

## Safra taşı hastalığında ursodeoksikolik asit tedavisi

Ursodeoxycholic acid therapy in gallstone disease

Dr. Selim Giray NAK<sup>1</sup>, Dr. Altay TÜRKSÖZ<sup>2</sup>, Dr. Macit GÜLTEN<sup>1</sup>, Dr. Selim GÜREL<sup>1</sup>,  
Dr. Yusuf KARAASLAN<sup>1</sup>, Dr. Enver DOLAR<sup>1</sup>, Dr. Faruk MEMİK<sup>1</sup>

Uludağ Üniversitesi Tip Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup> ve Acil Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Bursa

**ÖZET:** Toplumumuzda safra kesesi taşı olan hastalarda ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisinin etkinliğini, yan etkilerini araştırmak, tedavinin safra taşlarının doğal seyrine ve bu esnada gelişen komplikasyonlara etkisini, tedavi kesildikten sonra nüks oranı ve başarıyı etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmaya minimal semptomatik olan 62 safra kesesi taşı olgusu alındı. 10 mm'den daha ufak taşı olan olguların % 58'inde taşlar eritlebilirken, 5 mm'den küçük taşı olan olguların tümünün taşları eritlebildi. Çapları 10 mm'den büyük ve multipl taşlarda erime oranı düşük bulundu (% 8.7). Hastalarda geçici ishal dışında önemli bir yan etki görülmeli. Tedavinin uzun süremesi, ilaçın maliyetinin yüksek olması ve taşların tedavi kesildikten sonra nüketmesi bu tedavinin dezavantajlarındanır. UDKA ile tedavi, dikkatli hasta seçimi ile başarı oranı büyük ölçüde artan, yan etkileri az olan, alternatif bir tedavi yöntemdir.

**Anahtar sözcükler:** Ursodeoksikolik asit, safra taşı hastalığı, tedavi

**SUMMARY:** In this study, the effectiveness of ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy on the dissolution of gallstones, side effects, changes on the natural history of gallstones disease, complications, recurrence rates and factors which affects the success rate were investigated. Sixty two minimally symptomatic patients with gallstones were included in the study. All stones which were smaller than 5 mm and 58% of stones smaller than 10 mm were successfully dissolved. The success rate in stones larger than 10 mm or multiple stones was low (8.7%). There was no serious side effect except mild diarrhea. Disadvantages of this therapy are its long duration, high cost and high recurrence rate. Careful patient selection increases the success rate in this therapy. It has few side effects is safe, and may therefore be an alternative to surgical treatment in suitable cases.

**Key words:** Ursodeoxycholic acid, gallstones disease, therapy

Safra taşları yaklaşık % 10'luk prevalansı ile sindirim sisteminin peptik ülserden sonra en sık görülen hastalığıdır ve bu yüksek prevalansı ile dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır (1, 2). Türkiye'de Ege Bölgesinde bir çalışmada safra taşı prevalansı % 7.79 olarak bulunmuştur (3). Günümüzde daha az invaziv ve daha az riskli yeni yöntemlerin geliştirilmesi ile, kolesistektomi ileride meydana gelebilecek komplikasyonları önlemede tek seçenek olmaktan çıkmıştır. Safra asitlerininコレsterolün çözünme ve taşınmasındaki rolünün anlaşılması ile kenedeoksikolik asit (KDKA) ve ursodeoksikolik asit (UDKA) gibi safra asitleri safra taşlarının eritme tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (4). Ülkemizde UDKA ile safra taşlarının eritmesine

yönelik çalışmaların sayısı azdır. Bu nedenle planlanan çalışmanın amacı; UDKA tedavisini yeniden gündeme getirerek ülkemizdeki olgularda tedavinin etkinliğini, yan etkilerini, safra taşlarının doğal seyrinde gelişen komplikasyonlara etkisini, nüks oranını ve başarıyı etkileyen faktörleri değerlendirmek ve kendi toplumumuza ait verileri elde ederek dünya literatürü ile karşılaştırmaktır.

