

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Atila Bektaş^{1,2}
Meltem Ulusoy³
Kemal Dağalp¹

¹GATA Gastroenteroloji B.D.
Etlik, Ankara, Türkiye
²Akropol Hastanesi
Gastroenteroloji Servisi
Balgat, Ankara, Türkiye
³Hacettepe Üniversitesi
Biyoloji Bölümü Uygulamalı
Biyoloji Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi:

Atilla Bektaş
GATA Gastroenteroloji B.D.
Etlik/Ankara, Türkiye
E-mail: atillabektas2000@yahoo.com

Geliş Tarihi: 16.02.2019
Kabul Tarihi: 05.10.2019
DOI: 10.18521/kt.527978

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Ursodeoksikolik Asit, Diyabetik Olmayan, Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Tedavisinde Yer Almalı Mı?

ÖZET

Amaç: Diyabetik olmayan nonalkolik steatohepatitli (NASH) hastalarda Ursodeoksikolik asidin (UDKA) tedavi edici etkisini araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik olmayan ve NASH tanısı konulan 28 hastaya (4 kadın, 24 erkek), herhangi bir diyet uygulamaksızın, 12 ay süreyle 12-15 mg/kg/gün dozda UDKA verilerek; histopatolojik, biyokimyasal ve ultrasonografik yönden değerlendirildi.

Bulgular: Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu. Dokuzuncu aydan sonra, istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak iyi yönde ultrasonografik değişiklikler izlendi. Hiçbir hastada normal karaciğer histopatolojisine dönüş olmamakla beraber, hafif olgularda istatistiksel olarak anlamlı gerileme oldu (P < 0.008).

Sonuç: Çalışmamızda UDKA kullanımıyla nondiyabetik NASH'lı hastaların, serum transaminaz değerlerinde düşüş ile birlikte fibrozis dışındaki karaciğerlerindeki histopatolojik bulgularında gerileme sağlanmıştır. UDKA, NASH tedavisinde bazı kılavuzda yer almamaktadır. Ancak yan etki potansiyeli düşük UDKA'nın, nondiyabetik gibi seçilmiş olgularda ve özel bir kombinasyon tedavisinde yer alması NASH'da fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik Steatohepatit, Ursodeoksikolik Asit, Non-Diyabetik

Does Ursodeoxycholic Acid Work with Nondiabetic Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis?

ABSTRACT

Objective: The therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDKA) in non-diabetic nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients was investigated.

Methods: Twenty-four patients (4 females, 24 males) who were diagnosed as non-diabetic and NASH were given 12-15 mg / kg / day UDKA for 12 months without any diet. Histopathological, biochemical and ultrasonographic findings were evaluated.

Results: Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) values were significantly decreased. After the ninth month, no statistically significant but, good ultrasonographic changes were observed. Although no return to normal liver histopathology was observed in any patient, there was a statistically significant decrease in mild cases (P < 0.008).

Conclusions: In our study, we observed a decrease in the serum transaminase levels of nondiabetic NASH patients and histopathologic findings in the liver except for fibrosis. UDKA is not included in some guidelines in the treatment of NASH. However, it may be helpful in the NASH that UDKA with a low side effect potential is involved in selected cases such as nondiabetic and in a special combination therapy.

Keywords: Nonalcoholic Steatohepatitis, Ursodeoxycholic Acid, Non-Diabetic

GİRİŞ

Karaciğer ağırlığının %5'inden fazlasının yağdan oluşması, hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler), karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Fizyopatolojik mekanizma; adipoz dokudan yağ mobilizasyonunda artış, hepatik yağ asit sentezinde artış; yağ asidi oksidasyonunda azalış, trigliserit üretiminde artış ve sonuçta karaciğerde trigliseritlerin birikimi ile açıklanır (3).

Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığında (NAYKH) : "Çift vuruş teorisi", basit steatozdan non-alkolik steatohepatit, fibrozis ve siroza ilerleyişi açıklamakta kullanılır (4). NAYKH'da steatozla birlikte hücre hasarı, inflamasyon ve bazen de fibrozisin bulunması, Alkol-dışı steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır. NAYKH'nın benign bir durum olduğu öne sürülse de, son çalışmalar NAYKH'nın karaciğere bağlı morbidite ve mortalitede önemli rol oynayabildiği göstermektedir (2). Keza, NASH şeklinde kendini gösteren veya NASH'a ilerleme gösteren hastaların bir kısmı siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) kadar gelişim gösterebilmektedir (1).

NAYKH Batı toplumlarının %17-46'sını etkiler (5) NAYKH etiolojisinde diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik ve konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar yer almaktadır. Etiyolojide en önemli faktör, insülin direncidir. İnsülin direncinde ise genetik yatkınlık, enerji alımında artış, obezite (özellikle santral) ve sedanter yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (2,6). Bu nedenle, NAYKH saptananlarda diyabet araştırılması zorunludur (5). NAYKH hastalarının %28-55, NASH hastalarının ise %75'inde diyabet mevcuttur (7).

NAYKH, diyabetik hastalarda iyi karakterize edilirken, diyabetik olmayan (non-diyabetik) NAYKH hakkında daha az şey bilinmektedir. Diyabetin varlığı, NAYKH'nın NASH'a progresyonu, ilerleyici fibrozis ve HSK gelişimi ile yakından ilişkilidir. Diyabetik NAYKH 'da toplam mortalite riski üç kat artmıştır. Benzer şekilde, nondiyabetiklere kıyasla diyabetik NAYKH'a sahip olanlarda karaciğere bağlı ölüm riski yirmi iki kat fazladır (7,8,9).

NAYKH tanısında en sık başvurulan radyolojik yöntem ultrasonografi (USG), diğerleri manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve bilgisayarlı tomografidir (BT). Radyolojik yöntemler, steatoz varlığını belirlemede yeterli olsa da steatohepatit ve fibrozis varlığını göstermede yetersiz kalmaktadırlar. Tanıda altın standart karaciğer biyopsisidir (2,10).

NAYKH /NASH tedavisinde kilo verilmesi ve farmakoterapi seçeneği vardır. Ancak özgün tedavide, kanıtla dayalı olarak etkinliği gösterilmiş bir ilaç henüz mevcut değildir (2). Ursodeoksikolik asit (UDKA), bir çok hepatobiliyer hastalığın tedavisinde altın standart olmuştur. NASH

tedavisinde denenen ilk öncü ilaçlardan UDKA'nın temel etki mekanizmaları: 1. Toksik safra asitlerinin enterohepatik dolaşımdaki oranını azaltması; 2. Klor ve bikarbonat atılımını artırarak safra akışkanlığını artırması; 3. Hücre zarı ve mitokondriyal membranların stabilitesini artırarak oksidatif stresi azaltması ve sitoprotektif olması; 4. İmmun düzenleyici etkileri. 5. Anti-apoptotik etkisidir. Böylece UDKA'nın, farklı mekanizmalarla karaciğerde oluşan apoptozis, inflamasyon ve fibrozis kısır döngüsünü bozduğu ileri sürülmüştür. Normalde insan safrasında %1-5 gibi düşük bir oranda olan UDKA'nın dışardan ilavesiyle bu oran %50'lere çıkmaktadır (11,12,13,14).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kasım 1998 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine transaminaz yüksekliği nedeniyle başvuran ve yapılan araştırmalarda karaciğer yağlanması saptanan hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

Belirtilen süre zarfında, alkol kullanımını ve diyabeti olmayan 50 hastaya karaciğer yağlanması tanısı konulmuş olup, 12 aylık takip ve tedavileri biten 28 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastalarla önceden görüşülerek, çalışmanın amacı, yapılacak işlemler anlatıldı ve izinleri alındı. Sadece gönüllü olanlar çalışmamıza kabul edildi. Alkol kullananlar, diyabetikler ve hepatosteatoza neden olabilecek ilaç ile lipid düşürücü ilaç alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Karaciğer yağlanmasının muhtemel etyolojisine göre dört ana grup oluşturuldu;

