



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Yunus Emre BAŞAR^{1,a}
Ebru YILDIRIM^{2,b}
Emine BAYDAN^{3,c}

¹Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Siirt

³Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

ORCID^a: 0009-0006-4157-2971

ORCID^b: 0000-0002-6289-0729

ORCID^c: 0000-0001-5459-8616

*Sorumlu Yazar: Ebru YILDIRIM
E-Posta: ebruyildirim@kku.edu.tr

Geliş Tarihi: 05.05.2025

Kabul Tarihi: 17.06.2025

16 (2): 64-73, 2025

DOI: 10.38137/vftd.1691902.

Makale atf

Başar, Y.E ve ark. (2025). Ursodeoksikolik Asit'in Farmakolojisi ve Klinik Kullanımı, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 16 (2), 64-73. DOI: 10.38137/vftd.1691902.

URSODEOKSİKOLİK ASİTİN FARMAKOLOJİSİ VE KLİNİK KULLANIMI

ÖZET. Safra, karaciğerde sentezlenen ve sindirimde önemli rol oynayan kompleks bir sıvıdır. İçeriğindeki safra asitleri, özellikle lipitlerin emilimini sağlamak ve kolesterol homeostazını korumak açısından kritik öneme sahiptir. Safra asitleri; primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmakta, bu sınıflandırmada ursodeoksikolik asit (UDCA) sekonder safra asitleri arasında yer almaktadır. UDCA, başlangıçta safra taşı tedavisinde kullanılmış, ardından primer biliyer siroz gibi kolestatik karaciğer hastalıklarında terapötik ajan olarak benimsenmiştir. Antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan özelliklerinin yanı sıra, hücre koruyucu etkiler göstermesi sayesinde karaciğer dışı birçok sistemik hastalıkta da potansiyel fayda sağlamaktadır. Farmakokinetik olarak oral yolla iyi emilmekte, karaciğerde konjugasyona uğradıktan sonra enterohepatik dolaşıma katılmaktadır. UDCA'nın karaciğer hastalıklarındaki etkisi, toksik safra asitlerini hidrofilik yapılarla yer değiştirerek kolestaza karşı koruma sağlaması, sitoprotektif ve antiapoptotik etkiler göstermesi ile ilişkilidir. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklar, safra taşı erimesi, bazı kanser türleri ve oksidatif stres temelli birçok hastalıkta da koruyucu ve terapötik potansiyele sahiptir. Ancak bazı kontrendikasyonları ve yan etkileri bulunduğu için, kullanımı dikkatli değerlendirilmelidir. Bu derleme çalışması, UDCA'nın biyokimyasal özellikleri, farmakolojik etkileri, klinik kullanımları ve potansiyel terapötik yararlarını bütüncül bir yaklaşımla ele alarak, ilgili alanda yapılacak araştırmalar için temel bir kaynak sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan etki, farmakoloji, kolestatik karaciğer hastalıkları, safra asitleri, ursodeoksikolik asit.

PHARMACOLOGY AND CLINICAL APPLICATIONS OF URSODEOXYCHOLIC ACID

ABSTRACT. Teratology, which examines congenital anomalies and the factors that cause these anomalies, is a scientific discipline that intersects with developmental toxicology. The evaluation of the potential effects of teratogens on foetal development has become a fundamental prerequisite of preclinical research, particularly in revealing how environmental and chemical factors encountered during the prenatal period affect embryonic development. The chicken embryo model has long been utilized in developmental toxicity research. Among the methods used in preclinical studies, the chicken embryo model offers significant advantages compared to other animal models due to its easy accessibility, low cost, and fewer ethical restrictions. Additionally, the rapid observation of embryonic development represents a key advantage of this model. Moreover, the ability to perform analyses in a controlled environment has established the chicken embryo model as an indispensable tool in scientific studies. With its remarkable similarities to human embryonic development, the chicken embryo model continues to be a powerful tool for understanding embryonic developmental processes. This review aims to emphasize the advantages and limitations of utilizing chicken embryonic models in developmental toxicity testing.

Keywords: Antioxidant effect, bile acids, cholestatic liver diseases, pharmacology, ursodeoxycholic acid.

GİRİŞ

Safra, içerisinde süspansiyon halinde, çözünmüş ya da her iki durumda dengede bulunan organik ve inorganik maddeleri içeren bir sıvıdır. İnsan safrasında inorganik elektrolitlerden sodyum (Na^+), potasyum (K^+), kalsiyum (Ca^{2+}) ve bikarbonat (HCO_3^-) konsantrasyonları, plazmadakilere göre daha yüksek bulunurken, klorür (Cl^-) konsantrasyonu plazmadakinden daha düşüktür. Safra aynı zamanda safra asitleri, safra pigmentleri ve glutatyon gibi bazı protein ve peptitleri de içerir. Glikoz, tiroid ve steroid hormonları gibi bazı endojen maddeler düşük düzeylerde tespit edilebilir (Esteller, 2008).

Safra asitleri karaciğerdeki hepatositlerde üretilir ve safra kanallarına salgılanır. Burada kolesterol ve fosfolipitlerle birleşerek “karışık miseller” oluştururlar. Bu yapı hem kolesterolün kristalleşmesini önler hem de safra asitlerinin safra yolları hücrelerine zarar vermesini engeller. Safra asitleri ince bağırsağa ulaştığında, fosfolipitlerle birlikte yeniden karışık miseller oluşturarak, diyetle alınan yağların ve yağda çözünen vitaminlerin sindirilip emilmesini kolaylaştırır (Li ve ark., 2024). Enterohepatik döngü, bir maddenin safra yoluyla atılması ve bağırsakta yeniden emilmesi yoluyla gerçekleşir. Bu süreçte, bazen karaciğerde konjugasyon (birleşme), bağırsakta ise dekonjugasyon (ayırılma) işlemleri gerçekleşebilir (Roberts ve ark., 2002). Hayvanlarda safra asitleri lipid metabolizmasında benzer işlevleri yerine getirir; ancak türler arası bazı yapısal ve işlevsel farklılıklar dikkat çekmektedir. Örneğin insanlarda, mevcut taurin miktarına bağlı olarak glisin ve taurin ile konjugasyon gerçekleşmekteyken, köpekler öncelikli olarak taurin ile konjugasyon yapmaktadır. Köpekler gerektiğinde glisinle konjugasyon yapabilme yeteneğine sahiptir. Buna karşın, kedilerde taurin konjugasyonu baskındır ve safra asitlerinin büyük çoğunluğu taurine bağlı formdadır (Center, 1993). Safra kesesi bulunmayan sıçan, geyik, fil, at gibi hayvanlarda da safra asitleri enterohepatik dolaşıma sahiptir; ancak bu durumda safra asidi havuzunun gece boyunca açlık süresince ince bağırsakta depolandığı varsayılmaktadır. (Hofmann ve Hagey, 2008). Sıçanlar ve fareler gibi bazı türlerde, kolesterolün birikmesi durumunda, safra asidi biyosentezinin hızı da artar. (Russell, 2003). İnsanlar, diğer hayvan türlerinden farklı olarak, kolesterolün büyük bir kısmını safra asitlerine dönüştürmek yerine, doğrudan kolesterol formunda vücuttan atma eğilimindedir (Esteller, 2008). Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının fizyolojik dengesini, karaciğer ve bağırsakta yer alan zengin safra asidi enzimleri, taşıyıcı proteinler ve nükleer reseptörler sağlar; bağırsak mikrobiyotası tarafından da büyük ölçüde desteklenir (Duan ve ark., 2022). Safra asitleri, Farnesoid X reseptörü, Takeda G proteinine bağlı reseptör 5 ve non-kanonik safra asidi reseptörlerine bağlanarak karmaşık fizyolojik düzenlemeler yaparlar (Fleishman ve Kumar, 2024).