### MATERIAL VE METOD

Prospektif, randomize, tek kör, placebo kontrollü olan çalışmaya, Haziran 1992-Nisan 1996 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tip Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen, safra kesesi taşı olan toplam 62 hasta alındı. Bu olguların 35'i tedavi grubuna, yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubundaki hastalara

**Tablo 1.** Çalışma ve kontrol grubu hastaların Özellikleri

	UDKA grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=27)
Yaş	53.3±12.3 (26-59)	50.3±12.9 NS (29-62)
Kadın/Erkek	27/8	21/6 NS
Taş Boyutları (mm)	13.3±6.8 (2-20 mm)	13.7±6.5 NS (1-18 mm)
< 5 mm	3 (% 8.6)	2 (% 7.4) NS
6-10 mm	9 (% 26)	5 (% 19) NS
11-15 mm	15 (% 43)	13 (% 48) NS
16-20 mm	8 (% 22.4)	7 (% 25.6) NS
Çok sayıda taş olan hastalar	15 (% 42.9)	10 (% 37) NS
Tek veya < 5 mm veya yüzen taşı olan has.	20 % 57.1	17 (% 63) NS
Dispepsi yakınmaları olan has.	23 (% 66)	17 (% 63) NS
Dispepsi yakınmaları olmayan has.	12 (% 34)	10 (% 63) NS
Vücut Ağırlığı (KG)	69±9.3 (50-102)	67.7±9.8 NS (47-92) NS
Şişman hastalar (BMI)	13 (% 37)	9 (% 33.3) NS
Şişman olmayan hastalar (BMI)	22 (% 63)	18 (% 66.7) NS

benzer 27 olgu ise kontrol grubuna alındılar. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların özellikleri Tablo.1'de görülmektedir.

Çalışmaya olguların dahil edilme kriterleri şunlardır: 1-Hastaların taşları kesenin % 50'sinden daha azını doldurmeli, 2-Taşlar kalsifiye olmamalı, 3-Taşlar 2 cm'den küçük olmalı, 4-Safra kesesi fonksiyone ve duktus sistikus açık olmalı, 5-Hastalarda semptomlar hafif veya seyrek olmalı veya hastalar tek bir biliyer kolik atağı geçirmış olmalıdır.

Olgularda ayakta direkt batın grafisi yöntemiyle taşların kalsifiye olmadığı tespit edildi. Ultrasonografi ve oral kolesistografi ile taşların sayıları, ebatları ve duktus sistikusun açık olduğu ve kesenin fonksiyone olduğu gösterildi. Hastaların hiçbir kolesterolün safra içindeki

satürasyonunu değiştiren başka bir ilaç alımıyordu. İleri derecede kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı olan ve ileri derecede renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve hamile kalabilecek kadınlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan vakalara 10 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit geceleri tek doz olarak başlandı (Ursofalk 250 mg cap.). İlacın yan etkileri ve tedaviye uyum açısından her üç ayda bir hasta ile görüşülerek biyokimyasal tetkikleri ve ultrasonografileri yapıldı.

Bir yıllık tedaviye rağmen taşların çaplarında % 20'den az küçülme olanlar, 18 aylık tedaviye rağmen taşları halen mevcut olanlar, tedavi sırasında safra taşı hastalığına bağlı komplikasyon gelişenler ve yan etki nedeni ile tedaviyi bırak-

**Tablo 2.** UDCA Tedavisinin 18. Ayında Çalışma Grubu Sonuçları

18 Ayda Erime					
Taş çapı / mm	n	Tam Erime	Erimeyen	A.kolesistit komp	Başarısız Vakalar
< 5	3	3/3	0/3	-	0/3
6-10	9	4/9	4/9	1	5/9
11-15	15	2/15	12/15	1	13/15
16-20	8	0/8	8/8	-	8/8
<i>Toplam</i>	<i>35</i>	<i>9/35 (% 25.7)</i>	<i>24/35 (% 68.6)</i>	<i>2/35 (% 5.7)</i>	<i>26/35 (% 74.3)</i>

**Tablo 3.** Şişman ve şişman olmayan grupların karşılaştırılması

Erime	Taş Büyüklüğü			
	Taş çapı < 10 mm		Taş çapı > 10 mm	
	Şişman	Şişman Olmayan	Şişman	Şişman Olmayan
Tam Erime	2	5	1	1
Erimeyen	2	3	8	12
Toplam	4	8	9	13

mak zorunda kalanlarda tedavi başarısız kabul edildi. Tam cevap alınan vakaların tedavisine taşları tamamen kaybolduktan sonra 3 ay daha devam edildi, ardından bu olgular nüks açısından 6 aylık aralarla ultrasonografi ile takibe alındılar.