1. Obezite grubu
2. Hiperlipidemi grubu
3. Hem obez hem de hiperlipidemili olan grup
4. Ne obez ne de hiperlipidemili olan grup

Bütün olguların ultrasonografisi (Acuson 28 x P-5'un 3.5 MHZ'lık probu kullanılarak), GATA Radyodiagnostik AD.'da aynı uzman radyolog tarafından yapıldı. Hepatosteatozun ultrasonografik derecelendirmesinde kullanılan kriterlere göre hastalar üç gruba ayrıldı; [10,15,16]. (Başlangıçta normal karaciğer USG'ne sahip hasta yoktu)

USG'de (ekojenite derecesine göre; Grade I, Grade II, Grade III) hepatosteatoz tespit edilen olguların, HbsAg, Anti-HBs Ab (Bio Elisa HbsAg Bio Kit ile), Anti HCV, HCV-RNA'ları (Revers Transcriptase PCR ile) GATA Viroloji B.D.Lab.da çalışıldı. Negatif olan olguların, açlık kan şekeri (AKŞ), SGOT (AST), SGPT (ALT), trigliserid (TG), Kolesterol (KOL), Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT), Alkalin Fosfataz (ALP) düzeyleri (CX-5 Auto Analizör SYNCHRON Cihazı ile rutin kitleri kullanılarak), GATA Biyokimya AD. Lab.da tespit edildi.

Bütün olgularda idrar ve serum bakır, atomik absorpsiyon yöntemiyle varian spectra 400

cihazı ile çalışıldı. Yine tüm olgularda seruloplazmin, ortodiazinidin ile spektrofotometrik (540 nm) yöntemle çalışıldı (GATA Biyokimya AD.).

Olguların hepsinde AMA, ANA ve Anti SMA çalışıldı. AMA ve Anti SMA, ELİSA kullanılarak imtec kiti ile, ANA ise immunfloresan yöntemi ve veroimmun kiti ile GATA immünoloji laboratuvarında çalışıldı. Bütün vakalarda HGV-RNA araştırıldı.

Histopatolojik tanı için perkütan olarak, Mengini tekniğine uygun şekilde karaciğer iğne biyopsisi (Hepafix 1.4 mm'lik iğne ile) yapıldı. Alınan doku % 10'luk formalinde fikse edildi. Örnekler GATA Patoloji AD. Lab.'da (Hematoksilen-Eozin ile boyanarak) uzman iki patolog tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik olarak olgular, karaciğer hasarının derecesine göre aşağıda belirtilen 4 gruba ayrıldı (17).

Grup I (Hepatosteatoz); sadece yağ birikimi mevcut olup, inflamasyon ya da fibrozis yok.

Grup II (Steatohepatit); yağ birikimi, nekroz ve inflamasyon mevcut. Portal fibroz yok ya da çok hafif.

Grup III (Steatofibroz); yağ birikimi, inflamasyon, orta veya ciddi derecede portal fibröz, bazen portal ve santral bölgeler arasında köprüleşmeler.

Grup IV (Yağlı Siroz); yağ birikimi, inflamasyon ve parankimde fibroz septumlarla bölünmüş rejeneratif nodüller.

Hastaların tamamına UDKA12-15 mg/kg/gün dozda, 12 ay boyunca verildi. Hastaların hiçbirine özel bir diyet uygulanmadı. Hastaların hiç birinde tedaviyi aksatacak yan etki izlenmedi.

Tedavinin başlangıcında, üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve on ikinci aylarında batın US tetkiki ile SGOT, SGPT, ALP, GGT, Kolesterol ve Trigliserid düzeyleri kontrol edildi. Çalışmanın başlangıcı ve tedavi bitiminde de (12 nci ayda) karaciğer iğne biyopsileri yapıldı.

İstatistiksel Analiz: Veriler kodlandıktan sonra SPSS 9.0 paket programına girilerek aşağıdaki istatistiksel analizler yapılmıştır.

