



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



PRİMER BİLİYER KOLANJİTTE OSTEOPOROZ SIKLIĞI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Marika NAKASHİDZE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali İbrahim HATEMİ

İSTANBUL - 2025

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER BİLİYER KOLANJİTTE OSTEOPOROZ SIKLIĞI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Marika NAKASHİDZE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali İbrahim HATEMİ

İSTANBUL - 2025

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, nezaketi ve deneyimiyle her zaman örnek aldığım çok değerli hocam Sn. Prof. Dr. Ali İbrahim Hatemi'ye,

Uzmanlık eğitimi süresince bizleri bilgi ve tecrübeleriyle yetiştiren, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ahmet Dobrucalı başta olmak üzere, tüm değerli hocalarıma,

Her zaman yanımda olan, sevgisini ve şefkatini her an derinden hissettiğim çok değerli aileme,

Asistanlık sürecimi keyifli hale getiren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çok sevdiğim yakın arkadaşım Dr. Esra Aktaş'a,

Çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan, uzman ve hemşire arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi, saygı ve minnettarlıkla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Marika NAKASHIDZE

İstanbul / 2025

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	i
TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
ETİK KURUL ONAYI	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	3
2.4. SEMPTOMLAR	4
2.4.1. Yorgunluk.....	4
2.4.2. Kaşıntı.....	5
2.4.3. Karın ağrısı	5
2.5. FİZİK MUAYENE.....	6
2.6. TANI.....	6
2.6.1. Laboratuvar özellikleri	6
2.6.2. Görüntüleme	7
2.6.3. Histopatoloji	8
2.7. PBK VE OİH ÖRTÜŞME SENDROMU (PBK-OİH ÖS)	9
2.8. EŞLİK EDEN DİĞER HASTALIKLAR VE KOMPLİKASYONLAR	10
2.8.1. Hiperlipidemi ve yağ emilim bozukluğu	10
2.8.2. Metabolik Kemik Hastalıkları	10

2.8.3. Hepatosellüler Karsinom (HSK)	12
2.8.4. Varisler	12
2.9. TEDAVİ.....	12
2.9.1. Medikal tedavi	12
2.9.1.1. Ursodeoksikolik asit (UDCA).....	12
2.9.1.2. Obetikolik asit (OKA).....	13
2.9.1.3. Fibratlar	14
2.9.1.4. Diğer ilaçlar.....	14
2.9.2. Karaciğer nakli	14
2.10. PROGNOZ.....	15
2.11. TAKİP VE İZLEM	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	17
4. BULGULAR.....	18
4.1. Klinik Bulgular	18
4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER, OTOİMMÜN VE VİRAL HEPATİT BELİRTEÇLERİ.....	19
4.3. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ BULGULAR	21
4.4. MEDİKAL TEDAVİ VE TEDAVİYE YANITI	21
4.5. KIRIK ANAMNEZİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU AZALMASINA YÖNELİK MEDİKAL TEDAVİ.....	24
4.6. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLGİLİ VERİLER.....	24
4.6.1. Son DXA incelemesi ile elde edilen veriler	24
4.6.2. Daha önce yapılan DXA incelemelerinde elde edilen veriler	42
4.7. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR.....	44
4.8. İLK VE SON DXA BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI	44
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ	53

7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZGEÇMİŞ	64
9. İNTİHAL TARAMA RAPORU	65



SİMGE VE KISALTMALAR

AASLD	: American Association for the Study of Liver Disease
AFP	: Alfa 1-fetoprotein
AGA	: American Gastroenterological Association
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMA	: Anti-mitokondriyal antikor
ANA	: Anti-nükleer antikor
Anti SMA/ASMA	: Anti düz kas antikor
Anti-LKM-1	: Anti karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 antikor
APRI	: Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi
AST	: Aspartat aminotransferaz
BMD	: Kemik mineral yoğunluğu
BMI	: Vücut kitle indeksi
BT	: Bilgisayar tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
DXA	: Kemik dansitometri
EASL	: European Association of the Study of the Liver
FDA	: Food and Drug Administration
FİB-4	: Fibrosis-4, karaciğer fibrozis skoru
FRAX	: Fracture Risk Assessment Tool
GGT	: Gama glutamil transferaz
GWAS	: Genome-Wide Association Studies

HLA	: İnsan lökosit antijeni
HSK	: Hepatoselüler karsinom
IFN-γ	: İnterferon gama
Ig A	: İmmunglobulin A
Ig G	: İmmunglobulin G
Ig M	: İmmunglobulin M
IL-12	: İnterlökin -12
IL-4	: İnterlökin -4
INR	: İnternational Normalized Ratio
MELD	: Model for End-stage Liver Disease
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NÜS	: Normalin üst sınırı
OİH	: Otoimmün hepatit
OKA	: Obetikolik asit
PBK	: Primer Biliyer Kolanjit
PBK-OİH ÖS	: PBK-OİH örtüşme sendromu
PDK-E2	: Piruvat dehidrogenaz kompleksinin E2 alt- ünitesi
RA	: Romatoid artrit
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SS	: Sjögren sendromu
TE	: Transient elastografi
TH1 hücreleri	: Tip 1 T yardımcı hücreleri
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktörü alfa
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
VCTE	: Vibration-Controlled Transient Elastography

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. PBK tanımlı hastalarda UDCA tedavisine biyokimyasal yanıtın değerlendirilmesi..	13
Tablo 2: Hastaların tanı ve cinsiyeti.....	18
Tablo 3: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının menopoz ve düşük BMI durumu	18
Tablo 4: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının yaş, menopoz yaşı, BMI, tanı yaşı ve takip süreleriyle ilgili veriler.....	19
Tablo 5: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının alkol ve sigara kullanma durumları	19
Tablo 6: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının sigara kullanım sıklığı	19
Tablo 7: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının tanı sırasında görülen biyokimyasal parametreleri	20
Tablo 8: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının otoantikör pozitifliği.....	20
Tablo 9: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının viral hepatit belirteçlerinin son durumu	20
Tablo 10: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının tanı sırasında biyopsi, klinik ve görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmesi	21
Tablo 11: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının steroid kullanım özellikleri.....	21
Tablo 12: PBK ve PBK-OİH hastalarının steroid kullanım dozu ve süresi	22
Tablo 13: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının UDCA, budesonid ve AZA kullanımı	22
Tablo 14: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının UDCA kullanım özellikleri	22
Tablo 15: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının remisyon durumu açısından değerlendirilmesi	23
Tablo 16: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son laboratuvar değerlendirmesine ait özellikler	23

Tablo 17: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında ve aile bireylerinde minimal travma ile kırık öyküsü.....	24
Tablo 18: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında D vitamini ve kalsiyum kullanımı	24
Tablo 19: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son DXA bulguları	24
Tablo 20: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA sonuçlarına göre osteoporoz ve osteopeni gelişme sıklığı.....	25
Tablo 21: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA ile eş zamanlı olarak incelenen biyokimyasal parametreler.....	25
Tablo 22: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA sırasında D vitamini düzeyi	25
Tablo 23: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA ile eş zamanlı olarak incelenen MELD-NA, APRI ve FİB-4 skorlarının dağılımı	26
Tablo 24: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA sonuçlarıyla hesaplanan FRAX skoru doğrultusunda kırık riski değerlendirilmesi	26
Tablo 25: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA ile yakın zamanda yapılan görüntüleme ve klinik bulgular.....	26
Tablo 26: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre tanı, cinsiyet, menopoz durumu ve düşük BMİ	27
Tablo 27: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre yaş, menopoz yaşı, BMİ, tanı yaşı ve takip süresi.....	28
Tablo 28: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre biyokimyasal parametreler	29
Tablo 29: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre otoantikör pozitifliği 30	
Tablo 30: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre viral hepatit belirteçleri	30
Tablo 31: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre alkol ve sigara kullanım durumları.....	31
Tablo 32: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre sigara kullanım miktarları.....	31