Taşların çapında % 20 den fazla küçülme görülen hastalardaki sonuç kısmi erime olarak kabul edildi (taş çapındaki % 20'lik küçülme, taş kütlesinde % 50 küçülmeye eşdeğerdir). İdeal vücut ağırlığına göre hesaplanan beden kitle indeksi 25'in üzerinde bulunan hastalar şişman olarak kabul edildi.

*Istatistik:* Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda İnstat-2 istatistik programından yararlanılarak önem testi, Fisher'in kesin ki kare testi, t testi, eşleştirilmiş t testi kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

UDKA ve kontrol grubuna alınan toplam 62 olgu; yaş, cins, taşların boyutları ve sayıları, vücut ağırlıkları ve semptomları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 18 ay UDKA ile tedavi sonunda sonuçları Tablo 2'de görülmektedir.

18 aylık UDKA ile tedavinin sonunda 20 mm ye kadar büyülükte olan 35 vakanın 9'unun taşlarında tam erime görüldü (% 25.7). 18 aylık tedaviye rağmen taşları kaybolmayan 24 vakanın ve akut kolesistit nedeni ile opere edilen 2 vakanın tedavisi başarısız olarak kabul edildi (% 74.3). Tablo 2'den görülebileceği üzere 15 mm den büyük olan taşların hiçbirinde erime görülmmedi. Tüm, hastalarda % 25.7 olan tam erime oranı, 15

mm den küçük taşlar için % 33.3, 10 mm den küçük olanlar için ise % 58.3 bulundu. 5 mm den küçük taşları olan 3 hastanın tümünde tam erime saptandı. Taş çaplarına göre 4 alt gruba ayrılan hastaların 6, 12 ve 18 ay sonuçları karşılaştırıldığında taşların çaplarının artması ile tedavinin başarısının azaldığı görülmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Tedavinin başarılı olduğu hastalarda cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Şişmanlık kriterine göre tedavi başarısı değerlendirildiğinde, 13 şişman hastanın 3 ünde, şişman olmayan 22 hastanın ise 6ında tam erime görüldü. Şişman ve şişman olmayan gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Tablo. 3 de şişman ve şişman olmayan hastaların sonuçları taşların çapı ele alınarak karşılaştırılmıştır.

Plasebo grubunda 18 aylık takibin sonunda hiçbir hastanın taşlarında küçülme görülmemi. Çalışma grubunun sonuçları bu grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo.4).

Tedavide başarılı olan ve en az 1 yıl ilaçsız takibe alınan 9 vakanın 1'inde nüks gözlandı (% 11). Tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası alınan biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında trigliserid, kolesterol, HDL, ALT, AST; GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albumin ve kreatinin açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo-5). Alkalen fosfataz değerlerinde ise UDKA tedavisi ile anlamlı düşme saptandı ( $p < 0.05$ ). UDKA ile tedavi edilen hastaların 2'sinde tedavinin ilk haftalarında kısa süren ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen diyare gözlandı. Diğer 2 hastada akut kolesistit gelişti ve bu nedenle tedavileri sonlandırıldı. Kontrol

**Tablo 4.** Hastaların UDKA ve placebo grubu sonuçlarının karşılaştırılması

Taş çapı (mm)	UDKA		Placebo		6 ayda tam erime		12 ayda tam erime		18 ayda tam erime	
	n	n	UDKA	Placebo	UDKA	Placebo	UDKA	Placebo	UDKA	Placebo
<5	3	2	2/3	0/2	3/3	0/2	3/3	0/2	3/3	0/2
6-10	9	5	0/9	0/5	3/9	0/5	4/9	0/5	4/9	0/5
11-15	15	13	0/15	0/13	1/15	0/13	2/15	0/13	2/15	0/13
16-20	8	7	0/8	0/7	0/8	0/7	0/8	0/7	0/8	0/7
<i>Toplam</i>	<i>35</i>	<i>27</i>	<i>2/35</i>	<i>0/27</i>	<i>7/35</i>	<i>0/27</i>	<i>9/35</i>	<i>0/17</i>		