Gruplanmış veriler (kesikli değişkenler) tedavi başlangıcı ve 3., 6., 9., 12 nci aylardan elde edilen değerler McNemar X^2 testiyle karşılaştırılmıştır. Ölçümler elde edilmiş (sürekli değişkenlerle) ve (kesikli değişkenler) Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Tedavi öncesi ve 3., 6., 9., 12' nci aylardaki tedavi sonrası ölçümle elde edilen değişkenler Friedman Varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. Bu analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuş ise farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulmak için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile ikili karşılaştırmaları yapılmıştır.

Yanılma payı (a - alfa) % 5 ve testin gücü (p - beta) ise % 95 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 4'ü yalnızca hiperlipidemik, 5'i yalnızca obez, 11'i hem obez hem hiperlipidemik ve 8'i ise ne obez ne de hiperlipidemik idi.

Tablo 1. Araştırmaya Alınan Hastaların Çeşitli Özellikleri

Sayı (n)	28
Yaş (yıl)	36.7± 9.8
Kilo (ortalama ± standart hata)	81.0 ± 10.5
Cins (K / E)	4/24

Biyokimyasal Değerler: AST ve ALT değerlerinde 3., 6., 9. aylardan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşme izlenmekle beraber, tedavinin sonunda bu düşüş daha da belirgin görülmüştür.

Başlangıç ile 12. ay AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 12. ayda hastaların 24'ü (% 85.7) AST değeri başlangıca göre azalmış 2 (% 7.2) olguda ise aynı kalmıştır (Z= 3.8, P=0.0001).-

Başlangıç ile 12. ay ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 12. ayda hastaların 22'nin (% 78.6'ında) ALT değeri başlangıca göre azalırken 1 (% 3.6) olguda aynı kalmıştır (Z= 3.5, P=0.0005).

Tedavi başlangıcı GGT, ALP, Kolesterol değerlerinde, zamanla sayısal olarak bir düşme, trigliserid değerinde ise sayısal olarak biraz yükselme izlenmiştir. Ancak farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Batın USG: Tedavinin 3. ve 6. aylarında karaciğer US'de başlangıca göre hiçbir değişiklik izlenmemiştir. USG'deki değişiklikler ilk olarak 9. ayda görülmeye başlamıştır. Başlangıçta USG sonucuna göre Grade I karaciğer yağlanması olarak değerlendirilen toplam 2 hasta bulunmakta iken 12 aylık UDKA tedavisi sonucunda bunlardan bir tanesi (% 50'si) normale dönmüştür. Diğer 1 olgu (% 50) aynı derecede kalmıştır. Başlangıç USG sonucuna göre Grade II karaciğer yağlanması olarak değerlendirilen toplam 12 olgu bulunmakta iken 12 aylık UDKA tedavisi sonucu sekiz olgu (% 66.7'i) aynı kalmış, üç olgu (% 25'i) Grade I, bir olgu (% 8.3'ü) normale gerilemiştir. Başlangıç USG sonucuna göre Grade III karaciğer yağlanması olarak değerlendirilen toplam 14 olgudan, 12 aylık UDKA tedavisi sonucu 12 (% 85.7) hasta aynı kalırken 1 olgu (% 7.1) grade II'ye, 1 olgu (% 7.1) Grade I'e gerilemiştir. Sonuç olarak 9.ve 12 aylarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak iyi yönde olan USG değişiklikleri izlenmektedir.

Histopatoloji: Tedavi başlangıcında toplam 3 hasta, histopatolojik olarak hepatosteatoz tanısı almış, 12 aylık UDKA tedavisi sonrasında bunların hiçbirinde değişiklik olmamış ve hepatosteatoz olarak kalmıştır. Tedavi başlangıcında steatohepatit tanısı alan 16 hastanın ise 8'inin (% 50) aynı kaldığı, 8 hastanın (% 50)'ünün ise gerileme

göstererek hepatosteatoz formuna döndüğü bulunmuştur

Tedavi başlangıcında 9 hastanın steato-fibroz tanısı aldığı, 12 aylık tedaviden sonra hiçbirinin tanısında değişme olmadığı, ancak ilerleme de olmadığı saptanmıştır. Tabloda görülmemesine rağmen steatohepatit tanısı alan dört olguda yağ oranı ve nekroinflamatuvar

aktivitede gerileme olmasına karşın olgular yine steatohepatit evresinde kalmıştır.