Tablo 33: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının tanı sırasında DXA sonuçlarına göre biyopsi, klinik ve görüntüleme bulguları.....	32
Tablo 34: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre steroid kullanımı.....	33
Tablo 35: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının hastalarının DXA sonuçlarına göre UDCA, Budesonid ve AZA kullanımı	34
Tablo 36: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre UDCA ve steroid tedavi doz ve süreleri	35
Tablo 37: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre remisyon açısından değerlendirilmesi.....	35
Tablo 38: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre viral hepatit son durumu	36
Tablo 39: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre son laboratuvar değerlendirmesi.....	37
Tablo 40: DXA sonuçlarına göre PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının ve aile bireylerinin minimal travma ile kırık öyküsü	38
Tablo 41: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre D vitamini ve kalsiyum kullanımı	38
Tablo 42: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son değerlendirmede DXA bulguları, bazı laboratuvar özellikleri, MELD-Na, FIB-4 ve FRAX skorları.....	40
Tablo 43: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son DXA sonuçlarına göre DXA bulguları, görüntüleme ve klinik bulgular	41
Tablo 44: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan DXA (n=31) sonuçlarına göre osteoporoz sıklığı.....	42
Tablo 45: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan DXA (n=31) sırasında D vitamini düzeyi.....	42
Tablo 46: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan DXA (n=31) ile eş zamanlı olarak incelenen MELD-Na, APRI ve FİB-4 skorlarının dağılımı	43
Tablo 47: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan (n=31) DXA sonuçlarıyla hesaplanan FRAX skoru doğrultusunda kırık riski değerlendirilmesi	43

Tablo 48: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan DXA (n=31) sırasında bakılan görüntüleme ve klinik bulgular	43
Tablo 49: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son DXA sonuçlarına göre ilk DXA bulguları, bazı laboratuvar özellikleri ve FRAX skorları	45
Tablo 50: PBK ve PBK-OİH hastalarının son DXA sonuçlarına göre ilk DXA sonuçları, D vitamini düzeyi, görüntüleme ve klinik bulguları	46
Tablo 51: PBK ve PBK-OİH hastaların son DXA ve daha önce çekilen DXA sonuçlarının karşılaştırılması	47



ÖZET

PRİMER BİLİYER KOLANJİTTE OSTEOPOROZ SIKLIĞI

Amaç: Çalışmamızda Primer Biliyer Kolanjit (PBK) ve Primer Biliyer Kolanjit-Otoimmün Hepatit Örtüşme Sendromu (PBK-OİH ÖS) tanısı almış hastalarda osteoporoz sıklığının belirlenmesi, bu gruptaki hastaların klinik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin, hastalığın şiddeti ve tedavi gerekliliğiyle osteoporoz arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, PBK ve PBK-OİH örtüşme sendromunda osteoporoz sıklığı ve gelişimini etkileyebilecek faktörlerin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniği'nde, 2000-2024 yılları arasında takipli PBK ve PBK-OİH ÖS tanılı 104 hasta retrospektif olarak incelendi. Son üç yıl içinde, DXA (kemik dansitometri) kullanılarak femur boynu ve lomber vertebra (L1-L4) BMD (kemik mineral yoğunluğu) ölçümleri yapılan 62 hasta (48 PBK, 14 PBK-OİH ÖS tanısı almış) çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamızda PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında (n=62) osteoporoz sıklığı %32,3 (n=20), osteopeni sıklığı ise %53,2 (n=33) olarak saptanmıştır. Osteoporoz grubunda, normal gruba göre ortanca yaş (60,5 yıl (57-65) daha yüksek bulunmuştur (p=0,035). Ayrıca, osteoporoz grubunda menopozdaki hastaların oranı %100 (n=17) olup, bu oran osteopeni grubunda %67,7 (n=21) ve normal kemik mineral yoğunluğu grubunda %66,7 (n=6) ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (p = 0,012). Ancak, çalışmamızda PBK'de osteoporozun düşük BMI (vücut kitle indeksi), steroid kullanımı, kırık öyküsü, sigara, alkol, ileri histolojik evre, karaciğer hastalığının şiddeti ve süresi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca, PBK ve PBK-OİH ÖS tanılı hastalarda kronik karaciğer hastalığının varlığı ve ursodeoksikolik asit (UDCA) yanıtı osteoporoz sıklığını artırmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında (n=62) osteoporoz sıklığı %32,3 (n=20) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda PBK’de osteoporozun cinsiyet, ileri yaş ve menopoza güçlü bir ilişkisi olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca, PBK ve PBK-OİH ÖS tanılı hastalarda kronik karaciğer hastalığının varlığı ve ursodeoksikolik asit (UDCA) yanıtı osteoporoz sıklığını artırmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Primer biliyer kolanjit, Osteoporoz



ABSTRACT

THE FREQUENCY OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

Objective: The aim of our study is to determine the frequency of osteoporosis in patients diagnosed with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Primary Biliary Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome (PBC-AIH OS), and to investigate the relationship between the clinical characteristics, laboratory data, disease severity, treatment requirements, and osteoporosis in these groups. Additionally, the study aims to explore factors that may affect the frequency and development of osteoporosis in PBC and PBC-AIH overlap syndrome.

Materials and Methods: A total of 104 patients diagnosed with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Primary Biliary Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome (PBC-AIH OS), who were followed up at the Gastroenterology Clinic of Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty between 2000 and 2024, were retrospectively reviewed. Of these, 62 patients (48 diagnosed with PBC and 14 diagnosed with PBC-AIH OS), who had undergone femoral neck and lumbar vertebrae (L1-L4) BMD (bone mineral density) measurements using DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) within the last three years, were included in the study.

Results: In our study, the frequency of osteoporosis in PBK and PBK-OIH OS patients (n=62) was found to be 32.3% (n=20), and the frequency of osteopenia was 53.2% (n=33). In the osteoporosis group, the median age (60.5 years, range 57-65) was significantly higher compared to the normal group (p=0.035). Additionally, in the osteoporosis group, the percentage of menopausal patients was 100% (n=17), and this percentage was significantly higher when compared to the osteopenia group (67.7%, n=21) and the normal bone mineral density group (66.7%, n=6) (p=0.012). However, in our study, no significant association was found between osteoporosis in PBK and low BMI (body mass index), steroid use, fracture history, smoking, alcohol

consumption, advanced histological stage, and the severity and duration of liver disease. Furthermore, in PBK and PBK-OIH OS diagnosed patients, the presence of chronic liver disease and the response to ursodeoxycholic acid (UDCA) did not increase the frequency of osteoporosis.

Conclusion: In our study, the frequency of osteoporosis in PBK and PBK-OIH OS patients (n=62) was found to be 32.3% (n=20). Our study confirmed that osteoporosis in PBK is strongly associated with gender, advanced age, and menopause. Additionally, the presence of chronic liver disease and the response to ursodeoxycholic acid (UDCA) in PBK and PBK-OIH OS diagnosed patients were not found to increase the frequency of osteoporosis

Keywords: Primary biliary cholangitis, Osteoporosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer biliyer kolanjit (PBK), çoğunlukla orta yaş kadınları etkileyen, kronik ve progresif bir otoimmün karaciğer hastalığıdır. Otoimmün hasar, PBK'de küçük ve orta büyüklükteki interlobüler safra yollarını etkileyerek kronik kolestatik granümatöz karaciğer hastalığına yol açar (1,2).

PBK'li hasta, otoimmün hepatitin (OİH) klinik, biyokimyasal, immünolojik veya histolojik özelliklerine de sahip ise, bu birlikteliğe 'örtüşme sendromu' adı verilir (3). Otoimmün hasar, OİH'de hepatositleri etkileyerek arayüz hepatiti oluşmasına neden olur (2).

PBK, kemik mineral yoğunluğunun azalmasıyla ortaya çıkan osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür (4). Osteoporoz, PBK'de görülen en sık metabolik kemik hastalığıdır (5). PBK'de osteoporoz patogenezi multifaktöryel olup, henüz tam olarak anlaşılmamıştır (6). PBK'li hastalarda osteoporoz gelişimi, postmenopozal osteoporoz olanlardan farklı olarak, öncelikle osteoblastik aktivitenin azalmasından kaynaklanır (5).

Osteoporoz, PBK'nın kırık ve mortalite riskini artıran karaciğer dışı bir komplikasyonudur. PBK ile ilişkili osteoporozun zamanında teşhis edilmesi ve önlenmesi, komplikasyonları azaltmak için önemlidir (1).