Safra asitleri kökenlerine göre: Birincil safra asitleri, ikincil safra asitleri, üçüncül safra asitleri; yapısına göre: Serbest safra asitleri, konjuge safra asitleri; moleküler özelliklerine göre: hidrofilik, hidrofobik safra asitleri şeklinde sınıflandırılabilir (Liu ve You, 2024). Safra

asidi sentez mekanizması türden türe farklılık gösterebilir. Örneğin, insanlarda ve sıçanlarda kolik asit ve kenodeoksikolik asit primer safra asitleri iken, farelerde kolik asit ve β -murikolik asit baskındır. Ayılar gibi bazı türlerde ise ursodeoksikolik asit (UDCA) doğal olarak daha yüksek oranlarda bulunur (Russell, 2003). Zhang ve ark. (2024), rumenin primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürme yeteneğine sahip olduğunu ortaya koymuş; çalışmada rumende yeni sentezlenmiş safra asitleri ile ilişkili mikrobiyal topluluklar tanımlanmış ve rumen mikrobiyotasının safra asidi metabolizmasında önemli bir rol oynadığını belirtilmiştir. Türler arasındaki bu farklılıklar hem sindirim sisteminin yapısına hem de bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğine bağlı olarak şekillenmektedir (Gültaş, 2021).

Ursodeoksikolik Asit

UDCA, insanlarda doğal olarak düşük konsantrasyonda bulunan hidrofilik bir safra asididir. Yapısal olarak kenodeoksikolik asidin 7 β -epimeridir ve stereoizomeridir. UDCA, başlangıçta kolesterol kökenli safra taşlarının çözünmesi amacıyla kullanılmaya başlanmış, zamanla özellikle primer biliyer kolanjit (eski adıyla primer biliyer siroz) tedavisinde birinci kullanılabılır ajan haline gelmiştir (Beuers, 2006; Lindor ve ark., 2009).

Günümüzde UDCA, kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış farmasötik bir ajan olarak kabul edilmektedir. Primer biliyer kolanjit (PBC), intrahepatik kolestaz, primer sklerozan kolanjit (PSC), sistik fibroze bağlı hepatobiliyer bozukluklar ve gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz gibi çeşitli karaciğer hastalıklarının yönetiminde yaygın biçimde kullanılmaktadır (Lazaridis ve ark., 2001; EASL, 2022). UDCA'nın antiapoptotik, immünomodülatör, koleretik ve sitoprotektif etkileri bu terapötik başarısının temeli oluşturmaktadır (Lazaridis ve ark., 2001).

Yıllar önce Çin'de yetişkin ayıların safralarından elde edilen UDCA, tedavi amaçlı kullanılmıştır. Sonrasında İsveçli bir bilim insanı tarafından ursokolenik asit olarak isimlendirilmiştir. Ursokolenik asit olarak isimlendirilen bu madde aslında kenodeoksikolik asit (CDCA)'di. Yaklaşık 20 sene sonra Okayama Üniversitesinde yapılan çalışmalar sonucu ayı safrasından UDCA saflaştırılarak kristalize hale getirilmiştir. Latince ayı anlamına gelen Urso ön eki kullanılarak “Ursodeoksikolik asit” olarak tanımlanmıştır (Guarino ve ark., 2013).

Ursodeoksikolik asit, tarihsel olarak ilk kez 1950'lerde Japonya'da karaciğer hastalıklarının destekleyici tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Beuers, 2006). Zamanla terapötik değeri fark edilen UDCA, özellikler PBC tedavisinde karaciğer nakli öncesi onaylanmış ilk ve uzun süre tek farmakolojik seçenek olarak Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kabul edilmiştir (Lazaridis ve ark., 2001). UDCA'nın bu başarısı, sadece kolestatik karaciğer hastalıklarıyla sınırlı kalmayıp, çeşitli hepatobiliar ve hatta sistemik hastalıklarda da koruyucu ve tedavi edici etkilerinin araştırılmasına yol açmıştır (Achufusi ve ark., 2023).

Kolesterol kaynaklı safra taşlarının çözünmesinde UDCA'nın etkinliği yapılan ileri dönük klinik çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda, UDCA'nın kolesterolce doymuş safrayı daha çözünür hale getirerek taşların çözülmesini sağladığı gösterilmiştir. UDCA, kolesterol kristallerinin çözünmesini kolaylaştırarak, safra litojenitesini (taş oluşma ihtimalini) azaltır ve çözünürlüğü artırır (Portincasa ve ark., 2009). Ayrıca UDCA, safra içeriğindeki kolesterol doygunluğunu azaltarak, lümene aşırı kolesterol girmesi sonucu safra kesesi düz kas hücre zarına kolesterolün dahil olmasına bağlı gelişen kasılma bozukluklarını dengeleyebilir (Di Ciaula ve ark., 2010).

Son yıllarda Batı tıbbında UDCA'ya olan ilgi artmış ve terapötik potansiyeli giderek daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır (Beuers ve ark., 2006). UDCA'nın terapötik etkileri arasında, safra asitlerinin hepatositlerden ve kolanjiyositlerden taşınmasının desteklenmesi, toksik safra asitlerinin detoksifikasyonu, hücre zarlarının stabilizasyonu ve antiinflamatuvar, antioksidan ile antiapoptotik mekanizmaların aktive edilmesi yer almaktadır (Lazaridis ve ark., 2001). Lapenna ve ark. (2002), ursodeoksikolik asidin sadece safra sekresyonunu düzenleyen bir madde olmakla kalmayıp, aynı zamanda hidroksil radikallerini etkisiz hale getirme, demirle ilişkili oksidatif reaksiyonları sınırlama ve lipid peroksidasyonunu azaltma gibi antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermişler ve UDCA'nın oksidatif stresle ilişkili hepatobiliyer hastalıklarda potansiyel hücrel koruma sağlayabileceğini bildirmişlerdir. Bu bağlamda UDCA'nın, oksidatif stresin neden olduğu hücrel hasarı azaltıcı etkileri çeşitli modellerle gösterilmiştir (Huang ve ark., 2022). Ayrıca kolestatik hastalıklar, alkol kaynaklı karaciğer hasarı, non-alkolik steatohepatik (NASH) ve karaciğer transplantasyonu sonrası komplikasyonlar gibi yüksek oksidatif stresli durumlarda UDCA'nın yararlı olabileceği bildirilmiştir (Cabrera ve ark., 2019).

