

# Kolestatik ve İnflamatuar Kronik Karaciğer Hastalığında Kısa Süreli Ursodeoksikolik Asid Tedavisi

THE SHORT-TERM URSODEOXYCHOLIC ACID IN PATIENTS WITH CHOLESTATIC AND INFLAMMATORY CHRONIC LIVER DISEASE

Dr.Ömer DÖNDERİCİ, Dr.Abdülkadir DÖKMECİ, Dr.Necati ÖRMECİ, Dr.Özden UZUNALIMOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniği, ANKARA

## ÖZET

*Klinik ve deneysel çalışmalar, ursodeoksikolik asidin (UDKA) sitoprotektif ve koleretik etkilerinin olabileceğini ve böylelikle kolestatik ve inflammatuar kronik karaciğer hastalarında yarar sağlayacağını düşündürmektedir. Biz 7 primer bilyer sirozlu (29-57 yaşlarında 7 kadın), 3 primer sklerozan kolanjitli (45-78 yaşlarında 3 erkek), 15 kronik inflammatuar karaciğer hastalıklı (6'sı 18-57 yaşlarında kadın; 9'u 18-60 yaşlarında erkek) hastada kısa süreli (günde 750 mg) UDKA'nin etkilerini araştırdık. Tüm olgular tedaviye başlamadan 4 hafta önce ve UDKA tedavisinden 4 hafta sonraki dönemde karaciğer fonksiyon testleri ve semptomlar yönünden izlendi. Girişte kaşıntı yakınması olan 10 hastadan 5'inde kaşıntı kayboldu, 4'ünde azaldı, birinde değişmedi. Serum transaminaz düzeyleri UDKA verilmesinde, tedavi öncesi düzeylere göre anlamlı olarak azaldı. UDKA'nin kronik KC hastalıklarında iyileştirici etkisi olabileceği sonucuna varıldı.*

**Anahtar Kelimeler:** Primer bilyer siroz,  
Primer sklerozan kolanjit,  
Kronik karaciğer hastalığı,  
Ursodeoksikolik asid

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:190-195

Geleneksel Doğu tıbbından esinlenen Japonya araştırmacıları 1957'de tıba kazandırdıkları Ursodeoksikolik asid (UDKA), uzunca bir süre bu ülke sınırlarını aşamadı, ilk kez 1967'de kronik hepatitte kullanımına ilişkin çalışmaların Japonlar'ca yayınlanmasına (1) rağmen Batı, UDKA'nin bu endikasyonunun 20 yıl sonra adeta ikinci kez keşfetti: 15 yıl kadar önce kolesterol safra taşlarını eritmede kenodeoksikolik aside alternatif olarak kullanılmaya başlandı. 1987'de Leushner ve ark

Geliş Tarihi: 22.2.93

Kabul Tarihi: 21.6.93

Yazışma Adresi: Dr.Ömer DÖNDERİCİ  
Büklüm Sok 69/7 06700, ANKARA

## SUMMARY

*Clinical and experimental investigations have suggested that ursodeoxycholic acid (UDCA) may have cytoprotective and choleric action and therefore be beneficial in patients with cholestatic or inflammatory chronic liver disease. We investigated the effect of short-term UDCA treatment (750 mg daily) in 7 patients with primary biliary cirrhosis (7 female, 29-57 years old), 3 patients with primary sclerosing cholangitis (3 male, 45-78 years old) and 15 patients with chronic inflammatory chronic liver disease (7 female, 18-57 years old and 9 male, 18-60 years old). All patients were observed for liver function tests and symptoms four weeks before and four weeks after the UDCA therapy. In 10 cholestatic patients presenting with pruritus at entry this symptom was cured in 5 patients, improved in 4 patients and was unchanged in one patient. Serum aminotransferase levels decreased significantly during the administration of UDCA, compared with previous treatment levels.*

**Key Words:** Primary biliary cirrhosis,  
Primary sclerosing cholangitis,  
Chronic liver disease, Ursodeoxycholic acid.