grubunda olan hiçbir hastada ise a. kolesistit veya cerrahi tedavi gerektirecek başka komplikasyon gözlenmedi. Her iki gruptaki komplikasyonlar karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Çalışma grubunda yer alan ve dispeptik şikayetleri olan 23 hastanın 14'ünde yakınmalarda azalma görülürken, placebo grubunda olan 17 hastanın 6'sının dispeptik şikayetlerinde azalma oldu. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Günümüzde kolesistektomiye alternatif olan çok sayıda nonşirürjik yöntem geliştirilmiştir. Tedavi, semptomların şiddetine ve tipine, hastanın tercihine, hastanın yaşına, ameliyat riskini artırmayı-

cek ek hastalıkların olup olmamasına göre, her hasta için uygun şekilde düzenlenmelidir. Ancak, az sayıda hasta cerrahi dışı tadavilere uygundur (5). Rutin ultrasonografik tetkikler sırasında rastlantısal olarak saptanan asemptomatik safra taşlarının doğal seyri genellikle benigndir (6). Bu olgularda tedavi önerilmez. Ancak semptomatik olan safra taşılı olguların tedavisi gerekir. İlk bilīer ağrı atağından sonra ağrının tekrarlayıp tekrarlamayacağını görmek için bir süre beklemek kabul edilebilir bir görüsǖtür (6). Bu olgular safra tuzları ile eritme tedavisi için uygun olğulardır. Safra asiti tedavisi komplike olmayan safra taşı olgularında uygundur (7). Bu tedaviye alınan olgularda hastaların uzun süren tedaviyi toler edebilmeleri için bilier kolik atakları hafif ve nadir olmalıdır (5). Bu nedenler ile çalışmaya şikayetleri minimal olan olgular alındılar.

Hastaların safra keselerinin sistik kanalı, safranın boşalmasına ve dolmasına izin verebilmesi için açık olmalıdır. Çalışmamızda sistik kanalın açık olduğunu belirlemenin en iyi yolu olan oral kolesistografi kullanılmıştır. Safra asitleri yalnızca kolesterol taşlarını eritebildiği için, çalışmamızda, kalsifiye taşları ekarte edebilmek amacı ile radyografilerde taşların radyolüsens olduğunun gösterilmesi şartı arandı. Oral kolesistografi ayrıca; safra kesesinin fonksiyone olup olmadığı, taşın yüzme yeteneğine dayanarak kolesterol oranı ve kısmen de kalsifikasyonu hakkında da bilgi vermektedir(5).

Yan etkileri nedeni ile günümüzde KDKA ile monoterapi artık kullanılmamaktadır (5). UDKA 8-12 mg/kg/gün dozunda en az KDKA kadar etkilidir, KDKA gibi transaminazlarda yükselmeye neden olmaz ve diyareye nadiren yol açar (8, 9). UDKA'nın güvenli olduğu, ciddi yan etki veya toksisite belirtisine neden olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (10, 11). Bu nedenle UDKA safra

**Tablo 5.** UDCA Grubunda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Alınan Biyokimyasal Parametlerin Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	TÖ	TS
AST	20.8± 9.8	21.3±8.5 NS
ALT	20.7±10.5	21.2±8.6 NS
ALP	79.5±25.5	67.2±18.8 p<0.05
Total Bilirubin	0.75±0.44	0.70±0.38 NS
Direkt Bilirubin	0.25±0.16	0.24±0.18 NS
Total Protein	6.8±0.7	6.7±0.8 NS
Albumin	3.9±0.7	3.7±0.7 NS'
Total kolesterol	177.7±23	176±24 NS
HDL	45.4±12.8	48.7±13.8 NS
Triglicerid	93.8±37.5	95.4±40.4 NS
GGT	26.3±8.4	24.2±8.9 NS
Kreatinin	0.81±0.20	0.78±0.19 NS