Bu çalışmada, Cerrahpaşa Gastroenteroloji Polikliniği'nde takipte olan, PBK ve PBK-OİH örtüşme sendromu tanısı almış hastalarda osteoporoz sıklığı, gelişiminde etkili olabilecek faktörler ve karaciğer hastalığı ile ilgili prognoz incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Primer biliyer kolanjit (PBK), küçük ve orta büyüklükteki intrahepatik safra kanallarının otoimmün hasarı ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Tedavi edilmezse siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açabilir (7).

PBK'nin insidansı ve prevalansı farklı bölgelerde ve zaman dilimlerinde geniş ölçüde değişiklik göstermektedir. Özellikle kırk yaş ve üzeri kadınlarda daha sık görülmektedir. Güncel çalışmalarda kadın/erkek oranının 10/1'den 4-6/1'e düştüğü gösterilmiştir (8,9). Güncel veriler, insidansın Kuzey Amerika'da (2.75/100,000) Avrupa'ya (1.8/100,000) göre daha yüksek, Asya-Pasifik bölgesinde ise (0.84/100,000) en düşük olduğunu göstermektedir. En yüksek prevalans Kuzey Amerika'da (21.81/100,000), ardından Avrupa'da (14.59/100,000) ve en düşük prevalans ise Asya-Pasifik bölgesinde (11.9/100,000) görülmektedir(10). Ancak, Japonya ve Çin'de daha yüksek prevalansı (19.1/100,000) göstermektedir (11,12).

2.2. TARİHÇE

PBK, ilk kez 1851 yılında Addison ve Gull tarafından, safra yollarında obstrüksiyon olmaksızın meydana gelen hasar ve iltihaplanma olarak tanımlanmıştır (13). 1876 yılında Hanot hastalığını 'kronik sarılıkla seyreden hipertrofik biliyer siroz' olarak tanımlamıştır.

1950'de Ahrens ve arkadaşları, hastalığın tanımını, klinik, patolojik ve laboratuvar özelliklerini genişletmişler. Çalışmalarında, hastaların safra kanallarındaki hasarın ve bunun sonucunda gelişen karaciğer sirozunun mekanizmalarını detaylandırmışlar. Özellikle, hastalığın genellikle kadınlarda görüldüğünü ve otoimmün bir süreçle ilişkilendirilebileceğini ifade etmişlerdir. Ahrens ve ekibi, hastalığın ilerleyici doğasını ve safra asitlerinin birikiminin karaciğer hasarına yol

açtığı vurgulamışlar. Bu çalışma, PBK'nın klinik tanısı ve tedavi yaklaşımlarında önemli bir referans olmuştur (14).

Dame Sheila Sherlock, 1959 yılında birçok hastasının tanı sırasında siroz bulguları olmadığı için 'primer biliyer siroz' terimine karşı çıkmıştır. Zamanla, hastalığın erken dönemde daha fazla tanı konması sonucu 'primer biliyer siroz' artık daha az sıklıkla kullanılmaktadır. Bu değişim, hastalığın daha iyi anlaşılması ve erken teşhis yöntemlerinin gelişmesi sayesinde mümkün olmuştur.

Ayrıca, hastalığın adı 'siroz' kelimesi içerdiği için hastalarda korku ve moral bozukluğuna yol açmakta olup, bu nedenle hastalık 'primer biliyer kolanjit' olarak yeniden adlandırılmıştır. EASL (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği), AASLD (Amerikan Karaciğer Derneği) ve AGA (Amerikan Gastroenteroloji Derneği) Yönetim Kurulları bu değişikliği sırasıyla 2014 ve 2015 yıllarında onaylamıştır. Bu değişiklik, hastalığın daha doğru bir şekilde tanımlanması ve tedavi yaklaşımlarının güncellenmesi açısından önemli bir adımdır (15).

2.3. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

PBK'nın etiyojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, genetik yatkınlık ile çevresel tetikleyicilerin arasındaki karmaşık etkileşimlerin, safra epitelyal hücrelerinin immün aracılı hasarına yol açtığı düşünülmektedir (7,16). Çevresel faktörler, sigara içimi, toksinlere maruziyet ve enfektif ajanlar gibi unsurlar, genetik yatkınlığı olan bireylerde immün toleransın bozulmasına neden olabilir. Mikropların çapraz antijenler olarak hareket edebileceği ve moleküler taklit oluşturarak intrahepatik safra kanallarına karşı otoimmün reaksiyonları başlatabileceği bildirilmiştir (17).

PBK'nın ana patolojik özelliği, safra kanallarının otoimmün mekanizmalarla hasar görmesidir. Başlangıçta, bağışıklık sistemi intrahepatik safra kanallarındaki hücreleri hedef alır ve bunlara karşı antikorlar üretir. Bu süreç antimitokondriyal antikorlar (AMA) ile ilişkilidir. AMA, hücre içindeki mitokondrilerin zarında yer alan pirüvat dehidrogenaz kompleksinin E2 (PDK-E2) bileşenine karşı oluşan antikorlardır ve PBK'li hastaların %90-95'inde görülür. PDK-E2 otoantijeni, İL-12 aracılığıyla Th1 hücrelerinin aktive olmasına yol açar. Th1 hücreleri, İFN- γ ve TNF- α gibi sitotoksik etkiler yaratan mediatörler salgılar. Ayrıca, İL-4 aracılığıyla B-lenfositlerden, biliyer

epitel hücrelerinin yaşlanmasını ve apoptozisini tetikleyen AMA'nın sentezlendiği düşünülmektedir (7,18,19).

PBK'nın gelişimine katkı sağlayan bir diğer faktör, 'bilyer bikarbonat semsiyesi' adı verilen koruyucu bariyerin bozulmasıdır. PBK'de bu bariyerin bozulması, hidrofobik safra asitlerinin bilyer epiteldeki AE2 kanalını inhibe etmesine yol açar. Bunun sonucunda glisin-konjuge safra tuzları kolanjiositlere geçerek, bilyer epitel hücrelerinin yaşlanmasına ve apoptozuna neden olur. Bilyer epiteldeki apoptoz sonucu serbest kalan PDK-E2'nin immün sistemi otoreaktif şekilde tetiklediği düşünülmektedir (18,20,21).

Ailevi ve genetik çalışmalar, PBK'nın genetik yatkınlığının önemini vurgulamaktadır. Son zamanlarda yapılan Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), insan lökosit antijeni (HLA) ve HLA dışı lokuslarda PBK yatkınlığına neden olan birçok geni tanımlamıştı (22). Çalışmalar, HLA-DRB111 ve HLA-DRB113'ün Avrupa kohortlarında PBK'ye karşı koruyucu etkisi olduğunu, HLA-DQB106:04 ve DQB103:01'in ise Japon kohortlarında hastalığa karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Çinli Hanlarda, HLA-DQB103:01 PBK direnci sağlarken, HLA-DRB108:03 ve HLA-DPB117:01 PBK yatkınlığına neden olmaktadır (16).

2.4. SEMPTOMLAR

PBK hastalarının %60'ı tanı anında asemptomatiktir (23). Hastaların yaklaşık üçte biri yıllar boyunca asemptomatik kalırken, bazıları zamanla yorgunluk ve kaşıntı gibi semptomlar geliştirmeye başlayabilir (24). Tedavi edilmeyen hastaların ve tedaviye zayıf yanıt verenlerin çoğu, kolestaz ve sirozla ilişkili komplikasyonlar geliştirebilir (25). Yorgunluk ve kaşıntı en sık görülen semptomlardır.

2.4.1. Yorgunluk

Yorgunluk, PBK'nın en yaygın semptomudur. Yorgunluğun alternatif nedenlerini (anemi, tiroid bozukluğu, uyku bozuklukları ve depresyon gibi) dışlamak ve uygun tedavi sağlamak gerekmektedir. Bugüne kadar, PBK'ye bağlı yorgunluk için etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Bir meta-analiz, UDCA, OKA, fluoksetin, kolşisin, metotreksat ve siklosporin'in yorgunluğu iyileştirmediğini göstermiştir. Prospektif bir çalışma, karaciğer naklinin PBK hastalarının yorgunluk skorunda iyileşme ile ilişkili olduğunu bulmuştur (26).