Bütün bu histopatolojik değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; tedavi ile elde edilen iyileşme yönündeki bulguların, başlangıç durumundan anlamlı olarak farklı olduğu (Mc Nemar X^2 testine göre $P=0.008$) bulunmuştur. (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi başlangıcı ve sonrası (12. Ay) Biyopsi Verilerinin Karşılaştırılması

Başlangıç Sonucu	Biyopsi	Tedavi Sonrası Biyopsi Sonuçları			
		Hepatosteatoz	Steatohepatit	Steatofibroz	Total
Hepatosteatoz	Sayı	3	0	0	3
	%	100.	0.0	0.0	100.0
Steatohepatit	Sayı	8	8	0	16
	%	50.0	50.0	0.0	100.0
Steatofibroz	Sayı	-	-	9	9
	%	-	-	100.0	100.0
Toplam	Sayı	11	8	9	28
	%	39.3	28.6	32.1	100.0

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hipertransaminazemili, karaciğer USG ve karaciğer biyopsisi ile NASH teşhisi konulan; viral hepatiti, diyabeti ve devamlı ilaç kullanımı (lipid düşürücü ilaçlar dahil) olmayan 28 hasta araştırıldı. Hastalara herhangi bir diyet verilmedi. Normal yaşantılarına devam eden hastalar 12 ay süre ile 12-15 mg/kg/gün dozda UDKA kullandılar ve ilaca bağlı yan etki izlenmedi. Başlangıç ile 3., 6., 9. ay ve tedavinin sonundaki (12. aydaki) transaminaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Tedavinin başlangıcına göre GGT, ALP, kolesterol değerlerinde sayısal olarak bir azalma, trigliserid değerinde ise sayısal olarak biraz yükselme izlenmiştir. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Şu andaki tedavi yaklaşımı, NASH ile ilişkili faktörleri modifiye etme şeklindedir. Kilo kaybı, hiperlipidemi ve hipergliseminin tedavisi ile toksik ilaçların kesilmesi tedavinin başlıca dayanaklarıdır. Ancak bu uygulamalar çok az sayıda hastada fayda sağlamaktadır (2,18).

Laurin ve arkadaşları; klofibrat ile karşılaştırıldığında UDKA'nın, serum transaminazları ile ALP ve GGT değerlerinde düşüşe neden olduğunu ve bununla birlikte NASH'da histopatolojik olarak gerileme de sağladığını saptamışlardır (19). Bizim çalışmamızda GGT ve ALP değerlerinde sayısal düşüş olmasına karşılık bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bellentani ve arkadaşları da, randomize, çift-kör olarak yaptıkları çalışmada, UDKA grubunda plaseboya göre serum transaminaz ve GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır. Ancak ilaç kesildikten 3 ay sonra tekrar yükselme izlenmişlerdir (20). Türkiye'de

yapılan bir çalışmada, UDKA tedavisi sonunda fibrozisde iyileşme olmamasına karşın ALT, AST ve GGT düzeylerinde önemli oranda düşme saptanmış, ancak tedaviyi kestikten sonra enzim düzeylerinde tekrar yükselme olmuştur (21). Çalışmamızda, planlanan tedavi süresinden sonra ilaç kesilip takip yapılmadığından, UDKA kullanıp bırakılmasına bağlı izlenebilecek değişiklikler konusunda bir yorum yapmak mümkün değildir.