taşlarının eritilmesinde tercih edilen ilaçtır. Çalışmamızda sadece 2 olguda (% 5.7) tedavinin başlangıcında kendiliğinden düzelen ishal görüldü. Hiçbir vakamızda hiperlipidemi veya transaminaz yüksekligi gözlenmedi. Tedavi öncesi ve sonrası alınan biokimyasal parametreler karşılaştırıldığında da herhangi bir olumsuz yan etki görülmeli. Alkalen fosfataz değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olan düşme saptandı ( $p<0.05$ ). Hoffman ve arkadaşları da (12). alkalen fosfataz değerlerinde UDKA ile tedavide azalma olduğunu bildirmiştir. Bu azalma UDKA'nın safra akımını kolaylaştırması ve toksik safra asitlerinin birikimini önlemesinden kaynaklanmaktadır (12). Günümüzde bilinen bu etkisinden dolayı UDKA'nın kullanım alanı genişlemiştir ve primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve ilaca bağlı kolestaz gibi bazı hastalıklarda kullanılmasına başlanmıştır (13).

Safradaコレsterol saturasyonu gece maksimum düzeye ulaştığından ilaçın tümünün gece yatarken alınmasının safra asidi konsantrasyonunu artırrarak daha etkili olduğu bilinmektedir (14). Biz de çalışmamızda UDKA yi yatarken tek doz olarak uyguladık.

UDKA ile KDKA'nın kombine kullanımının UDKA ile monoterapiye oranla daha yüksek başarı oranlarını sağladığı iddia edilmekle beraber (15-17) bu bulguların doğrulanması gerekdir.

Tedavinin etkinliği hasta seçim kriterlerine göre değişiklik göstermeye olup taşların tam olarak erimesi hedefine hastaların % 20-70'inde ulaşılabilmiştir (5). Bugüne kadar ursodeoksikolik asidin dozu, kullanım şekli, diyet ve tedavi süresinin önemi hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Lazzini ve arkadaşlarının (10) UDKA kullanarak yaptıkları bir çalışmada hastaların tedavisi 4 yıla kadar uzatılmış, iki yıldan sonra erime oranı oldukça düşük bulunmuştur. Hastalar için optimal tedavi süresinin 18 ay olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 10 mg/kg/gün UDKA alan grubun sonuçları günde 15 mg/kg UDKA alan hastalarla karşılaştırıldığında önemli fark olmadığı görülmüştür. Tedavi için en uygun doz 10 mg/kg/gün olarak önerilmektedir (10). Biz de çalışmamızda UDKA yi 10 mg/kg/gün dozunda uyguladık. Ayrıca çalışmamızda tedavinin 12. ayında taşlarda erime olmayan hastaların tedavileri başarısız kabul edilerek kesildi. 12. ayda kısmi erime görülen hastaların tedavisine 18 aya kadar devam edildi. Birçok

arastırmadaコレsterol düşük diyet uygulanan hastaların sonuçları ile diyet uygulanmayan hastalar arasında bir farklılık olmadığı, diyet ile tedavinin sonuçları arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (4).