2.4.2. Kaşıntı

Kaşıntı, PBK'li hastaların yaklaşık %70'inde görülür ve PBK tanısını alan hastaların yaklaşık %75'inde tanıdan önce ortaya çıkar. Kaşıntının, PBK'li hastalarda uyku gibi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (27). Bu tedavi için ana hedefler, cilt bariyerini güçlendirmek, kaşıntıyı azaltmak ve genel cilt sağlığını iyileştirmektir (28). Kolestiramin, rifampisin ve opioid reseptör blokerleri kaşıntıyı hafifletmek için temel ilaçlardır.

Kolestiramin, bir safra asidi şelatörü olarak kaşıntı için birinci basamak tedavi seçeneğidir. Önerilen doz, günde 4-16 gram arasında değişmektedir (29). Kolestiramin, diğer ilaçların emilimini olumsuz etkilememek için 4 ile 6 saat aralıklarla alınmalıdır. Ancak, genellikle iyi tolere edilmez ve bulantı, karın şişkinliği ve kabızlık gibi yan etkiler sıkça görülebilir.

Kolestiraminin etkisiz veya tolere edilemediği durumlarda, rifampisin ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılır. Bir meta-analiz, rifampisinin kolestaz kaynaklı kaşıntıyı etkili bir şekilde hafiflettiğini göstermiştir (30). Rifampisin önerilen doz günde iki kez 150-300 mg'dır. Ancak, ciddi karaciğer hasarı, hemolitik anemi, böbrek hasarı ve diğer ilaçlarla etkileşim riski taşıdığı için düşük bir dozla (100-300 mg/gün) başlanması ve yan etkilerin dikkatle izlenmesi önemlidir.

Opioid antagonistları, kaşıntı için etkili olsa da, yoksunluk benzeri yan etkiler bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. İki randomize kontrollü çalışma ve takip çalışmaları, intravenöz veya oral naloksonun tedaviye dirençli kaşıntıların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (31). Nalokson tedavisinde, düşük bir dozla başlanmalı ve yan etkileri azaltmak için uygun bir doza titrasyon yapılmalıdır.

2.4.3. Karın ağrısı

PBK'li hastaların yaklaşık %17'sinde, sağ üst kadranda ağrısı görülmektedir. Bu ağrı genellikle spesifik ve ilerleyici bir yapıda değildir; hastalık evresi veya hepatomegali ile iyi bir korelasyon göstermemektedir ve sıklıkla kendiliğinden kaybolmaktadır. Ağrının etiyolojisi bilinmemektedir (32).

2.5. FİZİK MUAYENE

Erken evre hastalıklarında fizik muayene genellikle normaldir; ancak hepatomegali, ksantelazma ve ksantoma görülebilir. Sarılık, ileri evre karaciğer hastalığında geç bir bulgudur. Melanin birikimi nedeniyle hiperpigmentasyon daha nadirdir, ancak ilerleyen evrelerde ortaya çıkabilir. Portal hipertansiyon durumunda örümcek anjiyomları, ödem, asit veya splenomegali bulunabilir. Sınırlı skleroderma varsa, muayenede sklerodaktili veya telanjiektaziler gözlemlenebilir (33).

2.6. TANI

PBK tanısı, ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu yoksa ve karaciğeri etkileyen başka bir hastalık yoksa, aşağıdakilerden en az ikisi mevcutsa tanı konulabilir (25,33–35):

- 24 haftadan uzun süren, normal üst sınırın 1,5 katı veya daha fazla yükselmiş ALP seviyesi
- 1:40 veya daha yüksek titredeki AMA, eğer AMA negatifse, diğer PBK'ye özgü otoantikolar (sp100 veya gp210) mevcutsa
- PBK'ye dair histolojik kanıt (süpuratif olmayan yıkıcı kolanjit ve interlobüler safra kanallarının kaybı)

Ayırıcı tanı, kolestatik ilaç reaksiyonları, safra yolu obstrüksiyonu, sarkoidoz, otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit gibi durumları kapsar (33).

2.6.1. Laboratuvar özellikleri

Serum ALP ve GGT genellikle yükselir ve AMA ile birlikte kolestatik enzim yüksekliğini açıklayacak başka bir patoloji mevcut değilse PBK tanısını koymakta kullanılır. PBK'de hafif yükselmiş serum aminotransferaz (ALT ve AST) seviyeleri genellikle görülür, ancak tanı koymada belirleyici değildir (18). Genellikle PBK'nın erken evresinde, total bilirubin, protrombin zamanı ve serum albümini normal seviyelerde görülür. Ancak anormal değerler, ileri hastalık için endişe yaratmalıdır (36). Serum bilirubin, sağkalım üzerinde güçlü ve bağımsız bir belirteçtir ve tüm mevcut prognostik modeller üzerinde yüksek bir etki gösterir (37).

PBK hastaları genellikle kronik kolestatik biyokimyasal bir profil ile görülürler: ALP seviyeleri normal üst sınırın 2 katı veya daha fazlasına yükselmektedir

ve bu artış genellikle 6 ay veya daha uzun bir süre devam eder. Benzer şekilde, GGT seviyeleri de normal üst sınırın 5 katı veya daha fazlasına yükselmektedir (38).

AMA, püruvat dehidrogenaz kompleksinin E2 alt birimine yönelmiş, karakteristik ve yüksek derecede hastalığa özgü bir otoantikordur. Bu antikor, etkilenen PBK hastalarının yaklaşık %90–95'inde ve normal kontrol grubunun <%1'inde bulunur (36). PBK'li hastaların yaklaşık %5–10'u AMA negatiftir veya düşük titrede (<1:80) pozitifdir (39).

PBK hastalarında, serum IgM seviyeleri genellikle yükselir, ancak bu bulgu yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip değildir. Toplam gama globulin seviyeleri genellikle normal kalır, fakat siroz geliştiğinde bu seviyelerde düşüş gözlemlenir (36). PBK hastalarında, serum IgM seviyelerindeki artış, Toll benzeri reseptörlerin bağımlı sinyalizasyonu nedeniyle anormal kronik B hücresi aktivasyonuna bağlanmaktadır. Ancak, bu bulgunun özgüllüğü sınırlıdır ve IgM seviyeleri genellikle tanı kriteri olarak kullanılmaz (40).

PBK'li hastaların üçte birinde serumda spesifik olmayan antinükleer antikorlar (ANA) ve/veya düz kas antikorları (anti SMA) bulunur (41); ancak tanı değeri sınırlıdır. Buna karşın, nükleer cisim veya zarf proteinlerine yönelik spesifik ANA'lar, örneğin anti-Sp100, dolaylı immünofloresan boyamada çoklu (6–12) nükleer nokta şeklinde, anti-gp210 ise perinükleer halkalar şeklinde görünmektedir. Bu antikorlar, PBK için %95'in üzerinde bir özgüllük göstermekte, ancak duyarlılıkları ise düşüktür. Bu spesifik ANA'lar, AMA titresi olmayan durumlarda PBK tanısında biyomarker olarak kullanılabilir (42).

2.6.2. Görüntüleme

Ultrason veya kesitsel görüntülemede, erken evre PBK için belirgin bulgular yoktur. Bazen porta hepatis veya gastroduodenal ligamentte lenfadenopati görülebilir, ancak bu bulgular hastalığın tanısı için özgü değildir. Erken dönem PBK'nin değerlendirilmesinde, daha belirgin bulguların ortaya çıkması genellikle ilerleyen evrelerde gerçekleşir (43,44).

Ultrason görüntüleme özellikleri, PBK hastalarının histolojik evrelerine göre değişiklik göstermektedir. LHL (sol hepatik lob çapı), PVW (portal ven duvarı) kalınlığı ve PHB (perihiler bölge) genişliği histolojik evre ile önemli ölçüde ilişkilidir. Yüksek ile düşük frekanslı ultrason görüntülemesinin kombinasyonu, PBK'nin

ilerleme derecesi hakkında önemli ipuçları sunabilir ve klinik referans değerleri sağlayabilir. Ultrason görüntü bulgularının tümünün bileşik göstergeler olarak kullanılması, ilerleyici ve ileri evre PBK'yi daha iyi tahmin etme yeteneği sunmakta ve önemli klinik referans değerleri sağlamaktadır (45).