Ursodeoksikolik Asitin Farmakokinetik Özellikleri

UDCA'nın etki yerindeki yoğunluğu; doz, emilim, dağılım, metabolizma ve atılım gibi farmakokinetik özelliklerine bağlıdır. İlacın bu farmakokinetik özellikleri etkili tedavi, yan etki yönetimi açısından önemlidir (Hempfling ve ark., 2003).

UDCA zayıf bir asittir ve misellerin oluştuğu koşullarda pKa değeri yaklaşık 6,0'dır. Ancak, model safra sistemlerinde yapılan çalışmalar, ursodeoksikolik asidin en verimli şekilde orta derecede alkali ortamlarda çözünüp taşınabildiğini göstermektedir (Ward ve ark., 1984). UDCA oral uygulamadan sonra ince bağırsakta pasif difüzyonla emilir. Proksimal jejunumda, endojen safra asitlerinin oluşturduğu karışık miseller içinde çözünerek emilimi gerçekleşir. Karaciğerde, UDCA çoğunlukla glisinle, daha az oranda taurinle konjüge edilir ve aktif olarak safra içine salgılanarak enterohepatik dolaşıma katılır. Konjüge UDCA, distal ileumdan aktif taşıma yoluyla emilir ve burada endojen safra asitleriyle yarışır

(Paumgartner ve Beuers, 2004). Bağırsak florası, konjüge ilacı tekrar ana bileşiğe (UDCA) hidrolize eder ve ayrıca ursodeoksikolik asidi kenodeoksikolik aside dönüştürebilir. Bu dönüşüm genellikle kenodeoksikolik asit lehine gerçekleşir (Ward ve ark., 1984).

UDCA, yaklaşık %70'e ulaşan yüksek bir ilk geçiş etkisine sahiptir ve bu durum, sistemik dolaşımda düşük kan düzeyleriyle sonuçlanır. Oral uygulamadan sonra, safradaki UDCA konsantrasyonu 1-3 saat içinde zirveye ulaşır. İnsanlarda UDCA'nın eliminasyon yarı ömrü 3,5 ila 5,8 gün arasında değişmektedir (Lazaridis ve ark., 2001).

UDCA'nın temel atılım yolu dışkıdır; karaciğer fonksiyonu normal bireylerde idrarla atılımı ihmal edilebilir düzeydedir. Kolonda mikrobiyal olarak litoik asite dönüşür; bu bileşik genellikle çözünmez halde dışkıyla atılır, küçük bir kısmı ise emilip karaciğerde metabolize edildikten sonra tekrar safra yoluyla atılır (Hempfling ve ark., 2003).

Ursodeoksikolik Asitin Farmakodinamik Özellikleri

UDCA etkisini hidrofobik safra asitlerinin sitotoksik etkilerine karşı kolanjiyositleri koruyarak, hepatobilier sekresyonu (safra üretimi ve akışını) uyararak ve safra asitlerine bağlı hepatosit apoptozunu engelleyerek göstermektedir (Copaci ve ark., 2005).

UDCA, safra kolesterol doygunluğunu azaltarak kolesterol taşlarının oluşumunu engeller. Bu etki, bağırsaklardan kolesterol emiliminin ve karaciğerden safra içine kolesterol sekresyonunun inhibisyonu yoluyla gerçekleşir. Hidrofobik ve toksik safra asitlerinin yerine hidrofobik safra asitlerinin geçmesini sağlayarak sitoprotektif etki oluşturur. Ayrıca, oksidatif stres azaltır (Achufusi ve ark., 2023). UDCA tedavisiyle hepatobilier taşıyıcı proteinlerin gen ekspresyonu artmakta; bu da kanaliküler membrana BSEP, MRP2 ve MDR3 gibi taşıyıcı proteinlerin veziküler ekzositoz yoluyla yönlendirilmesini desteklemektedir. Böylece hem gen düzeyinde hem de hücre içi taşıma mekanizmaları düzeyinde safra akışı uyarılmakta ve kolestatik hasar önlenmektedir (Poupon, 2012).

UDCA uygulanması, kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin iyileşme sağlamaktadır. UDCA, primer biliyer sirozlu hastalarda laboratuvar parametrelerinde ve klinik semptomlarda anlamlı düzeltilmeler oluşturmuştur. UDCA tedavisi, hastalarda hem biyokimyasal hem de semptomatik faydalar oluşturmaktadır (Hoffman ve Hagey, 2008).

UDCA, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı gibi farklı patomekanizmaların söz konusu olduğu durumlarda terapötik potansiyel taşıyan oldukça değerli bir bileşiktir. UDCA'nın anti-kolestatik, antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik, anti-nekrotik, mitokondri koruyucu, endoplazmik retikulum stresini azaltıcı ve immünomodülatör özellikleri, ve doğru dozda kullanıldığında oldukça güvenli bir ilaç olması ilacın terapötik değerini artırmaktadır (Bessone ve ark., 2024).

Ursodeoksikolik Asitin Etki Mekanizmaları Hasarlı Kolanjiyositleri Safra Asitlerinin Zararlı Etkilerinden Koruması ve Koloretik Etki

Safra asitlerinin sitotoksitesi, yapısal oluşumlarına bağlıdır; hidrofobiklikleri ise halkasal yapılarındaki hidroksil gruplarının sayısı ve konumuna göre belirlenir. Hidrofobik özellik gösteren safra asitlerinden CDCA ve deoksikolik asitin (DCA) serum düzeylerindeki artış, kolorektal kanser, safra taşı ve diğer gastrointestinal hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. En hidrofobik safra asidi olan litokolik asit (LCA), en az toksik safra asidi ise UDCA'dır (Hanafi ve ark., 2018).

Kolestaz, ya hepatosit düzeyinde safra oluşumundaki işlevsel bir bozukluk sonucu ortaya çıkan hepatosellüler kolestaz şeklinde ya da safra kanalcıkları veya safra kanallarında safra sekresyonu ve akışının bozulması sonucu oluşan kanaliküler kolestazı şeklinde gelişebilir (Trauner ve ark., 1999). Kolestatik hastalıklarda hidrofobik safra asitlerinin birikimi, hepatositlerde hücre zarı hasarı, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stresi yoluyla nekroz ve apoptoza neden olur. UDCA, toksik safra asitlerine karşı hücreleri koruma, safra sekresyonunu artırma, antioksidan savunmayı güçlendirme ve apoptozu engelleme gibi çok yönlü faydalarıyla karaciğer hücrelerinde hasarı azaltabilir. (Perez ve Briz, 2009). UDCA'nın safra bileşimini daha hidrofilik bir yapıya dönüştürerek bu zararlı etkileri azalttığı, safra yollarındaki bazı hastalıklara bağlı olarak gelişen epitel hasarını önlediği, portal inflamasyonu baskıladığı ve duktal hücre proliferasyonunu sınırladığı gösterilmiştir (Beuers ve ark., 2010; Beuers ve ark., 2015; Fickert ve Wagner, 2017). Ayrıca UDCA'nın, kolanjiyositleri sitotoksik safra asitlerinin etkisinden koruduğu; apikal membran yoluyla safra asidi alımını kısıtlayıp, bazolateral membran üzerindeki dışa akışını teşvik ederek hücre içi toksik madde birikimini engellediği bildirilmektedir (Lazaridis ve ark., 2001). Bu yönüyle UDCA, yalnızca safra bileşimini değiştirmekle kalmayıp, hücre düzeyde taşıma mekanizmaları ve membran stabilitesi üzerinde de düzenleyici bir rol üstlenmiş olur. UDCA'nın hepatobiliyer sistemdeki etkileri; safra sekresyonunun yeniden yapılandırılması, safra tuzu taşıyıcılarının gen düzeyinde regülasyonu, veziküler taşınmanın artırılması, duktal bikarbonat sekresyonunun uyarılması ve enterohepatik dolaşımda kolehepatik şant mekanizmalarının desteklenmesi yoluyla kolestaza karşı koruyucu etki gösterdiği ileri sürülmektedir (Trauner ve Graziadei, 1999; Lazaridis ve ark., 2001).