Literatürde birçok çalışmada dikkatle seçilmiş ve çapı 15 mm'den daha küçük olan radiolucent taşı hastaların % 20-70'inde 1-2 yıllık tedaviyle tam erime sağlanmıştır. En büyük başarı oranı 5 mm'den küçük olan ve yüzen radiolucent safra taşlarında görülmüştür ve 1 yıl içinde tam erime taşların % 90'ında olmuştur (18). Marzio ve arkadaşlarının (19) yaptığı, klinik çalışmada 15 mm den küçük radiolucent safra taşları olan 41 hastaya 9 mg/kg/gün dozunda UDKA verilmiş ve litolitik etki araştırılmıştır. 6 aylık takip sonucu kısmi erime hastaların % 45'inde, tam erime hastaların % 11'inde bulunmuştur. Podola ve arkadaşlarının (15) yaptığı bir başka çalışmada 15 mm'ye kadar büyük olan taşlarda 6 aylık tam erime oranı % 22 kısmi erime % 53 bulunmuştur. Ancak bu hastalara daha yüksek doz (13 mg/kg/gün) UDKA verilmiştir. Bizim çalışmamızda 20 mm'ye kadar olan taşlarda 6 aylık tam erime oranı % 5.6, kısmi erime % 34.2 bulundu. 15 mm'ye kadar olan taşlarda ise kısmi erime % 40.7, tam erime % 7.4 idi. 6 ayın sonunda elde ettigimiz sonuçlar Marzio ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Neligan ve arkadaşlarının (20) 1 yıl süreyle 10 mg/kg/gün UDKA vererek yaptıkları bir çalışmada 20 mm ye kadar büyük taşlarda tam erime oranı % 34, kısmi erime % 55 bulunmuştur. Bachrach ve arkadaşlarının (21) 15 mm'ye kadar büyükコレsterol taşıları olan 57 hastada aynı dozda UDKA kullanarak yaptıkları bir başka çalışmada 1 yılın sonunda litolitik etki hastaların % 69'unda, tam erime % 45'inde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavinin 12. ayında kısmi erime hastaların % 65.7'inde, tam erime % 20'inde görüldü. Toplam litolitik etkinin yüksek olmasına karşın, taşların tam erime oranının düşük olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda 18 ay tedavinin sonunda 20 mm'ye kadar olan taşlarda etki, hastaların % 65.7 sindе, tam erime hastaların % 25.7 sindе görüldü. 15 mm'ye kadar büyük taşı olan 27 hastada ise tam erime % 33.3, kısmi erime % 70 idi. Cleeson ve arkadaşlarının (22) 126 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada taşların çaplarına bakılmaksızın tam erime hastaların % 12'sinde, 20 mm'den küçük taşları olan hastalarda ise % 30 bulunmuştur. Marzio ve arkadaşlarının (19)

çalışmasında 15 mm ye kadar büyük taşları olan hastaların 18 aylık tedavi sonucunda litolitik etki oranı % 73, tam erime % 40 saptanmıştır. Bizim sonuçlarımız diğer iki çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Bununla beraber UDKA ile yapılan bazı çalışmalarda % 60-70 gibi yüksek erime oranları bildirilmiştir (19). Lirussi ve arkadaşlarının (22) 15 mm'den küçük asemptomatik safra taşı olan 134 vaka ile yaptıkları çalışmada, hastalara 2 yıl süreyle 20 mg/kg/gün UDKA verilmiş ve tam erime hastaların % 71'inde tespit edilmiştir. Bu çalışmada başarı oranının yüksek olması taşların kalsifikasyonlarını araştırmak için daha hassas olan komüterize tomografi yöntemi kullanılması olmalıdır. Taşlarda kireçlenme çoğu zaman radyolojik olarak gösterilememektedir ve konvansiyonel radiografilerde radiolusent görünen taşların yaklaşık üçte biri önemli miktarda kalsiyum tuzu ve pigment içermektedir (19). Taşlardaki bu kireçlenmenin tedeviye dirençte önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Nitekim Barbara ve arkadaşları tarafından (23) UDKA ile tedavide başarısız olan hastaların taşları kolesistektomiyle çıkarıldıktan sonra incelenmiş ve bu taşların kenarlarının % 40 oranında kireçlenmiş olduğu tespit edilmiştir. Gleeson ve arkadaşları (22) ise tedaviye dirençli olan hastaların % 13'ünde tedavi sonunda ortaya çıkan safra taşı kalsifikasyonlarını konvansiyonel radyolojik tetkiklerle göstermişlerdir. Çalışmamızda tedavide başarısız olan iki vakada ayakta direkt batın grafisinde tedavi öncesi görülmeyen kalsifikasyonlar tespit edildi. Bu kalsifikasyonların tedavi öncesi de mevcut oldukları, ancak litolitik etkiyle açığa çıkmış olabileceği muhtemeldir.

