepatitis in 12 and liver cirrhosis in the rest. Patients were divided into treatment group I and group II with 9 and 11 patients respectively. Group I received UDCA 250 mg/day orally for one month and then crossed over to 500 mg/day orally for an additional month. Group II received UDCA similarly starting first with 500 mg/day. With 250 mg/day of UDCA, AST, ALT and gammaglutamil transpeptidase levels decreased to 69.6%, 67.1% and 70.4 % of baseline values ($p<0.05$) and with 500 mg/day to 67%, 64% and 62.6 % of baseline respectively ($p<0.05$). The decrease in serum enzyme levels were not significantly different by two different doses of UDCA. After stopping UDCA, liver enzymes rose to levels equal or close to those before treatment in 60% of patients in one month and in 85% of patients in two months. These data suggests that enrichment of bile with UDCA at a dose of 250 mg/day, is effective in improving biochemical parameters of hepatocellular necrosis in patients with chronic liver disease of viral aetiology.

Anahtar Kelimeler: Ursodeoxycholic asit, viral enfeksiyon, kronik karaciğer hastalığı, tedavi

Key Words: Ursodeoxycholic acid, viral infection, chronic liver disease, treatment

Ursodeoxycholic asitin (UDCA) kronik hepatitli vakalarda serum transaminaz düzeylerinde sağladığı azalma ilk olarak Leuschner ve arkadaşla-

rınca (1) rapor edilmiş ve daha sonra gerçekleştirilen çalışmalarda bu etki teyid edilmiştir (2,3,4,5,6). Benzer şekilde son bir yıl içerisinde rapor edilen iki çalışmada UDCA'in sirotik vakalarda da yüksek transaminaz seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (2,7).

Gülhane Askeri Tıp Akademisi- Gastroenteroloji, B.D. Ankara.

Tablo I: 20 kronik Karaciğer Hastasında Tedavi Öncesi ve Sonrasında Serum Enzim Seviyeleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Tedavi Öncesi	250 mg/gün UDCA	500 mg/gün UDCA
AST (n.d.<40 Ü)	91 ± 23.8	63.3 ± 18*	60.9 ± 25.4*
ALT (n.d.<40 Ü)	108 ± 37.3	72.5 ± 23.4*	69.1 ± 21.3*
GGT (n.d.<40 Ü/L)	74 ± 29.6	48.1 ± 20.9*	46.3 ± 14.9*

*: P<0.05; n.d.: Normal Değer

Bu çalışmaların çoğunda vakalar karaciğer hasarına sebep olan etyolojik ajan açısından dökümanete edilmemiş, UDCA tedavisine alınan cevap karaciğer hastalığının histopatolojik subgruplarına göre incelenmiştir (kronik persistent hepatit, kronik aktif hepatit, siroz). UDCA tedavisinin kronik viral hepatitlerdeki etkisi bugüne dek sadece iki çalışmada araştırılmış ve literatürde rapor edilmiştir (8,9).

Öte yandan son zamanlarda UDCA'nın immüno-supresif potansiyele sahip olduğu iddia edilmiş ve primer bilier sirozlu vakalardaki iyileştirici etkisi kısmen bu özelliğine bağlanmıştır (10). UDCA hakkındaki bu yeni iddia doğru ise onun viral kökenli kronik karaciğer hastalıklarındaki kullanımı hususunda daha ihtiyatlı davranmak gerekeceği açıktır. Viral orijinli kronik karaciğer hastalıklarında UDCA tedavisiyle ilgili verilerin yetersiz olması ve bu safra asidi hakkındaki yeni hipotezin onun viral karaciğer hastalıklarındaki kullanımı hususunda yarattığı tereddütten dolayı burada viral orijinli kronik karaciğer hastalığına sahip 20 vakada uyguladığımız UDCA tedavisi sonuçlarını sunuyoruz.

MATERYAL ve METOD

Onüçü B ve 7'si C hepatitine sekonder kronik karaciğer hastalığı olan 11'i erkek toplam 20 vaka çalışmaya dahil edildi. Histopatolojik tanı 3 vakada kronik persistent hepatit (KPH), 12 vakada kronik aktif hepatit (KAH) ve kalan 5 vakada ise karaciğer sirozu (karaciğer S) şeklinde idi. B virus enfeksiyonu HBsAg-HBcAb seropozitifliği, C virus enfeksiyonu ise 2. jenerasyon ELISA (enzyme-linked immünosorbent assay) anti-HCV seropozitifliği ile teşhis edildi. Vakala-

rın tamamında anti-Delta ve anti-nükleer antikorlar (-) idi. Kronik alkolizm öyküsü anamnez, hepatik tümör ve safra yolu obstrüksiyonu ise üst batin ultrasonografisi ile ekarte edildi.