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:190-195

(2), safra kesesi taşı kronik aktif hepatitli hastalarda UDKA ile taşları eritmeye çabalarırken bu hastaların biyokimya incelemelerinde anlamlı düzelme olduğunu gözlediler. Daha sonra primer bilyer siroz (PBS) (3, 4) ve primer sklerozan kolanjit (PSK)'te (3, 5) yararlı olduğu bildirildi. Böylelikle safra taşlarını eritmedeki kenodeoksikolik asidle birlikte- sağlam yerini korurken karaciğer parankim hastalığında da kendine bir yer edinmeye başladı. Son birkaç yılda konuyla ilgili pek çok çalışma yapılmış, ilk raporlar yayınlanmış ama tartışmalar henüz bitmemiştir. Biz de bu çalışmamızda bir grup kronik karaciğer parankim hastasında UDKA'nin etkinliğini sınavarak konuya katkıda bulunmayı amaçladık.

**Tablo 1.** Çalışma grubunun sınıflama temel alınarak yapılan yaş ve cins dağılımı

Tanı	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	Ort Yaş	n	Ort Yaş	n	Ort Yaş
PBS	7	42.0±9.4	—	—	7	42.0±9.4
PSK	—	—	3	57.0±14.9	3	57.0±14.9
İKKH	6	31.4±13.5	9	37.0±14.1	15	34.6±14.1
TOP	13	35.2±11.9	12	42.0±16.7	25	38.4±14.8

**Tablo 2.** PBS'lu olgularda tedavi başlangıcında, tedaviden bir ay önce ve bir ay sonra elde edilen kan biokimyası sonuçları (Tdv: Tedavi, Kol: Kolesterol, T: Total, D: Direkt, Bil: Bilirubin, Pz: Prot zam)

	Tdv öncesi	Tdv başı	Tdv sonu	Anlam
Kol (mg/dl)	309.4±48.0	340.0±80.7	295.1 ±44.2	-sız
ALP (Ü/l)	599.3± 294.9	681.3± 259.4	505.6± 379.6	-sız
T. Bil (mg/dl)	4.6+ 4.4	3.6± 3.2	2.7± 2.4	-sız
D. Bil ((mg/dl)	2.3± 2.9	1.6± 1.8	1.5+ 1.8	-sız
AST (Ü/l)	146.6+ 66.3	139.4± 39.7	86.7± 34.1	0.05>p>0.01
ALT (Ü/l)	133.3+ 57.9	157.6+ 66.7	88.1 ± 50.5	0.05>p>0.01
GGT (Ü/l)	382.6+ 221.3	463.1+ 161.6	260.9± 158.9	0.05>p>0.01
PZ (sn)	13.3± 0.7	13.9±1.4	12.7± 0.4	-sız

**Tablo 3.** PSK'li olgularda tedavi başlangıcında, tedaviden bir ay önce ve bir ay sonra elde edilen kan biokimyası sonuçları

	Tdv Öncesi	Tdv Başı	Tdv Sonu	Anlam
Kol (mg/dl)	165.3±31.9	155.0±40.3	162.0±43.1	sız
ALP (Ü/l)	290.7± 30.4	310.0± 29.7	240.3± 33.9	-0,05>p>0.01
T. Bil (mg/dl)	2.0± 0.1	2.9± 0.6	1.9± 0.1	-0.05>p>0.01
D. Bil ((mg/dl)	1.1+0.4	1.4+ 0.3	1.2+ 0.4	-sız
AST (Ü/l)	60.0± 5.7	67.0± 4.1	32.7± 2.9	0.01 >p
ALT (Ü/l)	40.7+ 0.9	48.7± 3.8	27.0± 6.7	0.01 >p
GGT (Ü/l)	359.7+ 97.2	359.7± 97.2	248.7± 58.1	-sız
PZ (sn)	16.7± 0.9	16.7± 1.7	15.0± 1.4	-sız

## MATERYEL VE METOD

Çalışmamıza AÜTF Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak izlenen 13'ü kadın, 12'si erkek toplam 25 hasta (ort yaş 38.4\*14.8 yıl, yaş dağılımı 18-78) alındı. Vak'a grubumuzu kolestatik kronik karaciğer hastaları (PBS ve PSK) ile az ya da çok kolestatik bir komponenti olduğunu düşündüğümüz -çoğu posthepatitik ve kriptojen-inflamatuar kronik karaciğer hastalarından (İKKH) oluşturduk. Vakların bu sınıflama esas alınarak yapılan yaş ve cins dağılımları Tablo 1'de gösterildi (Tablo 1). PBS'lu olgularımızdan birinde aynı zamanda -gerek birinci, gerekse ikinci kuşak testlerle- anti HCV pozitifliği mevcuttu.