Literatürde tedaviyi etkileyen faktörler açısından birçok çalışma yapılmıştır. Neligon ve arkadaşlarının (23) 84 asemptomatik hastaya yaptıkları çalışmada küçük safra taşlarının tedavisi büyük taşlara göre daha başarılı bulunmuştur. Radiolusent safra taşı olan 126 hastada Gleeson ve arkadaşları (22) tarafından yapılan bir çalışmada da taşın boyutu tedavi için önem taşırken yaş, cinsiyet ve şişmanlığın önemini olmadığı bildirilmiştir. Ancak Abate ve arkadaşlarının (24) yaptığı çalışmada şişman hastalarda tedavi oranı daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda 20 mm'ye kadar büyük taşlarda erime oranı % 25.7, 15 mm'ye kadar büyük olanlarda erime % 33.3, 10 mm'den küçük taşlarda ise % 58.3 bulundu. 5 mm den küçük taşları olan 3

hastanın tümünde tam erime saptandı. Taşların büyüklüğüne göre 4 alt gruba ayrılan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p <0.05$ ). Taşların çaplarının büyülüğü ve tedavide başarı oranı arasında ters bir ilişki mevcuttu. Taş büyülüğü ekarte edilerek, şişman ve şişman olmayan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında çalışmamızda anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Birçok çalışmada taş sayısının tedavide başarıyı etkilediği gösterilmiştir, çok sayıda taşı olan hastalarda tedavi başarısı daha düşük bulunmuştur (5, 9, 23). Bizim çalışmamızda çok sayıda taşı olan 15 hastadan birinin taşları tam olarak eridi. Tek taşı olan 20 hastadan 8'inin taşlarında tam erime saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p<0.05$ ).

Safra asiti tedavisinde en büyük problem tedavi bittikten sonra hastalarda taşların nüks etmesidir. Oral safra asitleriyle tedavi kesildiğinde safra asidi ve kolesterol metabolizmasındaki bozukluk geri geldiğinden 4 hafta içinde hasta kolesterol ile süper-doymuş safra asidi salgılanmaya başlar. Böylelikle safra taşları, tedaviye son verildikten sonra tekrarlama eğilimindedir. Tedaviden sonraki 5 yıl içinde, yaklaşık % 30-50 olguda yeniden safra taşları oluşur. Bu durumun nedeni alta yatan bozukluğun düzeltilememesidir (24). Rekürrens, yaklaşık yıllık % 10'dur. Nüks çoğunlukla ilk iki yıl içindedir, 5. yıldan sonra nüksler nadirdir (5, 9, 27). Bizim çalışmamızda nüks açısından hastalar en az bir yıl takip edildi. Bu süre içinde 5 hastanın birinde nüks gözlandı (% 11). Bu sonuç literatürdeki bilgilerle benzerlik gösteriyordu. Ancak taşların nükslerini daha sağlıklı değerlendirmek için daha uzun süreli takip gerekmektedir. Kolesistektomiyle karşılaştırıldığında safra asidi kullanan hastaların, taşları eridikten sonra bile uzun süreli gözetim gerektirmesi tedavinin dezavantajıdır. Taşların hangi hastalarda nüks etmeyeceğinin belirlenmesi önemli bir hedeftir. Nüksetme riski en az olan hastalar, olasılıkla taşları tek olan ve kese kontraksiyonları yeterli hastalardır.

Çalışmamızda UDKA ile tedavi grubunda yer alan iki olguda (% 5.7) akut kolesistit gelişti ve bu nedenle opere edildiler. Plasebo grubundaki hastaların hiçbirinde akut kolesistit atağı görülmeli. İki grup arasında komplikasyonların sikliği karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Eritme tedavisinin,

taşların doğal seyrine göre komplikasyon riskini arttırmayı artırmadığı hakkında kesin karara varmak için muhtemelen daha büyük grupların UDKA ile tedavisi gereklidir.

Sonuç olarak, tedavide başarılı olan vakaların çoğunda taşlar, tek veya 5 mm'den küçüktü, çapları 15 mm den büyük ve multipl taşlarda erime oranı düşük bulundu. Bu nedenle oral yolla safra asitleri ile eritme tedavisi için optimal aday-

lar 5 mm den daha ufak taşları olan hastalar olmalıdır. İki vakada görülen, gecici ishal dışında önemli bir yan etki görülmedi. Tedavinin uzun süre gerektirmesi ilacın maliyetinin yüksek olması ve taşların tedavi kesildikten sonra nüksetmesi bu tedavinin dezavantajlarındır. UDKA ile tedavi, dikkatli hasta seçimi ile başarı oranı büyük ölçüde artan, yan etkileri az olan, alternatif bir tedavi yöntemidir.

