



## AKUT HEPATİT A VİRUS İNFEKSİYONUNA BAĞLI KOLESTAZDA URSODEOKSİKOLİK ASİT TEDAVİSİ

### URSODEOXYCHOLIC ACID TREATMENT IN ACUTE HEPATITIS A VIRUS INFECTION-RELATED CHOLESTASIS

Erhun KASIRGA

İpek AKİL

Şenol COŞKUN

Ali Aykan ÖZGÜVEN

Zehra KARAKOÇ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

**Anahtar sözcükler :** çocuk, hepatit A virusu, ursodeoksikolik asit.

**Key words:** child, hepatitis A virus, ursodeoxycholic acid

## ÖZET

*Ursodeoksikolik asit hidrofilik ve non-toksik bir safra asidi olup kronik kolestatik hepatitin temel tedavisidir. Daha önceden yayınlanmış çalışmalarda akut viral hepatitin erişkinlerdeki seyri üzerinde bazı yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu olgu bildirisinde, hepatit A virus enfeksiyonuna bağlı kolestazi olan 5 ve 12 yaşlarında iki çocuk sunuldu. Hastalarımızda bir aylık ursodeoksikolik asit tedavisinden sonra klinik ve laboratuvar belirtileri düzeldi. Ursodeoksikolik asitin akut hepatit A virus enfeksiyonuna bağlı kolestazın seyri üzerinde yararlı etkisi olduğu düşünüldü.*

## SUMMARY

*Ursodeoxycholic acid is a hydrophilic and non-toxic bile acid which is recognized as a main treatment for chronic cholestatic hepatitis. In previously published studies ursodeoxycholic acid showed some beneficial effects on the course of acute viral hepatitis in adults. In this case report, two children aged 5 and 12 years old with hepatitis A virus infection-related cholestasis were presented. The clinical and laboratory manifestations were improved after one-month-ursodeoxycholic acid therapy in our patients. We conclude that ursodeoxycholic acid has a beneficial effect on the course of the acute hepatitis A virus infection-related cholestasis.*

## GİRİŞ

Safra asitlerinin deterjan aktivitesinin hücre zarlarının ana yapı taşları olan fosfolipid ve kolesterolü çözdüğü gösterilmiş olup, bu nedenle kolestazın seyri sırasında kenodeoksikolik ve deoksikolik asitlerin karaciğer hasarına neden olduğu düşünülmektedir (1). Kenodeoksikolik, deoksikolik ve litokolik asitlerin alımı hepatonekroza neden olur ve bu etkiler ursodeoksikolik asit (UDKA) ile engellenebilir. Ursodeoksikolik asit'in koruyucu etkisi hidrofilik fraksiyonun artışı ile safra asidi havuzunun modifikasyonu ve hücre membranlarının stabilizasyonuna bağlıdır. Diğer koruyucu mekanizmalar arasında immunomodülatör etki, hiperkolesterolemisi ve toksik endojen safra asitlerinin intestinal absorpsiyonunun kompetitif inhibisyonu sayılabilir. UDKA'nın değişik kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında ve kronik hepatitte biyokimyasal göstergeleri düzelttiği gösterilmiştir (2-4).

Ayrıca UDKA'nın akut viral hepatitlerin tedavisinde de yararlı bir potansiyele sahip olduğu ortaya konulmuştur (5, 6). Çocukluk çağında ise akut A tipi hepatitli iki olguda UDKA kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir (7). Burada iki olgu nedeniyle UDKA'nın akut A hepatitine bağlı kolestazdaki olumlu etkisine ait gözlemler sunulmuştur.

## OLGU 1

Beş yaşında kız hasta 4 haftadan daha uzun zamandır devam eden gözlerde ve vücutta sararma, koyu renkli idrar yapma ve açık renkli dışkılama yakınmalarıyla başvurdu. Bu yakınmaları nedeniyle daha önce yapılan laboratuvar incelemelerinde aspartat aminotransferaz (AST) 1893 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 2071 IU/L, total bilirubin 6.3 mg/dl, direkt bilirubin 4.02 mg/dl idi. Ağırlığı 15.5 kg (25. persentil), boyu 103 cm (10. persentil) idi. Hastanın muayenesinde; skleralar ve deri ikterik görünümdeydi. Karaciğer midklavikular hatta 5 cm yumuşak kıvamlı ve düzgün yüzeyle olarak palpe ediliyordu. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı normaldi, AST 1615 IU/L (0-42 IU/L), ALT 1218 IU/L (0-42

Yazışma adresi : Erhun KASIRGA, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa. Makalenin geliş tarihi : 29.12.2003 ; kabul tarihi ;02.10.2003