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinin tedavi başlangıcından önceki son 6 ayda yapılan kontrollerin en az ikisinde normalin üst hududunun en az iki katı kadar yükselmiş olmaları çalışmaya dahil edilme kriteri olarak alındı. UDCA tedavisi başlangıcında AST, ALT, gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (AF), bilirubin ve kan lipid düzeyleri saptandı. Yirmi hastanın AF, bilirubin ve lipid düzeyleri ortalaması normal değerlere oranla anlamlı bir fark göstermiyordu.

Hastalar uygulanan UDCA dozuna göre iki gruba ayrıldı. İlk bir aylık dönemde 1. gruptaki 9 hasta (2 KPH+5KAH+2S) 250 mg/gün ve 2. gruptaki 11 hasta (1 KPH + 7KAH + 3S) 500 mg/gün dozunda UDCA kullanırken ikinci bir aylık periyotta ise 1.gruptaki hastalar 500 mg/gün, 2. gruptakiler 250 mg/gün dozunda ilaç kullandı. Birer aylık tedavi periyotları bitiminde ve 2 aylık tedavi bitimini takip eden iki ay boyunca onbeş günde bir olmak üzere toplam 6 kez serum AST, ALT, GGT seviyeleri kontrol edildi.

Bulguların değerlendirilmesinde istatistiki yöntem olarak "student-t" testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma başlangıcında ve farklı dozlardaki UDCA tedavileri sonunda tesbit edilen serum enzim seviyeleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Serum AST, ALT ve GGT seviyelerinde tedavi başlangıcındaki değerlere oranla azalma 250 mg/gün UDCA tedavisinde sırasıyla %30.4; %32.9; %35 (p<0.05) olarak bulunurken 500 mg/gün UDCA uygulamasında ise sırasıyla %33; %36; %37.4 olarak saptandı (p<0.05). Serum enzim düzeylerinde sağladıkları iyileşme oranları açısından 250 ve 500 mg/gün dozlarındaki UDCA tedavileri arasındaki fark önemsizdi (p>0.05).

Sirotik 5 vaka ile kronik hepatitli 15 vakada UDCA tedavisine alınan cevap birbirlerine yakın oranlardaydı (p>0.05).

UDCA tedavisinin kesilmesini takip eden birinci ayın sonunda 12 (%60), ikinci ayın sonunda 17 (%85) vakada enzim düzeyleri tedavi başlangıcındaki ölçümler civarında saptandı.

12 vakanın tedavi bitiminden bir ay ve 17 vakanın tedavi bitiminden iki ay sonraki enzim ortalamaları ile bu vakaların tedavi başlangıcındaki enzim ortalamaları arasındaki fark önemsizdir ($p>0.05$). Kullandığımız dozlardaki UDCA tedavisi esnasında bir hastada ortaya çıkan ve lope-ramidle kaybolan diyare dışında yan etki müşahade edilmedi.

TARTIŞMA

Safra kesesi taşlarına uygulanan dissolüsyon tedavileri esnasında UDCA'nın yüksek karaciğer enzimlerini düşürdüğü (1,11) fark edilmesi üzerine kronik hepatitli ve sirotik hastalarda UDCA kullanımı ile hepatosellüler nekroinflamasyonun baskılanması denemleri hız kazanmıştır. UDCA KPH, KAH ve sirozlu vakalarda karaciğerde süregelen zedelenmeyi anlamlı oranda azaltmakla beraber viral etyolojiye sekonder kronik karaciğer hastalıklarındaki etkisiyle ilgili veriler henüz yeterli olmaktan uzaktır.