Hücre Koruyucu ve Apoptoz Önleyici Etkisi

Safra asitleri, doğası gereği zehirli olmasına rağmen, hücrenin içindeki moleküler yolları modüle eden güçlü iletiler olarak görev yaparlar. Dikkat çekici bir şekilde, bu bileşikler hücresel hayatta kalma mekanizmalarını aktive ederek kendi neden oldukları toksik etkileri sınırlandırabilirler (Amaral ve ark., 2009). Kolestatik karaciğer hastalıklarında gözlenen hücre ölümü sürecinin başlıca formu apoptozdur ve bu durum büyük ölçüde hepatositlerde tok-

sik, hidrofobik safra asitlerinin birikmesine bağlanmaktadır (Perez ve Briz, 2009).

UDCA'nın apoptozu engelleme etkisi, büyük ölçüde *in-vitro* çalışmalarla desteklenmiştir (Ikegami ve Matsuzaki, 2008). Yapılan çalışmalarda UDCA'nın taurinle birleşmiş formülü olan tauro-ursodeoksikolik asitin (TUDCA), karmaşık bir sinyal ağı üzerinden hepatobiliyer veziküler ekzositozu teşvik ettiği ve taşıyıcı proteinlerinin hepatositin apikal membranına yerleşimini uyardığını belirtmektedir (Kurz ve ark., 2001; Kubitz ve ark., 2004). Son yapılan araştırmalarda, kolestatik farelerin hastalığında TUDCA'nın hepatositlerin kanaliküler membranlarında bulunan çoklu ilaç direnci ile ilişkili bir protein olan MRP2'yi (Multidrug Resistance-associated Protein 2) belirgin şekilde artırdığını ve böylece potansiyel olarak zararlı bileşiklerin safra aracılığıyla salgılanmasını uyardığını göstermiştir (Kurz ve ark., 2001; Kubitz ve ark., 2004; Schoemaker ve ark., 2004). Bunun yanı sıra TUDCA'nın, Bax proteininin mitokondriye bağlanmasını engelleyerek apoptozu önlediği de ileri sürülmüştür (Rodrigues ve ark., 2003).

UDCA hepatositlerde apoptozu önleyici etkisini çok yönlü mekanizmalarla gösterir. UDCA, klasik apoptoz yollarını inhibe ederek kromatin yoğunlaşması ve nükleer parçalanma gibi morfolojik değişiklikleri engeller. Mitokondriyal membranın stabilizasyonunu sağlayarak sitokrom c salınımını azaltır ve mitokondriyal yolla gerçekleşen apoptozu baskılar. Ayrıca p38, ERK, MAPK ve PI3K gibi hücre hayatta kalma yollarını aktive ederek antiapoptotik sinyalleri güçlendirir. Endoplazmik retikulum stresini hafifletir ve TGF- β 1, FAS ligandı, etanol gibi güçlü apoptotik uyarılara karşı hücreyi korur. UDCA'nın glukokortikoid reseptörüne bağlanarak NF- κ B'nin p65 alt birimiyle etkileşmesi yoluyla proinflamatuvar gen ekspresyonunu baskıladığı ve bu yolla da antiapoptotik etki sağladığı gösterilmiştir (Cabrera ve ark., 2019).

UDCA pro-apoptotik etkiler de gösterebilmektedir. Örneğin UDCA'nın lösemi hücrelerinde fotohasar ile indüklenen apoptozu artırdığı, bazı kolon kanseri hücre hatlarında hidrofobik safra asitleriyle indüklenen apoptoza karşı koruyucu etki göstermediği ve MAPK ile PI3K yollarının inhibe edildiği durumlarda hepatositlerde apoptozu tetiklediği bildirilmiştir. Ayrıca, UDCA'nın DNA topoizomera I inhibitörü ile birlikte uygulandığında kolon ve karaciğer kanseri hücrelerinde apoptozu artırdığı da rapor edilmiştir. UDCA'nın anti- veya pro-apoptotik etkilerinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması, bu bileşiğin klinik kullanımını genişletmek açısından önem taşımaktadır (Ikegami ve Matsuzaki, 2008).

Antioksidan Etkisi

UDCA, karaciğer hastalıklarının tedavisinde antioksidan ve sitoprotektif özellikleriyle öne çıkan bir bileşiktir. Özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini inhibe ederek oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasarı azaltır (Lapenna ve ark., 2002; Wang ve ark., 2024a). UDCA'nın antioksidan etkilerinden biri, hepatositlerde

glutasyon (GSH) ve tiol grubu içeren proteinlerin seviyelerini artırarak hücrel redoks dengesini korumasıdır. Bu mekanizma sayesinde, lipid peroksidasyonu gibi oksidatif hasar göstergelerinde anlamlı düşüş sağlanmakta ve hücre bütünlüğü korunmaktadır (Kumar ve Tandon, 2001).

Bir deneysel çalışmada, UDCA uygulanan sıçan modellerinde lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen endotoksemiye bağlı hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit anyonu (O_2^-) düzeylerinde belirgin azalma gözlemlenmiştir (Milivojac ve ark., 2025). Aynı çalışmada, katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Lukivskaya ve ark. (2006) UDCA'nın sıçanlarda alkolik steatohepatit modeli üzerindeki hepatoprotektif ve antioksidan etkileri araştırmış ve UDCA uygulaması ile oksidatif stres belirteçlerinin düzeldiğini bildirmişlerdir. Wang ve ark. (2024b) hiperlipidemik fare modeliyle gerçekleştirdiği çalışmada ise UDCA'nın H_2O_2 ile hasarlandırılmış L02 hücrelerinde oluşan oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, UDCA'nın inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili genlerin transkripsiyon düzeylerini iyileştirdiği saptanmıştır. Buna ek olarak, Ali ve ark. (2014), karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarına karşı UDCA'nın N-asetilsistein (NAC) ve kuersetin ile karşılaştırıldığında benzer düzeyde koruyucu etkiler gösterdiğini, bu korumanın da MDA düzeylerinin düşürülmesi ve SOD, GSH, CAT, GST gibi antioksidan parametrelerin restorasyonu ile gerçekleştiğini bildirmiştir.