Hepatik steatoz ve fibrozis, ultrasonografik olarak anormal eko paterni gösterir. Ancak bu durumların ayırımında USG'nin güvenilirliği tartışılmaktadır. Saverymuttu ve arkadaşları USG ile görüntüleme hepatic steatozis teşhisini % 94 sensitivite, % 84 spesifite ile koymuşlardır. Hepatik fibrozisi ise % 57 sensitivite, % 88 spesifite ile tespit etmişlerdir (22).

NAYKH/NASH olan hastalarda, USG bulguları ile histopatolojik bulguların korelasyon gösterebileceğine dair bazı çalışmalar vardır (16,23,24). Ancak literatürde, UDKA kullanımına bağlı olarak US bulgularının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda; UDKA tedavisinin 12. ayında daha belirgin olmak üzere, 9. aydan itibaren karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da azalma saptanmıştır. Ancak hasta sayımız az olduğu için ve farklı ultrasonografik aşamalar bulunduğu için genel bir kanıya varmanın uygun olmadığını düşünmekteyiz. Bu sonuçların genellenebilmesi için daha büyük hasta grupları üzerinde çalışılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Çin ve Batı veri tabanlı, Ocak 1990 ile Ekim 2012 arasında, kanıt düzeyi yüksek 12 randomize klinik çalışmayı içeren bir sistematik değerlendirmeye göre: NASH'da UDKA 7

araştırmada monoterapi olarak uygulanmış. Bunların 5'inde transaminaz yüksekliklerinin önemli ölçüde iyileştiği, 2 çalışmada ise ilaveten steatoz ve fibrozisin de iyileştiği görülmüş. UDKA kombinasyon tedavisini değerlendiren diğer 5 çalışmanın hepsi karaciğer testlerinde anlamlı iyileşmeler gösterirken, bunların 2'sinde ilavete steatoz ve enflamasyonun da iyileştiği görülmüştür. Sonuçta, UDKA tedavisi, E vitamini gibi diğer ilaçlarla birlikte kombine edildiğinde NASH'da etkili olabileceği yorumu yapılmıştır (4).

Yüksek doz (23-28 mg / kg / gün) UDKA uygulanan 185 olgulu ve 18 aylık bir klinik çalışmada, NASH'lı hastalarda UDKA, genel histolojiye plasebo ile aynı derecede etki gösterdi. Ancak alt grup analizlerinde; erkek, 50 yaş altı, hafif kilolu ve hipertansiyonu olanlar ile yüksek histolojik skorlu hastalarda UDKA tedavisiyle; lobular inflamasyonda önemli iyileşme gözlenmiştir. Ancak fibrozis skoru değişmedi ve GGT haricinde UDKA, laboratuvar verisini iyileştirmede (25). Bizim çalışmamızda alt gruplara düşen hasta sayısının temel istatistiksel koşulları sağlayamayacak kadar az olmasından ötürü bu verilere istatistiksel işlem uygulanamadı. Ancak bu gözlemden hareket ederek, uygulanan tedaviyle histolojik skorun iyileşmesi bağlamında, UDKA monoterapisinin, non-obez non-hiperlipidemik hastalarda daha başarılı olduğu; hiperlipidemik obez hastalarda ise başarı şansının daha düşük olduğu şeklinde bir çıkarımda bulunulabilir. Bu sav daha geniş hasta gruplarında yapılacak bir çalışma ile doğrulanmalıdır.

Literatürde nondiyabetik NASH'lı hastalarda; antidiyabetik ilaçlar, yeni bir safra asiti

olan "obetikolik asit (OKA) " (26) ve E vitamini (27) ile yapılmış klinik çalışmalar olmasına karşın, UDKA ile yapılmış böyle bir kombinasyon çalışmasına rastlanmamıştır.

1980'lerin sonundan beri, birçok klinik çalışmada çeşitli karaciğer hastalıklarında UDKA'nın yararlı etkisi gösterilmiştir. UDKA, Primer Bilier Kolanjitin (PBK) tedavisinde, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek ilaçtır (28). UDKA'nın hepatobiliyer sitoprotektif etkisi ve kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri, NAYKH/NASH patogenezi olumlu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, randomize klinik çalışmaların çoğunluğunda UDKA tedavisi ile karaciğer enzimleri düşmekle birlikte karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis düzelmemektedir (29,30,31). Bu nedenledir ki, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), henüz NASH tedavisinde UDKA önermemektedir (30).