Viral kökenli kronik karaciğer hastalıklarının tedavisinde son yıllardaki tek seçenek alfa-interferon (alfa-IFN) uygulaması olup vakaların en az yarısında başarı sağlamamaktadır. IFN'a cevap veren hastaların yarısına yakın bir kısmında sık ve çabuk nüks ortaya çıkmakta ve rekürrent tedavi protokollerini gerekli kılmaktadır. Oysaki IFN maliyeti yüksek bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca vakların bir kısmında ortaya çıkan yan etkiler tedavinin kesilmesine neden olmaktadır. Diğer taraftan HbeAg ve HBV-DNA negatifliği ile karakterize düşük replikatif fazdaki kronik B hepatitli olgularda transaminazlar yüksek seyredilmekte oysaki bu vakalarda IFN'dan bir fayda sağlanamamaktadır. İşte bu saydığımız nedenlerden ötürü UDCA'nın viral etyolojili kronik karaciğer hastalıklarındaki kullanımı daha bir önem kazanmaktadır.

Safra asitlerinden biri olan chenodeoxycholic asitin hipertransaminazemi yapıcı etkisine karşın UDCA'nın bu tip bir hepatotoksik etkisinin bulunmaması safra asitlerinin sitotoksitelerinin farklı olduğu fikrini doğurmuştur. sitotoksite-

nin safra asit molekülünün hidrofilik-hidrofobik özelliğiyle alakalı olduğu; hidrofobik özellik arttıkça hepatosit membranlarıyla temasın artması neticesi daha hepatotoksik bir potansiyel oluşacağı kanaatine varılmıştır (12). O halde endojen safra asit havuzunun en zayıf hidrofobik etkili UDCA lehine zenginleştirilmesinin süregelen hepatik inflamasyonun safra asitlerince dahada artırılmasını engelleyeceği açıktır. Esasen UDCA'nın hepatositler üzerinde direkt sitoprotektif etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalarda literatürde rapor edilmiş bulunmaktadır (13,14).

Viral orijinli kronik karaciğer hastalıklarında UDCA tedavisinin yerini araştıran ilk çalışma geçtiğimiz sene rapor edilmiş olup B ve C virus etyolojili 18 KAH olgusunda 600 mg/gün dozunda kullanılan 6 aylık UDCA-hemi süksinat tedavisinin hepatosellüler nekrozun biyokimyasal parametrelerini (AST- ALT, GGT) önemli ölçüde ($p<0.05$) düşürdüğü belirtilmiştir (9). Bu yıl içerisinde henüz rapor edilen ikinci çalışmada ise hepatit C virus enfeksiyonuna sekonder kronik karaciğer hastalığı olan 44 vakada 6 aylık 450 mg/gün dozundaki UDCA tedavisiyle serum ALT ve GGT seviyelerinde önemli azalmalar ($p<0.05$) sağlandığı bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda 1. gruptaki 9 vakada 250 mg/gün dozundaki ilk bir aylık UDCA tedavisiyle karaciğer enzimlerinde önemli azalma ($p<0.05$) sağlanmış olması iki notaya işaret etmektedir. Bunlardan biri; endojen asfra asitleri havuzundaki UDCA oranının 4-5 mg/kg kadar düşük bir dozda uygulanan UDCA tedavisiyle zenginleştirilmesinin hepatik nekroinflamasyonu azaltabilmiş olması, bir diğeri ise böyle bir etkinin bir ay gibi kısa süre içerisinde ortaya çıkabilmiş olmasıdır. Esasen daha önce başka bir çalışmada gösterildiği üzere (15) UDCA tedavisiyle endojen safra asitleri havuzunda yaratılan değişikliğin 3 haftalık tedavi esnasında sabitleştiği göz önüne alınırsa UDCA tedavisine aldığımız bu erken cevabın açıklanması kolaylaşmaktadır. Nitekim literatürde KAH ve karaciğer sirozlu vakalarda uygulanan bir aylık UDCA tedavisinin transaminazları anlamlı oranda düşürdüğünü rapor eden iki çalışma mevcuttur (2,4).

UDCA tedavisinin kesilmesinden kısa bir süre

sonra vakaların çoğunda serum enzim seviyelerindeki tedavi öncesi değerlere dönüş bu safra asitinin hepatik inflamasyonu baskılama gücünün yalnızca kullanıldığı döneme kısıtlı olduğuna işaret etmektedir. UDCA son zamanlarda iddia edildiği üzere immünosupresif etkiye sahip ise kullanımı esnasında enzimleri düşürmekle beraber kesilmesi halinde tedavi öncesinde sap-tananlardan çok daha yüksek düzeylere varan enzim artışlarına sebep olması beklenmelidir. Oysaki UDCA'nın kesilmesini takip eden iki aylık dönemde enzim seviyeleri vakaların çoğunda (n:14) tedavi öncesindeki düzeyleri civarına erişmekle beraber bu düzeylerden daha yüksek değildi. Bu nedenle çalışmamız UDCA'nın hepatik nekroinflamasyonu baskılama biçiminin iddia edilen immünosupresif potansiyeli (10) ile ilgili olmayabileceği kanaatini uyandırmıştır.