Ursodeoksikolik Asitin Kullanılma Alanları

UDCA, semptomları hafifletmesi, biyokimyasal parametreleri ve histolojik evrelemeyi iyileştirmesi ve en önemlisi yaşam süresini uzatması nedeniyle PBC tedavisinde tercih edilen ilaçtır. UDCA intrahepatik kolestaz, kistik fibroze bağlı karaciğer hastalığı, kronik graft versus host hastalığı, total parenteral beslenmeye bağlı kolestaz ve çeşitli pediatrik kolestatik karaciğer hastalıklarında da umut verici bir tedavi seçeneğidir (Kumar ve Tandon, 2001). UDCA tedavisi, karaciğer enzimlerini azaltarak karaciğer fonksiyonlarını iyileştirir. Özellikle, UDCA uygulaması alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin düzeylerini anlamlı şekilde düşürmektedir (Simental-Mendía ve ark., 2020).

UDCA, safra taşlarının eritilmesinde, safra kaynaklı ağrıların önlenmesinde ve erişkin kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisi gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle primer bilier siroz (Poupon ve ark., 1991), primer sklerozan kolanjit (Mitchell ve ark., 2001) ve gebelikte intrahepatik kolestazda (Glantz ve ark., 2005) kullanılmaktadır. Ayrıca pediatrik kolestatik karaciğer hastalıklarından kistik fibrozis (Colombo ve ark., 1996) ve progresif ailesel intrahepatik kolestaz (Jacquemin ve ark., 1997) gibi durumların yanı sıra, ilaca bağlı kolestaz ve kronik viral hepatit (600 mg/kg tavsiye edilen doz) gibi hastalıklarda da kullanım alanları bulunmaktadır (Omata ve ark., 2007). Hepatit C virüsü hastalığı olan

bireylerde UDCA, yüksek alanin aminotransferaz seviyesini düşürmek amacıyla kullanılabilir (Ikegami ve Matsuzaki, 2008). Kronik kalp yetmezliği bulunan bireylerde periferik kan akışını artırarak kalbi reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gözlemlenmiştir (Hanafi ve ark., 2018). Düzensiz apoptoz seviyelerine sahip patolojik durumlarda, Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi nörolojik bozuklukların tedavisinde UDCA ve Tauro UDCA'nın potansiyel kullanımına yönelik düşünceler bulunmaktadır (Vang ve ark., 2014). Non-alkolik karaciğer yağlanması tedavisine yönelik bir araştırmada UDCA'nın serum transaminaz seviyelerini düşürdüğü ve fibrozis dışındaki karaciğerin histopatolojik bulgularında iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (Bektas ve ark., 2020). Progresif familial intrahepatik kolestaz durumuna sahip bir hastanın olgu sunumunda, başlangıç tedavisi olarak UDCA önerilmektedir (Uçar ve ark., 2010).

UDCA'nın, özellikle kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde kolorektal kanser görülme sıklığını azaltmaya yönelik kemopreventif etkiler gösterdiği bildirilmiştir UDCA; akciğer kanseri hücrelerinin göçünü ve invazyonunu engellemekte ya da kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını baskılamakta etkili olabilir. Ancak, olası yan etkilerden ötürü, UDCA'nın en uygun endikasyonunun karaciğer kanseri olabileceği düşünülmektedir (Goossens ve Bailly, 2019).

Tacrolimus (TAC) kaynaklı hepatotoksisiteye karşı UDCA'nın karaciğer koruyucu etkilerini inceleyen bir araştırma, UDCA'nın TAC kaynaklı oksidatif stres hasarına karşı karaciğeri koruduğunu bildirilmiştir (Koç ve ark., 2023). 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine ile Parkinson hastalığı oluşturulan fare modelinde UDCA'nın etkileri araştırılmış ve bu bileşiğin oksidatif stres ile nöroinflamasyona karşı koruyucu özellikler sergilediği ortaya konulmuştur (Jiang ve ark., 2022).

Karbon tetraklorürün yol açtığı hepatotoksisiteye karşı UDCA'nın koruyucu özellikleri araştırılmış ve bu bileşiğin karaciğer sağlığını destekleyici bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Bey ve ark., 2024).

Sisplatin kaynaklı akut böbrek hasarına (AKI) karşı UDCA'nın koruyucu etkilerini ve bu süreçte mitokondriyal disfonksiyonun rolünü incelenildiği araştırmada UDCA'nın oksidatif stresi azaltarak ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek AKI'ye karşı koruyucu bir etki gösterdiği görülmüştür (Yang ve ark., 2020).

Ratlarda gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı günlük 60 mg/kg dozda UDCA kullanılan bir çalışmada gentamisinin MDA, NF- κ B ve KIM-1 mRNA seviyelerini arttırırken GSH ve SOD aktivitelerini azalttığı tespit edilmiştir, UDCA ise bu değişimleri tam tersine çevirerek böbrek hasarını hafifletmiştir (Abd-Elhamid ve ark., 2018). Ayrıca UDCA'nın antioksidan özellikleri sayesinde glomerulus ve tübüllerdeki endoplazmik retikulum stres belirteçlerinin aktivasyonunu engelleyerek diyabetik nefropatiye karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, UDCA'nın bu etkisini oksidatif stresi azaltarak, antioksidan enzimler (SOD ve CAT) üzerindeki aktiviteyi arttırarak, mitokondriyal apoptotik süreci

baskılayarak ve inflamatuvar yanıtı düzenleyerek gösterdiğini ifade etmişlerdir (Cao ve ark., 2016).

Ursodeoksikolik asit (UDCA), Türkiye’de insan tıbbi için ruhsatlı çeşitli farmasötik formlarda (kapsül, tablet, süspansiyon) piyasada yer almaktadır. Ruhsatlı preparatlar arasında Ursofalk® (Aris Pharma), Ursactive® (Koçak Farma), Safrax® (İlko İlaç) ve Ursomed® (World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.) bulunmaktadır. Bu ürünlerin tamamı yalnızca insan tıbbi için onaylanmıştır (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2025). Tarım ve Orman Bakanlığı, İzinli Veteriner Ürünler Listesi (2025)’ne bakıldığında Türkiye’de hali hazırda veteriner hekimliğe özel ruhsatlı bir UDCA preparatı mevcut olmadığı görülmektedir. Bu nedenle hayvanlardaki uygulamalar, bilimsel literatürde tanımlanan dozaj rejimlerine dayanılarak, veteriner hekimin klinik takdiri doğrultusunda etiket dışı (off-label) olarak gerçekleştirilmektedir. Etiket dışı ilaç kullanımı, “Tarım ve Orman Bakanlığı’nın 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmeliğine” göre yapılmaktadır. Bu şekilde ilaç kullanımında sorumluluk ilacı uygulayana ve uygulamayı yaptıranı ait olmaktadır (Yarsan ve Pehlivan, 2020).