Görüntüleme teknolojilerinin gelişimi, PBK gelişimi ve ilerlemesindeki bazı ana patolojik değişikliklerin BT ve MRG ile görüntülenmesini mümkün kılmıştır. MRI'nin intrahepatik veya ekstrahepatik kolanjit değerlendirmesindeki ana rolü, diğer altta yatan nedenleri dışlamaktır. Yaygın bulgular arasında lenfadenopati ve safra kanalı duvarlarıyla paralel olarak görülen, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesine sahip lineer periportal sinyal çizgileri bulunmaktadır. Bu özellikler, kolanjit ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde değerli bilgiler sunabilir (43,44). Bununla birlikte, PBK'nin BT ve MRG bulguları özgül değildir; çünkü birçok kolestatik karaciğer hastalığı benzer özellikler gösterebilmektedir. Bu nedenle, PBK'nin klinik tanısı henüz görüntüleme, klinik değerlendirme ve laboratuvar bulgularının bir kombinasyonunu gerektirmektedir (45).

Transient elastografi (TE), PBK tanısı ve hastalığın evrelemesi için önerilmektedir. Ancak her yerde yaygın olarak mevcut değildir ve yükselmiş bilirubin seviyeleri ile abdominal duvar kalınlığı gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu sınırlamalar, TE'nin doğruluğunu ve güvenilirliğini etkileyebilir; bu nedenle sonuçların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir (46). EASL klinik uygulama kılavuzları, titreşim kontrollü geçici elastografinin (VCTE) PBK hastalarında siroz veya şiddetli karaciğer fibrozisini tespit etmek için en iyi alternatiflerden biri olduğunu önermektedir. VCTE, karaciğer sertliğini ölçerek fibrozis derecesini değerlendirmede güvenilir bir yöntem sunar ve hastaların izlenmesi için değerli bilgiler sağlar (18).

2.6.3. Histopatoloji

AMA pozitif PBK'de karaciğer biyopsisi gereksinimi tartışmalıdır. Bu durumlarda tanı için biyopsi gerekmez, ancak hastalığın evrelemesi için klinik olarak faydalı olabilir, özellikle klinik çalışmalarda. AMA'nın tespit edilmediği durumlarda karaciğer biyopsisi gereklidir ve bu nedenle AMA negatif PBK'yi primer sklerozan kolanjit, sarkoidoz veya ilaç kaynaklı kolestaz gibi diğer durumlardan ayırt etmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (35). Daha önce belirtildiği gibi, hastaların

%10'a kadar olan kısmı bu kategoriye girebilir (38). PBK-OİH örtüşme sendromu düşünülen hastalarda genellikle karaciğer biyopsisi yapmak gereklidir çünkü bu varyanta sahip hastalar immünsüpresif tedaviden faydalanabilir. Non-alkol steatohepatit gibi eşlik eden hastalıkları dışlamak için de karaciğer biyopsisi önerilir (38).

PBK'da Ludwig ve Scheuer evreleme sistemlerine göre histopatolojik bulgular 4 evreye ayrılır (47–49). Evre 1, kronik nonsüpüratif destrüktif kolanjit olarak adlandırılır. Florid kanal lezyonu (portal alanda oluşan nonkazeifiye granülom ve lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu) olsun veya olmasın, portal alanlarda lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinden zengin infiltrasyonla karakterize nekrotizan inflamasyon görülür. Bu infiltrasyon, orta ve küçük safra kanallarında hasara yol açar. Evre 2'de ise inflamatuvar hücre infiltrasyonu azalır; ancak safra kanallarının sayısında azalma (duktopeni) ve daha küçük safra kanallarında proliferasyon görülür. Evre 3'te interlobüler duktuslar ve periportal fibrozis görülür. Evre 4'te ise siroz gelişmiştir (47–49).

2.7. PBK VE OİH ÖRTÜŞME SENDROMU (PBK-OİH ÖS)

PBK'li hasta, otoimmün hepatitin (OİH) klinik, biyokimyasal, immünolojik veya histolojik özelliklerine de sahip ise, bu birlikteliğe 'örtüşme sendromu' adı verilir (50).

PBK-OİH ÖS tanısında Paris kriterleri kullanılmaktadır (51). PBK-OİH ÖS tanısı koyabilmek için her iki hastalık için de aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (51–53).

PBK için kriterler şunlardır:

1. ALP> normalin 2 katı veya GGT> normalin 5 katı
2. AMA> 1:40 titre (AMA pozitifliği)
3. Karaciğer biyopsisinde aşikar safra kanalı hasarı

OİH için kriterler ise şunlardır:

1. ALT> normalin 5 katı
2. IgG> normalin 2 katı veya ASMA pozitifliği
3. Karaciğer biyopsisinde orta veya şiddetli arayüz hepatiti

2.8. EŞLİK EDEN DİĞER HASTALIKLAR VE KOMPLİKASYONLAR

PBK hastalarında, sıklıkla Sjögren sendromu (SS), sistemik skleroz (SSc), romatoid artrit (RA) ve otoimmün tiroid hastalığı gibi ekstrahepatik otoimmün hastalıklar görülmektedir. 985 PBK'li hasta ile yapılan çalışmada Sjögren sendromu (n = 140, %14,2) en yaygın eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalık olup, bunu romatoid artrit (RA) (n = 56, %5,7) ve Hashimoto tiroiditi (n = 45, %4,6) takip etmiştir (54).

Gershwin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre, PBK hastalarında SLE prevalansı, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti (PBC: 27/1032, %2,61; kontrol grubu: 5/1041, %0,48) (55). 440 PBK vakasından oluşan bir grupta, Çölyak hastalığı (ÇH), gastrointestinal sistemi etkileyen en yaygın otoimmün hastalık olarak belirlenmiştir (%1,7) (56).

2.8.1. Hiperlipidemi ve yağ emilim bozukluğu

PBK'de safra asitlerinin bağırsaklara yetersiz salınımı, diyetle alınan kolesterolün çözünürlüğünü ve miçel oluşumunu bozar; bu durum bağırsaklardan kolesterol ve yağda çözünen vitaminlerin emilimini azaltır. Sonuç olarak, karaciğerde endojen kolesterol sentezi artar ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) salınımı gerçekleşir. Bu da steatore, protein-enerji ve vitamin-mineral malnütrisyonunun gelişmesine yol açar. PBK hastalarındaki eşlik eden hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların sıklığında bir artışa yol açmaz, çünkü kolestatik durumlarda fazla kolesterol, sistemik dolaşıma geçen safra asitlerinin deterjan etkisini nötralize etmeye yönelik bir kompensasyonel reaksiyon olarak ortaya çıkar (57–59).

2.8.2. Metabolik Kemik Hastalıkları

Osteoporoz primer biliyer kolanjit gibi kolestatik karaciğer hastalığında en sık görülen kemik hastalığıdır. PBK hastalarında osteoporoz (%14–52) ve osteopeni (%30–50) oranları ile kırık riski artmıştır. PBK hastalarındaki osteoporoz için başlıca risk faktörleri şiddetli kolestaz ve ileri histolojik evrelerdir; ancak daha az ilerlemiş hastalar da etkilenebilir. Özellikle postmenopozal kadınlar yüksek risk altındadır (60–64).

PBK'te gözlemlenen kemik mineral yoğunluğundaki azalma, çoklu faktörlere bağlıdır; ancak öncelikle postmenopozal osteoporozda görülen artmış kemik

rezorpsiyonuna kıyasla, azalmış kemik oluşumundan kaynaklanmaktadır (5). DXA' da T-skoru 1.5'in altında olan PBK'li hastalarda omurga kırığı riski artmıştır. Osteoporoz, kırık riskini artırmasının yanı sıra morbidite ve mortaliteyi de artırır (65). Osteoporozun zamanında teşhisi, önlenmesi ve yönetimi, yaşam kalitesini iyileştirmek için çok önemlidir (66). PBK'de osteoporozun tanı ve takibi için optimal zamanlama tam olarak belirlenmemiştir. Ancak, uzman görüş birliği, PBK tanısı konan tüm hastalarda DXA ile tarama yapılmasını önermektedir (67).

Farklı yazarlar ve kılavuzlar, PBK'li hastalarda kalsiyum ve vitamin D kullanımına ilişkin farklı önerilerde bulunmuştur. En güncel EASL kılavuzları, normal beslenmesi ve kalsiyum malabsorpsiyonuna dair belirtileri olmayan hastaların kalsiyum takviyesine ihtiyaç duymadığını, vitamin D'nin ise serum seviyelerine göre takviye edilebileceğini belirtmektedir (42). Buna karşılık, güncel AASLD kılavuzları, PBK'li tüm hastalara günlük olarak 1000 ila 1500 mg kalsiyum ve 1000 UI vitamin D'nin diyetle ve gerektiğinde takviye olarak verilmesini önermektedir (33).