Hastaların tanıları klinik, laboratuvar ve histopatoloji incelemeleri ile kondu. PBS grubundan 2, SK grubundan, İKKH grubundanda 11 olgu olmak üzere hastalarımızdan 14'ünde kompanze ya da dekompanze siroz bulguları vardı. İKKH olgularından 5'inde HBsAg pozitifliği (bunlardan birinde anti HDV de pozitifliği), ikisinde anti HCV pozitifliği, birer vakada da kronik alkolizm ve otoimmün hepatit karaciğer parankim hastalığına yol açan neden olarak saptandı. Etyolojiye yönelik incelemelerde kayda değer bir patoloji belirlenemeyen 6 vaka ise kriptojenik kabul edildi.

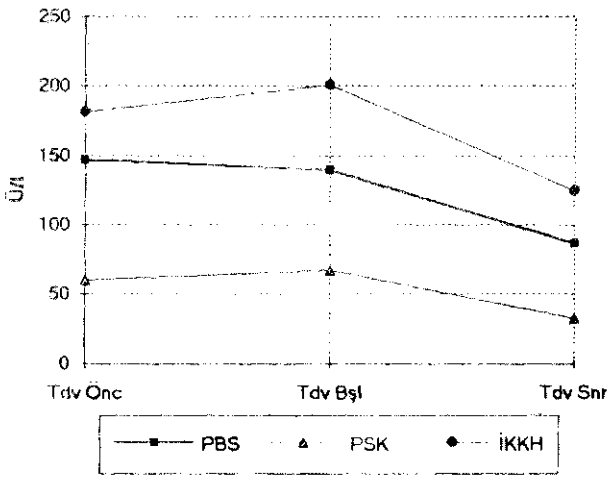
Çalışma protokolüne alınan vakalarda yaklaşık ilk 4 hafta, hem tanıya yönelik incelemelerin tamamlanması, hem de gözlem için kullanıldı. Kesin tanıları konan ve yukarıda sıraladığımız üç gruba ayrılan hastalara 250 mg'lık Ursodeoksikolik asid (Ursofalk) kapsüllerinden günde üç kez başlandı. Gerek tedavi öncesi, kontrol olarak kullanılan dönemde, gerekse tedavi sırasında çalışmayı etkileyebilecek -immünoşüpressif, kolestiramin gibi- ilaçların verilmesinden kaçınıldı; hastalar her hafta hem rutin biokimya incelemeleri, hem de klinik açıdan değerlendirildi. Burada tedavi sonrası için verilen sonuçlar yaklaşık 4 haftalık bir süre sonunda elde edilen sonuçlardır.

Tablo 4. İKHH'li olgularda tedavi başlangıcında, tedaviden bir ay önce ve bir ay sonra elde edilen kan biokimyası sonuçları

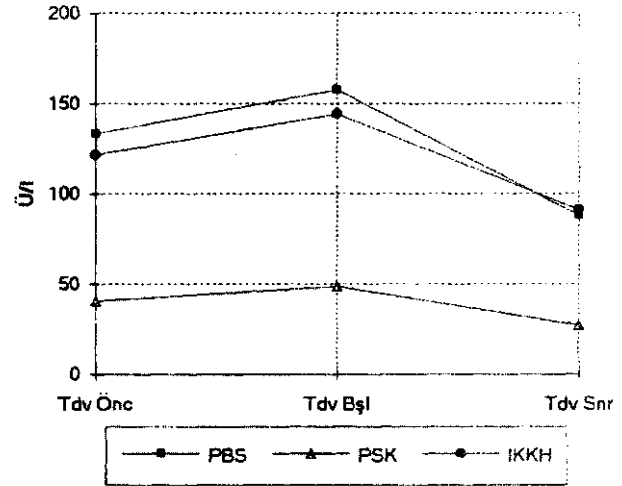
	Tdv Öncesi	Tdv Başı	Tdv Sonu	Anlam
Kol (mg/dl)	218.3+156.4	217.9±167.6	176.3+104.6	-sız
ALP (Ü/l)	233.1+211.9	229.3+ 219.3	168.8+ 154.9	-sız
T. Bil (mg/dl)	9.6+ 9.9	10.3+9.9	11.2+ 12.3	-sız
D. Bil ((mg/dl)	3.9+ 3.8	4.5+ 3.8	5.4+ 7.5	-sız
AST (Ü/l)	181.6± 39.4	200.7+ 126.6	124.8± 15.2	0.05>p>0.01
ALT (Ü/l)	121.9+94.8	144.0± 110.3	91.3+ 56.0	-sız
GGT (Ü/l)	121.5+96.7	166.8± 233.3	127.4+ 122.9	-sız
PZ (sn)	14.9+2.8	15.0± 2.4	17.9± 5.1	0.05>p>0.01