Veteriner hekimliğinde, UDCA kronik hepatitli köpeklerin ve lenfositik plazmasitik kolanjitli kedilerin tedavisinde kullanılmıştır. Safra toksisitesinin devam eden patolojide önemli bir rol oynadığı bozukluklarda çok faydalı olduğuna inanılmaktadır. Özellikle hastalığın erken evresinde kullanıldığında kronik inflamatuvar hepatobiliyer hastalığı olan hastalarda bir miktar faydası olabileceğini ileri sürülmektedir. Ekstrahepatik safra tıkanıklığı ortadan kaldırılmış kolanjiyohepatitli tüm kediler için UDCA önerilmektedir (Maddison, 2001).

Plasebo kontrollü bir çalışmada, sağlıklı dört kedide UDCA oral yolla günde 15 mg/kg dozunda sekiz hafta süreyle uygulanmasının fiziksel durum, hematolojik ve serum biyokimyasal profiller, idrar analizi, toplam serum safra asitleri düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Sadece bir kedide ölçülebilir düzeyde UDCA birikimi saptanmış olup, bu bileşiğin toksik olmadığı görülmüştür (Nicholson ve ark., 1996). Kronik hepatite bağlı şiddetli kolestaz gelişen bir köpek, UDCA ile oral yolla tedavi edilmiştir. Günlük tedavinin ikinci haftası sonunda köpeğin aktivitesinde artış ve iştahında belirgin bir düzelme gözlenmiştir (Meyer ve ark., 1997).

Klinik veteriner uygulamalarda UDCA, özellikle köpek ve kedilerde kolestatik hepatopatiler, lipidozis ve kolanjiyohepatit gibi durumlarda destek tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Köpeklerde önerilen oral doz genellikle 10–15 mg/kg/gün, kedilerde ise 10–20 mg/kg/gün aralığında olup; doz, hastalığın tipi, şiddeti ve tedaviye verilen yanıt doğrultusunda bireyselleştirilir (Webster, 2004).

Ursodeoksikolik Asitin Kontraendikasyonları ve Yan Etkileri

UDCA kullanımı, safra yollarında tıkanmaya bağlı kolestazi olan hastalarda kontrendikedir; çünkü bu durumda safra yollarının bütünlüğünün bozulma riski bulunmaktadır. Ayrıca, gebeliğin ilk üç ayında UDCA’nın fetüs üze-

rindeki etkilerine ilişkin yeterli veri bulunmadığından, erken gebelikte kullanımı onaylanmamıştır (Achufusi ve ark., 2023). Kronik hepatit C tedavisinde yapılan randomize ve kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre, kronik hepatit C tedavisinde UDCA kullanımı önerilmemektedir. Yine Tip 1 otoimmün hepatitin tedavisinde UDCA kullanımı desteklenmemektedir (Lazaradis ve ark., 2001).

Sülfatlama kapasitesinin düşük olduğu türlerde UDCA tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önemlidir, çünkü başlıca metabolitlerinden biri olan litokolik asit yüksek düzeylerde hepatotoksik etki gösterebilir. Nitekim, litokolik asit, insan ve şempanze gibi türlerde genellikle glisin ya da taurin ile konjugasyon ve sülfatlama yoluyla detoksifiye edilerek idrarla atılırken, sülfatlanma oranı düşük olan fare ve rhesus maymunu gibi türlerde CDCA’ ya (başlıca metaboliti litokolik asit) bağlı ciddi karaciğer hasarı gözlenmiştir (Ashby ve ark., 2018).

UDCA tedavisi sırasında yan etkiler küçük bir hasta grubunda bildirilmiş olup, özellikle gastrointestinal şikâyetler öne çıkmaktadır. Bu şikâyetler arasında en sık bildirilen ishal ve dispepsi (hazımsızlık) yer alır. Genel olarak, bu ishal hafif şiddettedir ve çoğu zaman tedavinin kesilmesini gerektirmez. UDCA tedavisiyle ilişkili diğer gastrointestinal şikâyetler arasında ise sağ üst kadranda karın ağrısı, gaz (flatulans), bulantı ve kusma yer almaktadır (Hempfling ve ark., 2003).

UDCA ile ilişkili advers ilaç reaksiyonları, ilacın immün baskılayıcı özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu durum; ateş, zatürre, farenjit, orta kulak iltihabı, bronkopnömoni, bronşit, ağızda mantar enfeksiyonu (oral moniliyaz), apse oluşumları, ağırlı idrara çıkma ve tekrarlayan sulu ishal gibi enfeksiyöz ve inflamatuvar komplikasyonlara yol açabilir. Uzun süreli kullanımı, böbreklerde tübülointerstisyel nefrit, lökositoklastik vaskülit, cilt döküntüleri, trombositopeni, tekrarlayan hırıltılı solunum, öksürük ve interstisyel akciğer hastalığı gibi sistemik etkilerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca karaciğer üzerinde kaybolan safra kanalı sendromu (vanishing bile duct sendromu), kaşıntı, kolanjit, asit, artmış kolestaz, portal hipertansiyon ve karaciğer hücre yetmezliği gibi ciddi hepatik komplikasyonlara neden olabilir. Bunlara ek olarak konvülsiyon, bulantı, kusma, uyku bozuklukları, diyabet ve meme kanseri gibi çeşitli yan etkiler de rapor edilmiştir (Kotb, 2012).

SONUÇ

UDCA, özellikle kolestatik karaciğer hastalıkları başta olmak üzere pek çok hepatobiliyer ve sistemik hastalığın tedavisinde önemli bir terapötik ajan olarak öne çıkmaktadır.

Antiinflamatuvar, antioksidan ve hücre koruyucu etkileri sayesinde karaciğer hastalıklarında hastalık progresyonunu yavaşlatmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Farmakokinetik özellikleri sayesinde enterohepatik döngüde uzun süre etkin kalabilmesi, UDCA’nın klinik etkinliğini desteklemektedir. Ancak kullanımında hastanın karaciğer fonksiyon rezervi, safra akışı durumu ve

olası kontraendikasyonlar dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca yüksek dozlarda kullanımın getirebileceği riskler ve hastaya özgü faktörler göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir.

UDCA'nın safra akışının düzenlenmenin yanı sıra çok yönlü hücre koruyucu ve antioksidan etkileri de vardır. Bu etkileri sayesinde çeşitli karaciğer hastalıklarında farmakolojik olarak değerli bir molekül olduğu görülmektedir. İleride UDCA'nın karaciğer dışı hastalıklardaki terapötik potansiyelinin ve yeni formülasyonlarının araştırılması, klinik kullanım alanını daha da genişletecektir.