Farmakolojik tedavi, BMD skoru ve klinik risk faktörlerine göre en yüksek kırık riski taşıyan hastalar için önerilmektedir. T skoru ≥ -2.5 olan hastalar tedavi edilmelidir; ancak T skoru -1.0 ile -2.5 arasında olan hastaların tedavisi daha tartışmalıdır. İlaç seçimleri, postmenopozal osteoporozda kullanılanlarla aynıdır ve PBK'deki kullanımlarıyla ilgili veriler mevcuttur. Bisfosfonatlar, osteoporoz için endikedir, ancak eğer özofagus varisleri mevcutsa, diğer ilaç sınıfları kullanılmalıdır. Alendronat tedavisi gören hastalarda, plaseboya kıyasla lomber omurga ve proksimal femur BMD'sinde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiş, her iki grupta da benzer güvenlik profilleri gösterilmiştir.

İlk DXA sonucunda normal BMD'ye sahip hastalar, her 2-3 yılda bir izlenebilir. Ancak, anormal BMD'si veya osteoporoz için ek risk faktörleri olan hastalar daha yakın takibe alınmalıdır. Bu ek risk faktörleri arasında şiddetli kolestaz, kortikosteroid kullanımı, düşük BMI, postmenopozal kadınlar, erken menopoz, sigara içme ve alkol kötüye kullanımı yer alır ancak bunlarla sınırlı değildir (5). Tedavi gören hastalarda, DXA her 1-2 yılda bir tekrar yapılmalıdır (68).

PBK'e bağlı osteoporozun patofizyolojisi hakkında büyük bilgi eksiklikleri, yeni, etkili ve faydalı tedavilerin gelişimini sınırlamaktadır. Artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı postmenopozal osteoporoz tedavilerine kıyasla, PBK için

gelecekteki tedaviler kemik oluşumunu iyileştirmeye yönelik olmalıdır. Ayrıca, karaciğer osteodistrofisinin patogenezi henüz netleşmemiş olmakla birlikte, genel olarak kronik kolestazın kendisinin PBK'li hastalarda kemik kaybına yol açabileceği düşünülmektedir (65).

2.8.3. Hepatosellüler Karsinom (HSK)

Siroz, HSK'nin gelişmesi için en büyük risk faktörlerinden biridir. PBK'li hastalar, özellikle hastalıkları ilerledikçe, HSK gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Tanısı konmuş PBK'li hastalarda HSK insidansının 100 kişi-yıl başına 0,36 olduğu tahmin edilmektedir. Karaciğer biyopsisinde yüksek histolojik evre, PBK'li hastalarda HSK için artmış risk anlamına gelir (69). Erkek cinsiyeti, PBK'de HSK gelişimi için doğrulanmış bir risk faktörüdür.UDCA'ya yanıt vermeyen ve ileri evre hastalığı olmayan erkekler, UDCA'ya yanıt veren sirozlu kadınlara kıyasla HSK geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır (70). EASL yönergelerine göre, sirozlu hastalar için şu anda 6 aylık aralıklarla alfa-fetoprotein içeren veya içermeyen kesitsel görüntüleme ile düzenli HSK taraması önerilmektedir (18,42).

2.8.4. Varisler

PBK'li hastalarda, biliyer sirozu sonucu portal hipertansiyon gelişebilir, ve bu kötü prognozla ilişkilidir (71). Tarama, profilaksi ve tedavi yaklaşımları, diğer kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi uygulanmalıdır. EASL, varislerin taraması ve yönetimi için Baveno-VI yönergelerinin PBK'li hastalar için de aynı şekilde geçerli olduğunu önermektedir (72). AASLD de benzer şekilde, sirozu olan, Mayo risk skoru >4,1 veya transient elastografi sonucu ≥ 17 kPa olan hastalara her 1-3 yılda bir kez üst GİS endoskopisi yapılması önermektedir (33).

2.9. TEDAVİ

2.9.1. Medikal tedavi

2.9.1.1. Ursodeoksikolik asit (UDCA)

UDCA (ursodeoksikolik asit), PBK için birinci basamak tedavidir. İlaç 13-15 mg/kg/gün dozunda genellikle ikiye bölünerek verilir. İlaç, karaciğer enzimleri anormal olan PBK'nin tüm evrelerindeki hastalar için kullanılmaktadır. Ancak, hastalığın erken evresinde UDCA'ya yanıt daha iyidir, fakat ileri evre hastalarda da

hastalığın ilerlemesi ve karaciğer nakli gereksinimi yavaşlatılabilir. Karaciğer testlerinde iyileşme genellikle birkaç hafta içinde gözlemlenir ve iyileşmenin %90'ı 6 ila 9 ay içinde gerçekleşir. Hastaların yaklaşık %20'sinde, 2 yıl sonra karaciğer testleri normalleşir (73). UDCA kullanımı ile inflamasyonda, safra kanalı hasarında, karaciğer histoloji skorunda, varis gelişme riskinde, ölüm ve karaciğer nakli olasılığında anlamlı iyileşmeler sağlanabilmektedir. Ancak, UDCA tedavisi yorgunluk, kaşıntı, ilişkili kemik hastalıkları veya otoimmün özelliklerde bir iyileşme sağlamamaktadır (74,75). Kolestiramin ve diğer safra asidi bağlayıcıları veya antasitlerle birlikte alındığında UDCA emilimi engellenebilir. Bu yüzden aynı anda kullanılacaksa, UDCA tedavisinden 60 dakika önce veya 4 saat sonra verilmesi önerilir (76). Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. UDCA tedavisinde yan etki minimaldir, devam etmeyen kilo alımı, seyrek olarak da gevşek dışkı ve saçta incelmeye görülebilir (77). Biyokimyasal yanıt, UDCA ile tedavinin 1 yıl sonunda, Tablo 1'de gösterilen yaygın kriterlerden biri kullanılarak değerlendirilmelidir.

Tablo 1. PBK tanılı hastalarda UDCA tedavisine biyokimyasal yanıtın değerlendirilmesi

Tanım	Süre (ay)	Remisyon kriterleri
Rochester (78)	6	ALP seviyesi $\leq 2 \times$ NÜS veya Mayo skoru ≤ 4.5
Barselona (79)	12	ALP düzeylerinde $\geq 40\%$ ve ALP seviyesi $\leq 1 \times$ NÜS
Paris-I tanımı (80)	12	ALP seviyesi $\leq 3 \times$ NÜS veya AST seviyesi $\leq 2 \times$ NÜS veya bilirubin düzeyi < 1 mg/dl
Rotterdam (81)	12	Bilirubin düzeyi $\leq 1 \times$ NÜS ve/veya albümin seviyesi $> 1 \times$ NÜS
Toronto (82)	24	ALP seviyesi $< 1.67 \times$ NÜS
Paris-II (83)	12	ALP seviyesi $\leq 1.5 \times$ NÜS veya AST seviyesi $\leq 1.5 \times$ NÜS veya bilirubin düzeyi < 1 mg/dl
Ehime (84)	6	GGT düzeylerinde $\geq 70\%$ ve GGT $\leq 1 \times$ NÜS

ALP: Alkalin fosfataz; NÜS: Normalin üst sınırı, AST: Aspartat aminotransferaz; GGT: Gamma glutamil transferaz

2.9.1.2. Obetikolik asit (OKA)

Obetikolik asit (OKA), endojen ligand olan kenodeoksikolik asitten 100 kat daha güçlü olan bir farnesoid X reseptörü (FXR) agonistidir. Bu ilaç Türkiye'de mevcut değildir. UDCA tedavisini tolere edemeyen veya en az 1 yıl UDCA kullanıp yeterli yanıt alamayan hastalarda UDCA ile kombine veya monoterapi olarak kullanılabilir (85,86). EASL, OKA'nın başlangıç dozu 5 mg/gün olup, 6 ay sonra tolere edilebilirliğe göre 10 mg/gün kullanımını önermektedir (18). Mayıs 2021'de

FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi), dekompanse karaciğer hastalığı (Child-Pugh sınıf B veya C) olanlarda OKA kullanımının kontrendike olduğunu açıkladı. Ayrıca, ilerlememiş olsa bile sirozu olan her hastanın OKA tedavisi sırasında dikkatli bir şekilde izlenmesini önerdi (87).