Tablo 5. Tüm çalışma grubunda tedavi başlangıcında, tedaviden bir ay önce ve bir ay sonra elde edilen kan biokimyası sonuçları

	Tdv Öncesi	Tdv Başı	Tdv Sonu	Anlam
Kol (mg/dl)	236.0+136.8	243.7+154.8	204.3+103.3	-sız
ALP (Ü/l)	327.3±283.5	353.1 ±297.5	272.5+ 278.3	-sız
T. Bil (mg/dl)	7.6± 8.7	7.9+ 8.7	8.1+ 10.7	-sız
D Bil ((mg/dl)	3.3+ 3.5	3.5+ 3.4	4.0± 6.3	-sız
AST (Ü/l)	161.0+ 111.9	169.4± 113.3	104.1+ 70.1	0.05>p>0.01
ALT (Ü/l)	117.2± 86.1	137.6± 100.1	80.3± 54.5	0.05>p>0.01
GGT (Ü/l)	218.8± 191.8	265.6+ 247.8	178.4+ 145.8	-sız
PZ (sn)	14.8± 2.5	15.0± 2.3	16.3+4.7	-sız



Şekil 1. Çalışma grubunda UDKA tedavisiyle AST değişimi



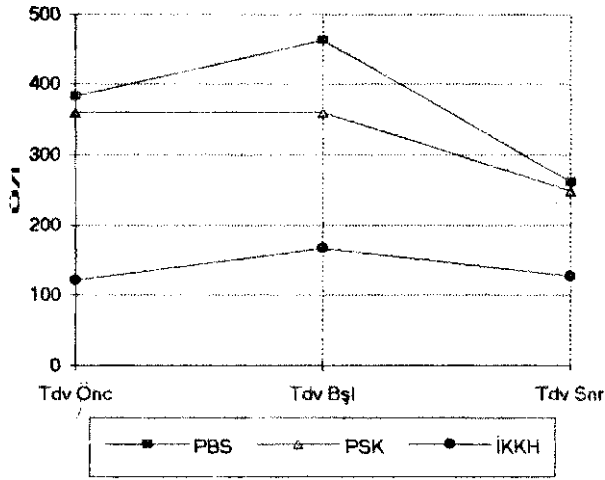
Şekil 2. Çalışma grubunda UDKA tedavisiyle ALT değişimi

Hastaların biokimya incelemeleri otoanalizörle gerçekleştirildi. Sonuçlar aritmetik ortalama+standart deviasyon olarak verildi. Karşılaştırmaların istatistik anlamlılığı için t testi kullanıldı.

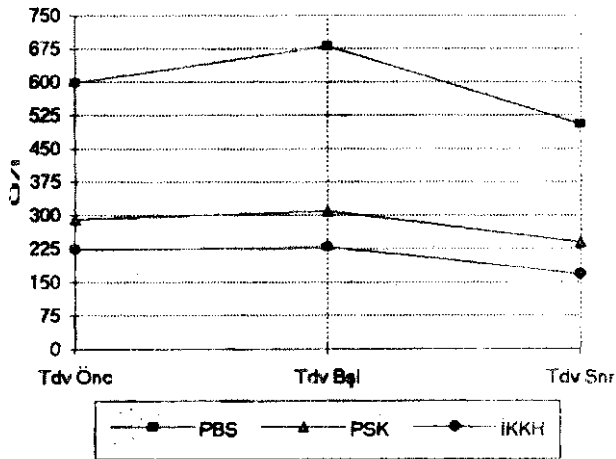
## BULGULAR

Kaşıntı yakınması PBS'lu grupta 7 hastadan üçünde geçti; üçünde azaldı; birinde değişmedi. PSK'li-lerden ise ikisinde geçti; birinde azaldı.