KAYNAKÇA

- Abd-Elhamid, T. H., Elgamal, D. A., Ali, S. S., Ali, F. E., Hassanein, E. H., El-Shoura, E. A. & Hemeida, R. A. (2018). Reno-protective effects of ursodeoxycholic acid against gentamicin-induced nephrotoxicity through modulation of NF- κ B, eNOS and caspase-3 expressions. *Cell and Tissue Research*, 374, 367–387.
- Achufusi, T. G. O., Safadi, A. O. & Mahabadi, N. (2023). Ursodeoxycholic Acid. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-Alıntılama: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545303/>.
- Ali, M., Khan, M. R., Younis, T. & Zahra, Z. (2014). Protective effects of ursodeoxycholic acid, quercetin and N-acetylcysteine on liver ischemia-reperfusion injury in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 219, 175–183.
- Amaral, J. D., Viana, R. J., Ramalho, R. M., Steer, C. J. & Rodrigues, C. M. (2009). Bile acids: Regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *Journal of Lipid Research*, 50(9), 1721–1734.
- Ashby, K., Navarro Almario, E. E., Tong, W., Borlak, J., Mehta, R. & Chen, M. (2018). Therapeutic bile acids and the risks for hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(12), 1623–1638.
- Bektas, A., Ulusoy, M. & Dagalp, K. (2020). Does ursodeoxycholic acid work with nondiabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis? *Konuralp Tıp Dergisi*, 12(1), 60–66.
- Bessone, F., Hillotte, G. L., Ahumada, N., Jaureguizar, F., Medeot, A. C. & Roma, M. G. (2024). UDCA for drug-induced liver disease: clinical and pathophysiological basis. In *Seminars in Liver Disease*. 44 (01), 001-022. Thieme Medical Publishers, Inc.
- Beuers, U. (2006). Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3(6), 318–328.
- Beuers, U., Hohenester, S., de Buy Wenniger, L. J. M., Kremer, A. E., Jansen, P. L. & Elferink, R. P. O. (2010). The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*, 52(4), 1489–1496.
- Beuers, U., Trauner, M., Jansen, P. & Poupon, R. (2015). New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *Journal of Hepatology*, 62(1), S25–S37.
- Bey, A. Y. A.; Barabbas, M. R. & Raj, A. (2024). Analyzing the Possible Hepatic Protection of Ursodeoxycholic Acid in Rat Models of Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity. *Hilla University College Journal For Medical Science*, 2(2), 43–48.
- Cabrera, D., Arab, J. P. & Arrese, M. (2019). UDCA, NorUDCA, and TUDCA in liver diseases: a review of their mechanisms of action and clinical applications. *Bile Acids and Their Receptors*, 237–264.
- Cao, A., Wang, L., Chen, X., Guo, H., Chu, S., Zhang, X. & Peng, W. (2016). Ursodeoxycholic acid ameliorated diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39(8), 1300–1308.
- Center, S. A. (1993). Serum bile acids in companion animal-medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 23(3), 625–657.
- Colombo, C., Battezzati, P. M., Podda, M., Bettinardi, N. & Giunta, A. (1996). Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: A double-blind multicenter trial. *Hepatology*, 23(6), 1484–1490.
- Copaci, I., Micu, L., Iliescu, L., Voiculescu, M. (2005). New therapeutic indications of ursodeoxycholic acid. *Rom J Gastroenterol*, 14(3), 259–266.
- Di Ciaula, A., Wang, D. Q., Wang, H. H., Bonfrate, L. & Portincasa, P. (2010). Targets for current pharmacological therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 39(2), 245.
- Duan, Z., Yang, T., Li, L., Wang, X., Wei, C., Xia, Z., Chai, Y., Huang, X., Zhang, L. & Jiang, Z. (2022). Comparison of bile acids profiles in the enterohepatic circulation system of mice and rats. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 220, 106100.
- Esteller, A. (2008). Physiology of bile secretion. *World Journal of Gastroenterology*, 14(37), 5641–5649.
- European Association For The Study Of The Liver (2009). EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 51(2), 237–267.
- Fickert, P. & Wagner, M. (2017). Biliary bile acids in hepatobiliary injury—what is the link? *Journal of Hepatology*, 67(3), 619–631.
- Fleishman, J. S. & Kumar, S. (2024). Bile acid metabolism and signaling in health and disease: Molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal*

- Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 97.
- Glantz, A., Marschall, H. U., Lammert, F. & Mattsson, L. Å. (2005). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*, 42(6), 1399–1405.
- Goossens, J. F. & Bailly, C. (2019). Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 203, 107396.
- Guarino, M. P. L., Cocca, S., Altomare, A., Emerenziani, S. & Cicala M. (2013). Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*, 19(31), 5029–5034.
- Güldaş, B. (2021). *Bioprocess design and technoeconomic analysis of the production of ursodeoxycholic acid* (Master's thesis, Marmara University).
- Hanafi, N. I., Mohamed, A. S., Sheikh Abdul Kadir, S. H. & Othman, M. H. D. (2018). Overview of bile acids signaling and perspective on the signal of ursodeoxycholic acid, the most hydrophilic bile acid, in the heart. *Biomolecules*, 8(4), 159.
- Hempfling, W., Dilger, K. & Beuers, U. (2003). Ursodeoxycholic acid—adverse effects and drug interactions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(10), 963–972.
- Hofmann, A. F. & Hagey, L. R. (2008). Bile acids: Chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(16), 2461–2483.
- Huang, F., Pariante, C. M. & Borsini, A. (2022). From dried bear bile to molecular investigation: a systematic review of the effect of bile acids on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain, across pre-clinical models of neurological, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. *Brain Behavior and Immunity*, 99, 132–146.
- Ikegami, T. & Matsuzaki, Y. (2008). Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatology Research*, 38(2), 123–131.
- Jacquemin, E., Hermans, D., Myara, A., Habes, D., Debray, D., Hadchouel, M., Sokal, E. & Bernard, O. (1997). Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*, 25(3), 519–523.
- Jiang, C., Shen, D., Li, K., Wang, H., Sang, W. & Qi, H. (2022). Protective effects of ursodeoxycholic acid against oxidative stress and neuroinflammation through mitogen-activated protein kinases pathway in MPTP-induced Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology*, 45(6), 168–174.
- Koc, S., Aktas, A., Sahin, B., Ozer, H. & Zararsiz, G. E. (2023). Protective effect of ursodeoxycholic acid and resveratrol against tacrolimus induced hepatotoxicity. *Biotechnic & Histochemistry*, 98(7), 471–478.
- Kotb, M. A. (2012). Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(7), 8882–8914.
- Kubitz, R., Sütfels, G., Kühlkamp, T., Kölling, R. & Häussinger, D. (2004). Trafficking of the bile salt export pump from the Golgi to the canalicular membrane is regulated by the p38 MAP kinase. *Gastroenterology*, 126(2), 541–553.
- Kumar, D. & Tandon, R. K. (2001). Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 16(1), 3–14.
- Kurz, A. K., Graf, D., Schmitt, M., Vom Dahl, S. & Häussinger, D. (2001). Tauroursodesoxycholate-induced cholestasis involves p38MAPK activation and translocation of the bile salt export pump in rats. *Gastroenterology*, 121(2), 407–419.
- Lapenna, D., Ciofani, G., Festi, D., Neri, M., Pierdomenico, S. D., Giamberardino, M. A. & Cuccurullo, F. (2002). Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid. *Biochemical Pharmacology*, 64(11), 1661–1667.
- Lazaridis, K. N., Gores, G. J. & Lindor, K. D. (2001). Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *Journal of Hepatology*, 35(1), 134–146.
- Li, T., Hasan, M. N. & Gu, L. (2024). Bile acids regulation of cellular stress responses in liver physiology and diseases. *Egastroenterology*, 2(2).
- Lindor, K. D., Gershwin, M. E., Poupon, R., Kaplan, M., Bergasa, N. V. & Heathcote, E. J. (2009). Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 50(1), 291–308.
- Liu, Z. & You, C. (2024). The bile acid profile. *Clinica Chimica Acta*, 120004.
- Lukivskaya, O., Zavodnik, L., Knas, M. & Buko, V. (2006). Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Adv Med Sci*, 51, 54–59.
- Maddison, J. (2001). Drugs and Liver Disease. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, Drugs and Liver Disease - WSAVA 2001 - VIN
- Meyer, D. J., Thompson, M. B. & Senior, D. F. (1997). Use of ursodeoxycholic acids in a dog with chronic hepatitis: effects on serum hepatic tests and endogenous bile acid composition. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(3), 195–197.
- Mitchell, S. A., Bansi, D. S., Hunt, N., Von Bergmann, K., Fleming, K. A. & Chapman, R. W. (2001). A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 121(4), 900–907.
- Milivojac, T., Grabež, M., Krivokuća, A., Maličević, U., Gajić Bojić, M., Đukanović, Đ., Uletilovic, S., Mandić-Kovacevic, N., Cvjetkovic, T., Barudzija, Z., Vojinovic, N., Smitran, A., Amidžić, L.