KAYNAKLAR

1. Leuschner U., Leuschner M., Sieratzki J., Kurtz W., Hübner K.: 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.
2. Nakamura K., Aoshima M., Tanı M., Kato T., Fugita M., et al.: Effect of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Therapy for Compensatory Liver Cirrhosis on Liver Function Tests and Serum Bile Acid Metabolism. *Nippon-Shokakihyo-Gakkai-Zasshi* 1992; 89 (12): 2762-2770.
3. Crosignani A., Battezzati P.M., Setchell Kenneth D.R., Camisasca M., et al.: Effects of Ursodeoxycholic Acid on Serum Liver Enzymes and Bile Acid Metabolism in Chronic Active Hepatitis: A Dose-Response Study. *Hepatology* 1991; 13(2): 339-344.
4. Rolandi E., Franceschini R., Cataldi A., Cicchetti V., et al.: Effects of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) on Serum Liver Damage Indices in Patients with Chronic Active Hepatitis. A Double-Blind Controlled Study. *Eur-J-Clin-Pharmacol* 1991; 40(5): 473-476.
5. Osuga T., Tanaka N., Matsuzaki Y., Aikawa T.: Effect of Ursodeoxycholic Acid in Chronic Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis. *Dig-Dis-Sci*. 1989; 34(12 Suppl): 49 S-51 S.
6. Podda M., Ghezzi C., Battezzati P.M., Crosignani A., et al.: Effects of ursodeoxycholic Acid and Taurine on Serum Liver Enzymes and Bile Acids in Chronic Hepatitis. *Gastroenterology* 1990; 98 (4): 1044-1050.
7. Buongiorno G., Quaranta G.M., Guerra V., Misciagna G., et al.: Factors Influencing the Effect of Ursodeoxycholic Acid therapy in Chronic Hypertransaminasemia. *Recenti-Prog-Med* 1992; 83(5): 298-302.
8. Puoti C., Pannullo A., Annovazzi G., Filippi T., Magrini A.: Ursodeoxycholic Acid and Chronic Hepatitis C infection. *The Lancet* 1993; 341: 1413-1414.
9. Buzzelli G., Moscarella S., Facardi G., Dattolo P., et al.: Ursodeoxycholic Hemisuccinate in the Treatment of Chronic Active Hepatitis. A Controlled Clinico-Therapeutic Study. *Minerva-Med*. 1992; 83(9): 537-540.
10. Yoshikawa M., Tsuji T., Matsumura K., Yamao J., et al.: Immunomodulatory Effects of Ursodeoxycholic Acid on Immune Responses. *Hepatology* 1992; 16 (2): 358-364.
11. Leuschner U., Leuschner M., Hübner K.: Gallstone Dissolution in Patients with Chronic Active Hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80: 1834.
12. Podda M., Ghezzi C., Battezzati P.M., Berichini E., Crosignani A., et al.: Ursodeoxycholic Acid for Chronic Liver diseases. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1988; 10 (2 Suppl): 25 S-31 S.
13. Galle P.R., Theilmann L., Raedsch R., et al.: Ursodeoxycholate Reduces Hepatotoxicity of Bile Salts in Primary Human Hepatocytes. *Hepatology* 1990; 12: 486-491.
14. Heuman D.M., Mills A.S., McCall J., et al.: Conjugates of Ursodeoxycholate Protect Against Cholestasis and Hepatocellular Necrosis Caused by More Hydrophobic Bile Salt. *Gastroenterology* 1991; 100: 203-211.
15. Hofmann A.F.: Pharmacology of Chenodeoxycholic and Ursodeoxycholic Acids in Man. In: Paumgartner G, Stiehl A., Gerok W. eds. *Bile Acids and Cholesterol in Health and disease*. Lancaster, UK: MTP Press, 1983: 301-336.