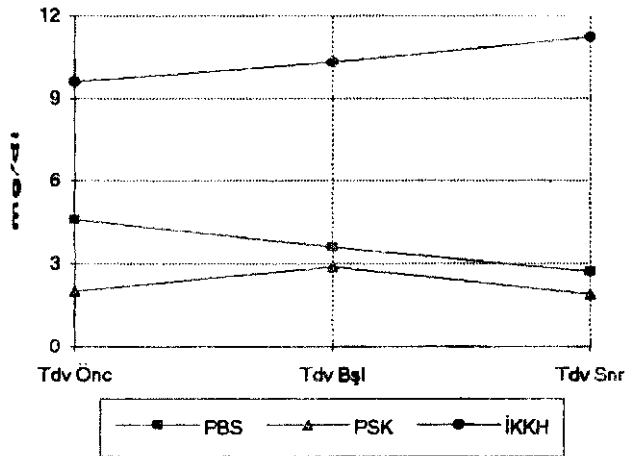
Tablo 2-5'in incelenmesinden de anlaşılacağı gibi, tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerler arasında anlamlı fark olmamasına karşılık, tedavi başındaki değerlere göre tedaviden bir ay sonra her üç grupta da transaminaz düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır (Şekil 1,2,3). Ayrıca PSK grubunda ALP ve total bilirubin düzeylerindeki azalma da istatistiksel anlamlıdır (Şekil 4,5). Buna karşılık İKHH grubunda PZ'da istatistiksel anlamlı olarak yükselme bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 3. Çalışma grubunda UDKA tedavisiyle GGT değişimi



Şekil 4. UDKA tedavisiyle ALP düzeyindeki değişimler



Şekil 5. UDKA tedavisiyle total bilirubin düzeyindeki değişimler

Kronik karaciğer hastalarında histopatolojik sınıflandırmaya göre yapılan karşılaştırmada sirozlu olgularda kronik hepatitli olgulara göre PZ'da istatistiksel anlamlı artış saptandı ( $0.05 > p > 0.01$ ). Ayrıca sirozlu grupta ALT, kronik hepatitli grupta ise AST azalması anlamlı düzeylerdeydi.

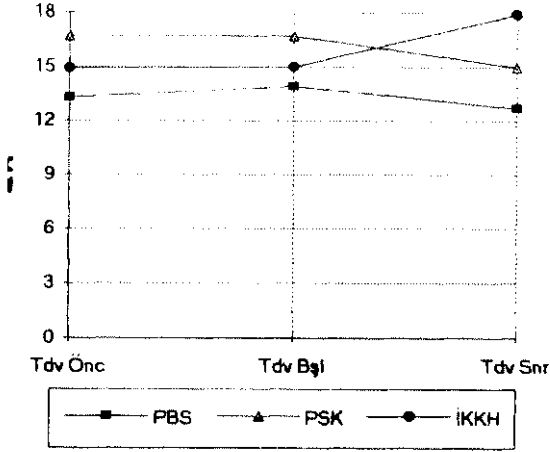
### TARTIŞMA

Doğal, endojen safra asidlerinin karaciğer prankim hastalığında kullanımı taş eritme çabaları sonucu gündeme gelmiştir: Bu amaçla daha önce kullanılmaya başlanan kenodeoksikolik asid (KDKA)'in olguların %30'unda doza bağlı geçici transaminaz yükselmesine yol açması (6,7); buna karşılık UDCA tedavisi sırasında bu tür bir yan etkinin gözlenmeyişi (8,9): hatta transaminazlarda düzelmenin saptanması doğal, endojen safra asidlerindeki farklılıkları tartışmaya açtı. Temel farklılığın hidroksil gruplarının yerleşimi ve hidroksilasyon derecelerine bağlı olarak suda eriyebilirlikle ilgili olduğu düşünülmektedir. Buna göre bir safra asidi ne kadar hidrofobsa karaciğer hasarlandırıcı -detarjan-etkisi de o kadar fazladır. Çalışmalar toksisite sıralamasının litokolik asid, deoksikolik asid, KDKA, kolik asid, UDKA şeklinde olduğunu ortaya koydu (10).