IU/L), alkalen fosfataz (ALP) 445 IU/L (80-306 IU/L), gamma glutamil transpeptidaz (GGT) 74 IU/L (9-54 IU/L), total bilirubin 9 mg/dl, direkt bilirubin 7.2 mg/dl, total protein 8.3 g/dl, albumin 3.7 g/dl, idrarda bilirubin (+) idi. Serolojik incelemeler akut hepatit A ile uyumluydu. Anti-HAV IgM ve anti-HAV IgG pozitif. Hepatit B virus (HBV), hepatit C virus (HCV), sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr virus (EBV) serolojileri negatif bulundu. Karın ultrasonografisinde hepatomegali izlendi. Bu klinik ve laboratuvar bulgularla hasta akut A tipi viral hepatit olarak değerlendirildi. Hastanın yatışının 15. günü yapılan tetkiklerinde, AST 930 IU/L, ALT 786 IU/L, GGT 131 IU/L, ALP 550 IU/L, total bilirubin 14.7 mg/dl, direkt bilirubin 10.29 mg/dl idi. Klinik bulgularının 8 haftadan uzun süreyle devam etmesi, serum bilirubin ve kolestaz enzim seviyelerinin giderek yükselmesi nedeniyle HAV infeksiyonuna bağlı kolestaz düşünülerek UDKA 15 mg/kg/gün dozunda başlandı. UDKA tedavisinin 7. gününde AST 263 IU/L, SGPT 382 IU/L, GGT 81 IU/L, ALP 400 IU/L, total bilirubin 3.65 mg/dl, direkt bilirubin 1.99 mg/dl idi. UDKA tedavisinin birinci ayında AST 48 IU/L, ALT 54 IU/L, GGT 31 IU/L, ALP 141 IU/L, total bilirubin 1.05 mg/dl, direkt bilirubin 0.6 mg/dl idi.

## OLGU 2

Oniki yaşında erkek çocuğu 2 hafta önce başlayan gözlerde ve vücutta sararma, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma ve kaşıntı yakınmalarıyla başvurdu. Bu yakınmaları nedeniyle daha önce yapılan laboratuvar incelemelerinde AST 4390 IU/L, ALT 3420 IU/L idi. Fizik muayenesinde deri ve skleralar ikterik görünümde. Ağırlık 39.5 kg (25-50. persentil), boy 154 cm (75-90. persentil) idi. Karaciğer midklavikular hatta 2.5 cm, yumuşak kıvamlı ve düzgün yüzeyle ele geliyordu. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı normaldi, AST 72 IU/L, ALT 88 IU/L, ALP 238 IU/L, GGT 16 IU/L, total bilirubin 13.4 mg/dl, direkt bilirubin 9.2 mg/dl, total protein 7.9 g/dl, albumin 4.0 g/dl, idrarda bilirubin (+) idi. Serolojik incelemeleri akut hepatit A ile uyumluydu (anti-HAV IgM ve anti-HAV IgG pozitif). HBV, HCV, CMV ve EBV serolojileri negatif bulundu. Karın ultrasonografisinde hepatomegali gözlemlendi. Hiperbilirubinemisi ve inatçı kaşıntı yakınması olan hastaya UDKA 15 mg/kg/gün dozunda başlandı. Tedavinin 10. gününde AST 51 IU/L, ALT 68 IU/L, ALP 199 IU/L, GGT 15 IU/L, total bilirubin 5.7 mg/dl, direkt bilirubin 4.2 mg/dl idi. Bir aylık UDKA tedavisinden sonra AST 45 IU/L, ALT 51 IU/L, ALP 180 IU/L, GGT 19 IU/L, total bilirubin 2.0 mg/dl, direkt bilirubin 1.2 mg/dl olarak bulundu.

## TARTIŞMA

UDKA, insan bağırsağında kenodeoksikolik asitin intestinal bakteriler tarafından epimerizasyonu ile oluşan sekonder bir safra asiti olup insanda çok az miktarlarda bulunur. Viral hepatitlerde UDKA kullanımı ile ilgili önceki çalışmaların büyük kısmı kronik hepatitlerle ilgilidir (2-4). Bizim bilgilerimize göre, akut viral hepatitlerde UDKA kullanımı ile ilgili olan iki çalışma ve iki olgu sunumu vardır. Ancak UDKA'nın çocukluk çağı akut viral hepatitlerindeki etkinliğini gösteren geniş kapsamlı bir