Sonuç olarak; Çalışmamızda UDKA kullanımıyla nondiyabetik NASH'lı hastaların, serum transaminaz değerlerinde düşüş ile birlikte fibrozis dışındaki karaciğerlerindeki histopatolojik bulgularında gerileme sağlanmıştır. UDKA, NASH tedavisinde bazı kılavuzda yer almamaktadır. Ancak yan etki potansiyeli düşük UDKA'nın, nondiyabetik gibi seçilmiş olgularda ve özel bir kombinasyon tedavisinde yer alması NASH'da fayda sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Labrecque Douglas R, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 2014, 48.6: 467-473.
2. Greenberger N, Blumberg R, Burakoff R. *Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy*, 3rd. McGraw-Hill Education, New York, 2016; ISBN: 978-0-07-183773-6.
3. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology*. 2013;48(4), 434-441.
4. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Li YM, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2013;13(1), 140
5. European Association for The Study of The Liver, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*, 2016, 9.2: 65-90.
6. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem?. *Journal of hepatology* 2007;46(6), 1133-1142.
7. Zheng J, Woo SL, Hu X, Botchlett R, Chen L, Huo Y, et al. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Frontiers of medicine*. 2015;9(2), 173-186.
8. Zamin I, de Mattos AA, Zettler CG. Nonalcoholic steatohepatitis in nondiabetic obese patients. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;16(5), 303-307.
9. Goh GBB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA clinical*. 2015;3, 141-145.
10. Mansour-Ghanaei F, Vahhabi-Moghaddam M, Joukar F, Asgharnejhad M, Noufar N. Noninvasive evaluation of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Caspian journal of internal medicine*. 2013; 4(4), 797.
11. Holtmeier J, Leuschner U. Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestion*. 2001;64(3), 137-150.
12. Ratzu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012;36, S41-S45.

13. Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell death & disease*. 2015;5(1), e996.
14. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002;36(3), 525-531.
15. Singh D, Das CJ, Baruah MP. Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(6), 990.
16. Cuenza LR, Razon TLJ, Dayrit JC. Correlation between severity of ultrasonographic nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk among Filipino wellness patients. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2017;9(2), 85.
17. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*. 2000;31(1), 241-246.
18. Hardy T, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments. *Current opinion in gastroenterology*. 2015;31(3), 175.
19. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996;23(6), 1464-1467.
20. Bellentani S, Tabarroni G, Barchi T, Ferretti I, Fratti N, et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on alanine aminotransferase and γ -glutamyltranspeptidase serum levels in patients with hypertransaminasemia: Results from a double-blind controlled trial. *Journal of hepatology*. 1989;8(1), 7-12.
21. Bektaş A, Beyler AR. Nonalkoik Steatohepatitte Ursodeoksikolik Asit Tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1998;51(04).
22. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986;292(6512), 13-15.
23. Gerstenmaier JF, Gibson RN. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights into imaging*. 2014;5(4), 441-455.
24. Kalantari H, Moradi F, Hassanzade A. Association between sonographic diagnosis of fatty liver with histopathologic abnormalities and liver biopsy findings in middle age patient with non-alcoholic fatty liver disease. *Advanced biomedical research*, 2016;5.
25. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52(2), 472-479.
26. Novaks K. Does Pioglitazone Have the Same Effects on NASH in Patients With vs Without Diabetes? *AGA Journals*. 2018.
27. Akhter A, Pulla A, Said A. Review of current and potential future pharmacological treatments in nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*. 2016;7(1), 11-14.
28. Ishizaki K, Imada T, Tsurufuji M. Hepatoprotective bile acid 'ursodeoxycholic acid (UDCA)': Property and difference as bile acids. *Hepatology research*. 2005;33(2), 174-177.
29. Guma C. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology*, 1997;26, 387A.
30. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(30), 3361.