- J., Stojiljkovic, M. P., Colic, M., Mikov, M. & Škrbić, R. (2025). Ursodeoxycholic and chenodeoxycholic bile acids attenuate systemic and liver inflammation induced by lipopolysaccharide in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 480(1), 563-576.
- Nicholson, B. T., Center, S. A., Randolph, J. F., Rowland, P. J., Thompson, M. B., Yeager, A. E., Erb, H. N., Corbett, J. & Watrous, D. (1996). Effects of oral ursodeoxycholic acid in healthy cats on clinicopathological parameters, serum bile acids and light microscopic and ultrastructural features of the liver. *Research in Veterinary Science*, 61(3), 258-262.
- Omata, M., Yoshida, H., Toyota, J., Tomita, E., Nishiguchi, S., Hayashi, N., Iino, S., Makino, I., Okita, K., Toda, G., Tanikawa, K. & Kumada, H. (2007). A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut*, 56(12), 1747-1753.
- Pang, L., Zhao, X., Liu, W., Deng, J., Tan, X. & Qiu, L. (2015). Anticancer effect of ursodeoxycholic acid in human oral squamous carcinoma HSC-3 cells through the caspases. *Nutrients*, 7(5), 3200-3218.
- Paumgartner, G. & Beuers, U. (2004). Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 8(1), 67-81.
- Perez, M. J. & Briz, O. (2009). Bile-acid-induced cell injury and protection. *World Journal of Gastroenterology*, 15(14), 1677-1689.
- Portincasa, P., Di Ciaula, A., Wang, H. H., Moschetta, A. & Wang, D. Q. H. (2009). Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives. *Current Medicinal Chemistry*, 16(12), 1531-1542.
- Poupon, R. E., Balkau, B., Eschwège, E., Poupon, R. & UDCA-PBC Study Group* (1991). A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 324(22), 1548-1554.
- Poupon, R. (2012). Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 36, S3-S12.
- Roberts, M. S., Magnusson, B. M., Burczynski, F. J. & Weiss, M. (2002). Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 41, 751-790.
- Rodrigues, C. M., Solá, S., Sharpe, J. C., Moura, J. J. & Steer, C. J. (2003). Tauroursodeoxycholic acid prevents Bax-induced membrane disruption and cytochrome C release in isolated mitochondria. *Biochemistry*, 42(10), 3070-3080.
- Russell, D. W. (2003). The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annual Review of Biochemistry*, 72(1), 137-174.
- Schoemaker, M. H., Conde de la Rosa, L., Buist-Homan, M., Vrenken, T. E., Havinga, R., Poelstra, K., Haisma, H. J., Jansen, P. L. M. & Moshage, H. (2004). Tauroursodeoxycholic acid protects rat hepatocytes from bile acid-induced apoptosis by activation of survival pathways. *Hepatology*, 39(6), 1563-1573.
- Simental-Mendía, M., Sánchez-García, A. & Simental-Mendía, L. E. (2020). Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(8), 1476-1488.
- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, İznil Veteriner Ürünler Listesi (2025). [Erişim tarihi: 10 Haziran 2025]. Erişim linki: Ruhsatlı Veteriner İlaçları – T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı (tarbil.gov.tr).
- Trauner, M., Fickert, P. & Stauber, R. E. (1999). Inflammation-induced cholestasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 14(10), 946-959.
- Trauner, M. & Graziadei, W. (1999). Mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13(8), 979-995.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2025). *Ruhsatlı ürünler listesi*. Erişim tarihi: 10 Haziran 2025, Erişim Adresi: <https://www.titck.gov.tr/dinamik-modul/85>.
- Uçar, Ş., Zorlu, P., Demirçeken, F. & Arda, N. (2010). Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 4(1), 42-47.
- Vang, S., Longley, K., Steer, C. J. & Low, W. C. (2014). The Unexpected Uses of Urso- and Tauroursodeoxycholic Acid in the Treatment of Non-liver Diseases. *Glob Adv Health Med*, 3(3), 58-69.
- Wang, X., Li, Y., Sun, Y., Yang, Z. & Hu, J. (2024a). Urso-deoxycholic acid alleviates oxidative stress and hepatic injury in hyperlipidemic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 167, 115522.
- Wang, X., Liang, G., Zhou, Y., Ni, B. & Zhou, X. (2024b). Ameliorative effect and mechanism of ursodeoxycholic acid on hydrogen peroxide-induced hepatocyte injury. *Scientific Reports*, 14(1), 4446.
- Ward, A., Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. & Avery, G. S. (1984). Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 27, 95-131.
- Webster, C. R. L. (2004). Therapeutic use of ursodeoxycholic acid in liver disease. The North American Veterinary Conference - 2004 Proceedings, 499-500.
- Yarsan, E. & Pehlivan, S. (2020). Veteriner hekimlikte etiket dışı ilaç kullanımı: Antimikrobiyal ilaçlar. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 11(3), 134-150.

Yang, Y., Liu, S., Gao, H., Wang, P., Zhang, Y., Zhang, A., Jia, Z. & Huang, S. (2020). Ursodeoxycholic acid protects against cisplatin-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction through acting on ALDH1L2. *Free Radical Biology and Medicine*, 152, 821-837.

Zhang, B., Jiang, X., Yu, Y., Cui, Y., Wang, W., Luo, H., Stergiadis, S. & Wang, B. (2024). Rumen microbiome-driven insight into bile acid metabolism and host metabolic regulation. *The ISME Journal*, 18(1), wrac098.