Kolestazla seyreden kronik karaciğer hastalıklarında -yarıdan çoğu hepatotoksik olan- endojen safra asidleri retansiyona uğramaktadır. Böylesi bir durumda dışardan verilecek UDKA gibi daha hidrofil safra asidleriyle safra asidi havuzundaki dengenin hidrofil yöne kaydırılması amaçlanmaktadır. Gerçekten de bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da kolestatik nitelikteki PBS ve PSK'te UDKA'le anlamlı transaminaz düzelmesi elde edildi.

Enflamatuar nitelikteki kronik karaciğer hastalarında ise kolestaz genellikle ciddi düzeyde olmasa da -serum safra asidinin normal olduğu vak'alarda bile (11)- karaciğer dokusunda safra asidi artmıştır (12). Özellikle de sirotiklerde kolik asid sentezi baskılanırken KDKA sentezi sürer (13), dolayısıyla da karaciğerdeki miktarı artar. Bu nedenle UDKA'in yalnız kolestatik karaciğer hastalıklarında değil; diğerlerinde de yararlı olacağı umulur. Gerçekten de B hepatiti (14), alkolik karaciğer hastalığı (15) ve C hepatitinde (16) yararı bildirilmiştir.

UDKA'in suda erirlikteki dengelyi hidrofil lehine çevirmesi dışında safra akımı artışı (kolerezis) ile de "yıkayıcı" etki etmesi beklenir. Ancak burada önemle üstünde durulması gereken şey, her bir safra asidi için farklı düzeylerde olsa da, endojen safra asidlerinin belli bir düzeye kadar hiperkolestaz yapmalarına karşılık belirli bir düzeyin üstünde kolestaza yol açmalarındır (17). Bunun tam tersine kolestaz, özellikle de ciddi boyutlardaysa "yıkayıcı" mekanizmayı etkisiz hale getirecektir. Bu savlar UDKA için geçerlidir. Bu da doz sorununu gündeme getirir. UDKA'in normal karaciğer



Şekil 6. UDKA tedavisiyle PZ'deki değişimler

fonksiyonlu hastalarda taşların eritilmesi için kullanılan dozlarının karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda, hele de retansiyona uğraması muhtemel kolestatlı hastalarda, üstelik uzun süreli verilmesi sakıncalı olacaktır. Bu yargıdan hareket eden Podda ve ark (18) kronik karaciğer hastalarında 250 mg/gün'lük dozun etkili olduğunu; dozun 500 mg/güne çıkarılmasıyla etkinin bir parça arttığını; ancak 750 mg/gün'lük dozla anlamlı bir farkın olmadığını ileri sürdüler.

Biz çalışmamız sırasında tüm hastalara aynı dozu kullandık. Tüm çalışma gruplarında benzer sonuçlar elde ettik. Ancak sirozlu olgularda PZ'nin artıp kronik hepatitlerde azalması bulgumuzun doz sorunuyla ilgili olup olmadığı akla gelmektedir. Her iki grupta da transaminaz iyileşmesine karşılık PZ yönünden ortaya çıkan çelişki, her iki grup için de sitoprotektif bir etkinin varlığını; ancak sirozlu grupta aşırı dozla ilgili olması muhtemel- parsiyel bir kolestatı düşündürmektedir. Sirozlu grupta istatistiksel anlamlı olmasa da bilirubinlerin tedaviyle artıp hepatitlerde azalması bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Gerçekten de özellikle PBS'lularda yapılan çalışmalar UDCA'ın bu hasta grubunda en çok anikterik dönemde yararlı olduğunu; son dönemde ise yarar getirmediği gibi zarar da verebileceğini ortaya koymuştur (19, 20).