2.9.1.3. Fibratlar

Fibratlar (Bezafibrat, fenofibrat), UDCA tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda kombine tedavi olarak düşünülebilir. Tam remisyon elde edilmesinde artış, hepatik dekompanasyon, nakle gidiş ve mortalite riskinde azalma ve prognozda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (88,89). Ancak fibratlar, dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda önerilmemektedir (87).

2.9.1.4. Diğer ilaçlar

Budesonid, karaciğerde yüksek ilk geçiş metabolizmasına sahip bir glukokortikoid olup, prednizolona göre daha az sistemik yan etkiye neden olur (90). Bununla birlikte, budesonidin farmakokinetiği karaciğer hastalığı ilerledikçe artar ve sirozu ve portal hipertansiyonu olan hastalarda zararlı sonuçlara yol açabilir (91). UDCA ile budesonid tedavi kombinasyonu faydalı olabilir, ancak bu konu tartışmalıdır. Budesonid ek tedavisi, UDCA'ya yetersiz yanıt veren hastalarda karaciğer histolojisinde iyileşme ile ilişkilendirilmemiştir; ancak hastalık aktivitesine dair biyokimyasal göstergelerdeki iyileşmeler, ikinci analizlerde gösterilmiştir (92). Bunun dışında, metotreksat, kolşisin, penisilamin, siklosporin, prednizon, mikofenolat mofetil tedavileri denenmiş, ancak tek başına UDCA tedavisine üstünlükleri gösterilememiştir (93–99).

2.9.2. Karaciğer nakli

PBK'li hastalar için karaciğer nakli endikasyonları, diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla benzerlik gösterir. Hastalar, dekompanse siroz, en az 15 olan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru, toplam bilirubin düzeyinin 6 mg/dL'den yüksek olması veya Mayo risk skorunun 7.8'den fazla olması durumunda, karaciğer nakli değerlendirmesi için yönlendirilmelidir (83,100). Şiddetli, tedaviye dirençli kaşıntı, karaciğer nakli için olağanüstü bir endikasyondur. Etkili tedavi seçenekleri, PBK'li hastalar için yapılan karaciğer nakli sayısında azalmaya yol açmıştır (101).

2.10. PROGNOZ

FİB-4 skoru

FİB-4 skoru, PBK gibi çeşitli karaciğer hastalıklarında, karaciğer fibrozis şiddetini değerlendirmek için yaş ve kan parametrelerinin (AST, ALT, trombosit sayısı) yer aldığı invaziv olmayan bir değerlendirme yöntemidir (102).

APRİ

Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi (APRİ), karaciğer fibrozisi durumunu değerlendirmek için non-invaziv bir biyomarkerdir. APRİ <0.5 olduğunda karaciğer fibrozisi olmadığı, 0,5-1,5 arasında bir değer olması karaciğer fibrozisini, >1,5 değerinin bulunması ise karaciğer fibrozisinin ilerlemesi veya siroz olduğunu göstermektedir (103,104).

2.11. TAKİP VE İZLEM

AASLD tarafından önerilen PBK hastaları için takip protokolü (33):

- Her 3-6 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması
- Yılda bir kez TSH'ye (tiroit uyarıcı hormon) bakılması
- 2 yılda bir kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi
- Eğer bilirubin seviyesi >2.0 ise, yılda bir kez vitamin A, D, E düzeylerine bakılması ve protrombin zamanının ölçülmesi
- Sirozu olan, Mayo risk skoru >4,1 veya transient elastografi sonucu ≥ 17 kPa olan hastalara her 1-3 yılda bir üst GİS endoskopisi yapılması
- Sirozu olan veya şüphelenilen (trombosit sayısı <140.000/mm³ veya Mayo risk skoru $\geq 4,1$) hastalarda ve erkeklerde 6 ayda bir AFP (alfa- fetoprotein) ile veya olmadan ultrason yapılması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde 2000-2024 yılları arasında takipli PBK ve PBK-OİH ÖS tanılı 104 hasta tespit edildi. 06.08.2024 tarihli 83045809-604.01.01-1058968 sayılı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile veriler geriye dönük olarak incelenmeye başlandı. PBK tanısı için; AMA pozitifliği, kolestazın biyokimyasal kanıtı olarak serum ALP ve GGT yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde PBK ile uyumlu bulguların bulunması kriterlerinden ikisinin karşılanması şartı arandı (25). PBK-OİH örtüşme sendromu tanısı için ise Paris kriterlerine uyması arandı (53). Son üç yıl içinde, DXA (Hologic, Lunar) kullanarak femur boynu ve lomber vertebra (L1-L4) BMD ölçümleri yapılan 62 hasta (48 PBK, 14 PBK-OİH ÖS tanısı almış) çalışmaya dahil edildi.

DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken T ve Z skorları kullanıldı. T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde osteoporoz tanısı koymak için kullanırken, Z skoru premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde kullanıldı. DXA ile yapılan ölçümlerde, L1-4 vertebra veya femur boynu T-skorunun ortalamasının 2.5 standart sapma (SD) altında olması osteoporoz, T-skorunun ortalamasının 1.0 ile-2.5 SD arasında olması ise osteopeni olarak değerlendirildi (68).

Takipli hastalarla telefonla görüşüldü, çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. PBK hastalarında osteoporoz ve potansiyel risk faktörleri (yaş, cinsiyet, menopoz, düşük BMI, alkol ve sigara kullanımı, kırık öyküsü, ailede kırık öyküsü, steroid kullanımı) arasında ilişkiyi değerlendirmek amacıyla anket doldurulmak için polikliniğe davet edildi (105).

10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık (kalça, vertebra, omuz ya da önkol) geçirme olasılığı hesaplamak için kırık risk değerlendirilmesi için kullanılan Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) aracına <https://www.shef.ac.uk/FRAX/> web sitesinden erişildi. FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$, major

osteoporotik kırık riski \geq %20 ise tedaviye başlanması maliyet-etkin kabul edildi (106,107).

Hastaların tanı anındaki biyokimyasal belirteçleri (AST, ALT, ALP, GGT, bilirübin, albümin, protrombin zamanı, INR, immünoglobulin değerleri), hepatit serolojisi (HBsAg, Anti HBc IgG, Anti HBs, Anti HCV değerleri), otoantikör varlığı (AMA, ANA, anti SMA, anti LKM-1), karaciğer patolojisi, tanı anında ve takipte yapılan görüntüleme bulguları, siroz varlığı, hepatomegali, splenomegali, varis ve asit varlığı, tedavi yanıtları, hastalık prognozu, nüks durumu, son poliklinik kaydında mevcut biyokimyasal belirteçleri, D vitamini ve kalsiyum takviyesi alıp almama, bifosfanat ve denosumab kullanıp kullanmadığı, DXA bulguları, DXA ile eş zamanlı bakılan laboratuvar testleri (25-OH- vitamin D, PTH, ALP, kalsiyum, fosfor), klinik ve görüntüleme bulguları hasta dosyasından ve İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP) bilgi sisteminden taranarak kaydedildi.

PBK remisyon tanımı için Toronto kriterine göre ALP'nin üst limitinin 1.67 katının daha düşük bir değerde olması kabul edildi (108). Kronik karaciğer hastalığının şiddeti klinik, endoskopik, radyolojik bulgular ve biokimya testleri ile elde edilen APRI, FİB-4 ve MELD-Na skorları ile değerlendirildi (102–104).

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences; IBM Corp., Armonk, NY, USA), istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%); sürekli değişkenler için ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (25.persantil-75.persantil) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık ve basıklık katsayıları kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi; Ki-kare testi varsayımları sağlanmıyorsa Fisherin kesin testi uygulandı. Bağımlı grupların kategorik verileri değerlendirilirken Mc-Nemar testi kullanıldı; kategorik bağımlı değişkenlerin aralarındaki uyumu değerlendirmek için Kappa uyum katsayısı kullanıldı. Bağımsız üç grubun sürekli değişkenlerini karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kruskal-Wallis testinde anlamlı bulunan karşılaştırmalarda ise farkın kaynaklandığı grupları belirlemek için düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Bağımsız iki grubun sürekli değişkenlerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Tablo 2'de grubun tanı ve cinse göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların tanı ve cinsiyeti

		n	%
Tanı	PBK	48	77,4%
	PBK-OİH ÖS	14	22,6%
Cinsiyet	Kadın	59	95,2%
	Erkek	3	4,8%

PBK:Primer biliyer kolanjit, PBK-OİH ÖS: Primer biliyer kolanjit ve otoimmün hepatit örtüşme sendromu

Tablo 3'te BMI düşüklüğü, menopoza girmiş olma ve erken yaşta menopoza girmiş olmakla ilgili veriler özetlenmiştir.