çalışma yoktur. İlk olarak 1997 yılında Kadayıfçı ve arkadaşları uzamış kolestazlı akut B hepatitli bir hastada UDKA kullanmış ve UDKA'nın akut hepatitin seyri üzerinde bazı olumlu etkileri bulunduğu bildirmiştir (8). 1999 yılında Fabris ve arkadaşları tarafından yapılan 15'i akut A hepatitli 75 akut hepatitli (hepatit B: 43, hepatit C: 11, hepatit E: 3, non A-E: 7) erişkin hastanın yer aldığı çalışmada kolestaz göstergelerinin UDKA ile tedavi edilen hastalarda tedavi edilmeyenlere göre anlamlı şekilde daha hızlı azaldığı gösterilmiştir (5). Aynı yıl Galsky ve arkadaşları tarafından 76 akut hepatitli erişkin hastada yapılan bir başka çalışmada ise UDKA'nın akut viral hepatitin seyrine olumlu katkıda bulunduğu ve HBV'nun klirensini arttırdığı ortaya konulmuştur (6). Koçak ve arkadaşları tarafından akut A tipi hepatitli iki çocukta UDKA'nın biyokimyasal göstergeler üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (7).

Akut hepatit A farklı klinik şekillerde seyreder. Çocukluk döneminde belirtisiz veya subklinik infeksiyon sıklığı yüksektir. Hastaların büyük çoğunluğu iki ay içinde iyileşirler. Akut hepatit A olgularında kolestaz, döküntü ve artralji gibi atipik belirtiler de tanımlanmıştır (9-11). İlk hastamızda 8 haftalık dönemde kolestaz belirtilerinin düzelmemesi, ikinci hastamızda ise inatçı kaşıntı yakınması nedeni ile UDKA tedavisi başlandı. Hepatit A virusu infeksiyonuna bağlı kolestazı olan her iki olgumuzda UDKA uygulamasından dört hafta kadar sonra serum aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinde belirgin düzelmeye saptandı. Koçak ve arkadaşları, bizim olgularımızdan farklı olarak, serum aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinin tedavinin üçüncü ayında normale döndüğünü bildirmişlerdir. Bu durum bizim hastalarımızda UDKA tedavisinin akut hepatitin daha erken döneminde başlanmış olmasından kaynaklanabilir. Akut A hepatitine bağlı kolestazı olan iki hastamızdaki olumlu sonuçlar UDKA'nın membran stabilizan, koleretik, immunomodülatör etkilerinin olması ve hidrofilik fraksiyonu artırarak total safra havuzunun büyüklüğünü değiştirmesi ile açıklanabilir. İlginç olarak kolestatik hepatit A olgularının yalnızca bir kısmında kolestaz enzimlerinde yükselme görülür (11). Bizim ikinci olgumuzda da 10 mg/dl'nin üzerinde bilirubin düzeyleri olmasına ve kolestazı destekleyen kaşıntı yakınması bulunmasına rağmen kolestaz enzimlerinde yükseklik yoktu. UDKA, güvenilir ve genellikle iyi tolere edilebilen bir ilaçtır, yan etkileri nadirdir (2-4). Akut karaciğer hastalarında bile güvenle kullanılmıştır (5-7). Bizim olgularımızda da UDKA kullanımı ile ilişkili herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak akut hepatit A virusu infeksiyonuna bağlı kolestaz bulguları olan çocukluklarda UDKA kullanımının güvenilir ve yararlı bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünüldü.



## KAYNAKLAR

1. Scholmerich J, Becher MS, Schmidt K, Schubert R, Kremer B, Feldhaus S, Gerok W. Influence of hydroxylation and conjugation of bile salts on their membrane-damaging properties-studies on isolated hepatocytes and lipid membrane vesicles. *Hepatology* 1984; 4(4): 661-666.
2. Trauner M, Graziadei IW. Review article: Mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:979-995.
3. Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(1):3-14.
4. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic Acid in Cholestatic Liver Disease: Mechanisms of Action and Therapeutic Use Revisited. *Hepatology* 2002; 36(3): 525-531.
5. Fabris P, Tositti G, Mazella G. Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with acute viral hepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1187-1193.
6. Galsky J, Bansky G, Holubova T, Konig J. Effect of Ursodeoxycholic acid in acut viral hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(3):249-253.
7. Koçak N, Saltuk N. The effect of UDCA in children with prolonged hepatitis A virus infection that may be a trigger factor for autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:610-611.
8. Kadayıfçı A, Savaş MC, Arslan S, Güllü İ. Ursodeoxycholic Acid in the Management of Prolonged Cholestasis of Acute Hepatitis B. *J Clinical Gastroenterol* 1997; 24(2):125-126.
9. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;18:71-74.
10. Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:38-58.
11. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998;341:1643-1649.