UDKA'nın hidrofilliğinin getirdiği sitoprotektif etkisi ve belirli bir doza kadar hiperkoleretik etkisi yanında başka etki mekanizmaları da ileri sürülmüştür. Bunlardan biri, hepatotoksik primer safra asidlerinin ileal transportunun kompetitif olarak inhibe edildiğidir (21). Bir başka ilginç görüş, yukarıda sözünü ettiğimiz "yıkayıcı" etkiden toksik potansiyelli endojen safra asidleri yanında karaciğer enzimlerinin de nasibini almasıdır (22, 23). Ama UDKA ile enzim düzeyindeki azalmanın bu nedenle olmadığı safrayla atılmayan ve karaciğer hasarını gösteren mitokondrial bir enzim olan glutamat dehidrogenazın da tedaviyle düşüşü sayesinde gösterilmiştir

(24). Son zamanlarda da immünoşüpressiv etkisinden (25), lenfosit fonksiyonlarını düzelttiğinden (27) söz edilmektedir. Ne var ki, henüz düşünce birliği oluşmasada baskın bir görüş histolojik düzelmenin sağlanmadığı yolundadır (5, 16, 20, 28).

Şu ya da bu yolla karaciğer fonksiyonlarında elde edilen iyilik yanında UDKA'le elde edilen sonuçlardan biri de semptomlarda düzelmedir. Özellikle kolestaza bağlanabilecek kaşıntı, dispepsi, steatore gibi yakınmalarda yararına ilişkin çalışmalar yapılmaktadır. Çalışma grubumuzda PBS ve PSK'li 10 hastadan 5'inde kaşıntının geçip 4'ünde azalması, yalnız birinde değişmemesi bu hasta grubu için çok rahatsız edici bir semptomun giderilmesinde umut verici bir sonuçtur. Daha ilginç, kaşıntıdaki düzelmenin biokimyasal düzelmeden daha çarpıcı oluşudur. Bu durum, UDKA'nın koleretik özelliğinin sitoprotektif özelliğinin önünde gittiğini; koiezeste de safra tuzları lehine seçicilik olduğunu akla getirir.

Tartışmada önemli bir nokta da tedavi süresidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde iyileşme bir kaç haftada başlamaktaysa da iyileşme trendinin zamanla arttığı; kesin değerlendirme için 1-4 ay kadar bir sürenin geçmesi gerektiği ileri sürülmektedir (5, 16, 29). Bu bakımdan bizim bir aylık tedavi süresindeki sonuçlarımızın daha uzun zaman dilimleri için daha iyi olması beklenebilir.

Sonuç olarak, daha önce yapılan çalışmalara benzer biçimde, kronik karaciğer hastalarında UDKA'nın karaciğer fonksiyon testlerinde iyileştirici, özellikle kolestatla seyreden grupta semptomları azaltıcı etkisinin olduğunu saptadık. Bununla birlikte UDKA'nın esas nedene yönelik bir tedavi olmadığı ortadadır. Yine de, en azından bugün için kronik karaciğer hastalıklarının çoğunda tedavi etkinliğinin azlığı ve/veya yan etkilerin çokluğu da bir gerçektir. UDKA en azından yan etkisi göreceli olarak az, yeni bir tedavi seçeneğidir.

## KAYNAKLAR

1. Ichida F. Clinical experience with ursodeoxycholic acid (S-Urso) for chronic hepatitis, *Diagn Treat* 1961; 36:388.
2. Leuschner U, Leuschner M, Hübner K. Gallstone dissolution in patients with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80:1834.
3. David R, Kurtz W, Strohm WD, Leuschner U. Die Wirkung von Ursodesoxycholsäure bei chronischen Lebererkrankungen: eine Pilotstudie. *Z. Gastroenterology* 1985; 23:420.
4. Poupon R, Chretien Y, Poupon RE et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment of primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987; i:834-6.
5. Radesh R, Stiehl AA, Kommereil B. Effect of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis and sclerosing cholangitis. X<sup>th</sup> Bile Acid Meeting. Abstracts in Bile Acid Research. Freiburg / Br, West Germany, June 9-11, 1988.