## KAYNAKLAR

- Barbara L, Sama C, Morselli L, Abate AM et al. A population study on the prevalence of gallstone disease. *Hepatology* 1987; 7: 913-7.
- Thistle J, Cleary MS, Lachin JM. The natural history of cholelithiasis: The National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 171-5.
- Özütemiz A, Batur Y, İlter T, Özgüven Ö. Ege bölgesinde sessiz safra taşı prevalansı. *Klinik Gelişim*. 1992; 5: 1737-41.
- Simeone JF, Mueller PR, Ferrucci JT. Nonoperative therapy of gallstones: Implication for imaging. *Am J Radio* 1989; 152: 11-7.
- Paumgartner G. Nonsurgical Management of Gallstone Disease. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF. *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th edition. Philadelphia. WB. Saunders Company. 1998; 984-93.
- Ransohoff DF, and Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern. Med.* 1993; 119: 606.
- Paumgartner G, CarrLocke DL, Dubois F, et al. Strategies in the treatment of gallstone disease. *Gastroenterology*. 1993; 6: 65.
- Fromm H, Malavolti M. Dissolving gallstones. *Adv. Intern. Med.* 1988; 33: 409.
- Malet PF, Rosenberg Kolelitiazis: Gallstone Pathogenesis, Natural History, Biliary pain, and Nonsurgical Therapy. DJ. in Haubrich WS, Schaffner Bockus Gastroenterology, 5th edition. W.B.Saunders company. Philadelphia. 1995 F. 2674-2729.
- Lassini A, Facchinetti D, Bettini L, Muiesan G. Best buy regimen of UDCA for patients with gallstones. *J Gastroenterol.* 1991; 26: 551-6.
- Leuschner U, Kurtz W. Pharmacological aspects and therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Semin Liver Dis.* 1990; 10: 181-186.
- Hoffmann AF. Medical treatment of cholesterol gallstones by bile deaturating agents. *Hepatology*. 1984; 4: 1995-2085.
- Chazouilleres O, Poupon B, Capron J, Amouretti M, Trinchet C. UDCA for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatology*. 1993; 11: 120-23.
- Jazrawi RP, Pigozzi MG, Galatola G, et al. Optimum bile acid treatment for rapid gallstone dissolution. *Gut*. 1992; 33: 381.
- Podda M, Zuin M, Chezzi C, De Fazio C. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and UDCA for gallstone dissolution. *Gastroenterology*. 1989; 36: 222-229.
- Leiss D, Von Bergmann K. Prevention of recurrence after successful gallstone dissolution. *Gastroenterology*. 1991; 29 (6): 301-5.
- Podda M, Zuin M, Battezzati PM, et al. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstones dissolution: A comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology*. 1989; 96: 222.
- Sherlock, Doadley J. *Disease of the liver and biliary system* Ed. Blackwell, London: 1993; 562-593.
- Marsio L. Treatment of cholesterol gallstone patients with UDCA. *Gastroenterology*. 1990; 99 (6): 1769-85.
- Neligan P, Bateson M, Trash DB, Rosso PE. Ursodeoxycholic acid for the dissolution of radiolucent gallbladder stones. *Digestion*. 1983; 28 (4): 225-83.
- Bachrach WH, Hofmann AF. UDCA in the treatment of cholesterol cholelithiasis. *Dig Dis Sci.* 1982; 27 (9): 833-856.
- Cleeson D, Ruppin D, Saunders A, Murphy G. Final outcome of UDCA treatment in 126 patients with radiolucent gallstone. *QJ Med.* 1990; 279: 711-29.
- Barbara L, Bazzoli F, Fest D, Roda E. A Comparative study of UDCA as cholesterol gallstone dissolving agents. MTA Pres, Lancaster, UK. 1983; 367-70.
- Abate MA. Medical management of cholesterol gallstones. *Drug Intell Clin. Pharm.* 1986; 20: 106-115.
- Northield TC, Petroni ML. Medical dissolution therapy. Strategie for the treatment of hepatobiliary diseases. *Gastroenterology*. 1990; 98, 392-96.