6. Schoenfield LJ, Lachin JM, the Steering committee and the National Cooperative Gallstone study. Chenodiol (chenodeoxy-cholic acid) for dissolution of gallstones. The national Cooperative Gallstone Study. A controlled trial of efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1981; 95:257-82.
7. Ono T, Ohto M, Kawamura K et al. Chenodeoxycholic acid therapy for the dissolution of gallstones. Its efficacy and safety. *Jpn Gastroenterol* 1976; 73:1232-46.
8. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 1982; 27:737-61; 833-56.
9. Ward A, Borgden R, Heel RC et al. Ursodeoxycholic acid, a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 27:95-131.
10. Attili AF, Angelico M, Cantafora A et al. Bile acid-induced liver toxicity: relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile salts. *Med Hyptheses* 1986; 19:57-68.
11. Kurtz W, Guldutuna S, Leushner U. Elevated liver tissue bile acids in steatosis and chronic hepatitis. Presented at the Tenth International Bile Acid Meeting: "Trends in Bile Acid Research", 9-11, June 1988, Freiburg/Br, W. Germany.
12. Akashi Y, Miyazaki H, Yanagisawa J, Nakayama F. Bile acid metabolism in cirrhotic liver tissue: altered synthesis and impaired hepatic secretion. *Clin Chim Acta* 1987; 2:199-206.
13. Vlahcevic R, Juttijudata P, Bell C et al. Bile acid metabolism in patients with cirrhosis. II. Cholic and chenodeoxycholic acid metabolism. *Gastroenterology* 1972; 62:1174-81.
14. Italian Multicenter Group for Ursodeoxycholic acid therapy in Chronic Hepatitis. UDCA improves serum liver enzymes but not liver histology in chronic hepatitis. *J Hepatol (supp 2 to vol 11)* 1990:32.
15. Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Gastroenterology-Hepatology* 1991; 3 (9):653-6.
16. Ideo G, Bellati G, Bottelli R, Pedraglio E. Treatment of non-A, non-B/C chronic hepatitis with Ursodeoxycholic acid (UDCA): results from a prospective double-blind controlled trial. XI International Bile Acid Meeting: Bile Acid as Therapeutic Agents, October 11-13, 1990; Freiburg/Br Poster Abs 72.
17. Oelberg DG and Lester R. Cellular mechanisms in cholestasis. *Ann Rev Med* 1986; 37:297-317.
18. Podda M, Ghezzi C, Battezzatti PM et al. Effect of different doses of ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1989 suppl: 59-65.
19. Vogel W, Kathrein H, Judmaier G, Braunsteiner H. Deterioration of primary biliary cirrhosis during treatment with ursodeoxycholic acid. *Lancet* 1988; 1:1163.
20. Caestecker JS, Jazrawi RP, Petroni ML, Northfield TC. Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease *Gut* 1991; 32 (9): 1061-65.
21. Hofmann AF, Popper H. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1987; ii:398.
22. Bode JC, Zelder O, Neuberger HO. Effect of taurocholate, dehydrocholate and secretin on biliary output of alkaline phosphatase and GOT. *Helv Med Acta* 1973; 37:143-51.
23. Hatoff DDE, Hardison GM. Bile acid-dependent secretion of alkaline phosphatase in rat bile. *Hepatology* 1982; 3:433-9.
24. Leushner U, Fisher H, Kurtz W et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind trial. *Gastroenterology* 1989; 97:1268-74.
25. Crippin JS, Lindor KD, Kluge DL et al. Ursodeoxycholic acid inhibits lymphocyte blastogenesis in a cholestatic model. *Gastroenterology* 1990; 98:A578.
26. Calmus Y, Gene P, Rouger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1990; 11:12-5.
27. Unoura M, Ogino H, Mizuno Y et al. Effects of ursodeoxycholic acid on lymphocyte functions in primary biliary cirrhosis. IX International Bile Acid Meeting, Bile acids as Therapeutic Agents, October 11-13 1990, Freiburg/Br Poster Abst 77.
28. Osuga T, Tanaka N, Matsuzaki Y, Aikawa T. Effect of Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1989 (supp); 34 (12):49-51.
29. Bateson MC. Ursodeoxycholic acid (UDCA) 750 mg versus 1000 mg daily as first line treatment in primary biliary cirrhosis (PBC): IX International Bile Acid Meeting: Bile Acid as Therapeutic Agents, October 11-13, 1990; Freiburg/Br Poster Abs 64.