Tablo 3: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının menopoz ve düşük BMI durumu

	n	%
Menopoz olma	44	77,2%
Erken menopoz (<40 yaş) (109)	7	15,6%
Düşük vücut kitle indeksi (<20 kg/m ²) (110)	5	8,1%

Tablo 4'te hastaların klinik özellikleri, Tablo 5'te kötü alışkanlıkları ve Tablo 6'da sigara kullanma detayı gösterilmiştir.

Tablo 4: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının yaş, menopoz yaşı, BMI, tanı yaşı ve takip süreleriyle ilgili veriler

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
Yaş	56,79	11,37	57,00	37,00	93,00	48,00	64,00
Menopoz yaşı	46,93	4,67	47,00	38,00	57,00	44,00	50,00
Boy (cm)	160,02	6,99	159,50	143,00	176,00	156,00	165,00
Kilo (kg)	71,84	12,75	72,00	51,00	109,00	62,00	80,00
BMI (kg/m ²)	28,10	5,07	27,95	18,20	41,50	24,60	32,00
Tanı yaşı	48,42	11,80	49,00	18,00	76,00	41,00	55,00
Takip süresi(ay)	96,80	61,83	83,00	1,00	276,00	60,00	123,00

Tablo 5: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının alkol ve sigara kullanma durumları

	n	%
Alkol kullanımı	4	7,1%
Sigara kullanımı	7	12,3%
Geçmişte sigara içmiş olmak	11	19,3%

Tablo 6: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının sigara kullanım sıklığı

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
Paket/yıl	19,71	10,98	20,00	3,00	43,00	10,00	26,00

4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER, OTOİMMÜN VE VİRAL HEPATİT BELİRTEÇLERİ

Tablo 7'de tanı sırasında saptanmış olan biyokimya parametreleri gösterilmiştir. Tablo 8 ve 9'da viral ve otoimmün belirteçler gösterilmiştir.

Tablo 7: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının tanı sırasında görülen biyokimyasal parametreleri

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
AST (IU/L)	139,84	338,36	53,00	15,00	2267,00	42,00	91,00
ALT (IU/L)	105,55	176,98	62,00	20,00	1265,00	45,00	94,00
ALP (IU/L)	306,31	284,75	206,00	58,00	1685,00	145,50	370,00
GGT (IU/L)	262,26	253,68	184,00	24,00	1103,00	92,00	372,00
T.bilirubin (mg/dl)	1,09	2,22	0,60	0,18	14,80	0,45	0,96
D.bilirubin (mg/dl)	0,70	1,91	0,28	0,05	12,30	0,19	0,46
Albumin (gr/dl)	3,94	0,74	4,07	0,25	4,89	3,70	4,37
PT	12,10	1,73	11,76	10,10	19,00	11,05	12,55
INR	1,02	0,15	1,00	0,82	1,56	0,94	1,05
IgG (mg/dl)	1855,39	650,80	1747,00	877,00	3260,00	1295,50	2342,00
IgM (mg/dl)	380,21	271,91	303,00	76,00	1210,00	168,00	524,00
IgA (mg/dl)	354,92	178,81	319,00	126,00	787,00	210,00	450,00

Tablo 8: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının otoantikör pozitifliği

Tanı sırasında lab	n	%
AMA pozitifliği	45	76,3%
ANA pozitifliği	49	84,5%
Anti SMA pozitifliği	5	9,8%
Anti LKM pozitifliği	17	32,7%

Tablo 9: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının viral hepatit belirteçlerinin son durumu

	n	%
Geçirmiş, bağışıklanmış	9	20,9%
Aşılanmış	2	4,7%
Negatif	32	74,4%

4.3. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ BULGULAR

Hastaların tanı sırasındaki karaciğer biopsisinde saptanan fibroz bulguları, portal hipertansiyon ile ilgili klinik bulgular tablo 10'da gösterilmiştir. Biopside orta ileri fibroz hastaların % 25.8'inde saptanmıştır. Splenomegali, varis ve asit bulgularından ikisinin bulunma oranı % 5.9'dur. Varis saptanması % 7,1, asit saptanması % 5.5 oranındadır.

Tablo 10: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının tanı sırasında biyopsi, klinik ve görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmesi

		n	%
Karaciğer biyopsisinde fibrozis	Orta ve ileri	16	25,8%
	Hafif	26	41,9%
	Fibrozis yok	11	17,7%
	Karaciğer biyopsisi yapılmamış	9	14,5%
Klinikle ilişkili portal hipertansiyon bulgusunun olması*		3	5,9%
Hepatomegali olması		26	44,1%
Splenomegali olması		10	17,2%
Varis olması		2	7,1%
Asit olması		3	5,5%
Görüntülemelerde karaciğer parankimal hastalığın olması		19	31,7%

* Splenomegali, varis ve asit bulgularından ikisinin olması

4.4. MEDİKAL TEDAVİ VE TEDAVİYE YANITI

Tablo 11'de hastaların steroid kullanma oranları gösterilmiştir.

Tablo 11: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının steroid kullanım özellikleri

	n	%
Son altı ayda steroid kullanımı	15	24,2%
Daha önce steroid kullanımı	24	38,7%
Tanı sırasında steroid kullanımı	14	23,3%
Steroidin kesintisiz kullanımı	12	19,4%
Steroid gerektirecek atak	15	25,4%

Son altı ayda, PBK-OİH örtüşme sendromu tanılı hastalardan (n=14), %57,14'ü (n=8) steroid kullanmaktadır. PBK tanılı (n=48), %14,58 7 (n=7) hasta ise, RA, Sjögren, SLE, AS, polimiyozit, idiyopatik üveit gibi başka hastalıklar nedeniyle steroid almaktadır.

Tablo 12'de hastaların steroid kullanma doz ve süreleri özetlenmiştir. Tablo 13'te Budesonid, UDCA ve AZA kullanım oranları; Tablo 14'te UDCA dozları gösterilmiştir.

Tablo 12: PBK ve PBK-OİH hastalarının steroid kullanım dozu ve süresi

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
Son 6 ayda Steroid-Tedavi							
Tedavi dozu (mg/gün)	4,90	1,97	5,00	2,50	10,00	4,00	5,00
Daha önce steroid							
Tedavi süresi (yıl)	5,67	5,46	5,00	0,17	20,00	1,00	8,00

Tablo 13: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının UDCA, budesonid ve AZA kullanımı

	n	%
UDCA kullanımı	62	100,0%
Budesonid kullanımı	8	12,9%
AZA kullanımı	18	29,0%

Tablo 14: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının UDCA kullanım özellikleri

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
UDCA							
Başlangıç dozu (mg)	986,61	120,79	1000,00	500,00	1250,00	1000,00	1000,00
Son aldığı doz (mg)	979,51	354,42	1000,00	0,00	1500,00	1000,00	1000,00
Tedavi süresi (ay)	94,33	64,94	82,00	1,00	276,00	51,00	119,00

Tablo 15'te hastaların remisyon durumu özetlenmiştir.

Tablo 15: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının remisyon durumu açısından değerlendirilmesi

	n	%
Son kontrolde remisyonunda mı? (Toronto kriterine göre) (111)	46	74,2%
>5 yıldır remisyonunda	30	48,4%
>2yıldır remisyonunda	16	25,8%

PBK tanılı 48 hastadan %22,9'u (n=11) ve PBK-OİH örtüşme sendromu tanılı 14 hastadan %35,7'i (n=5) son kontrolünde remisyonunda değildi.

Tablo 16'da hastaların son kontroldeki laboratuvar değerleri özetlenmiştir.

Tablo 16: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son laboratuvar değerlendirmesine ait özellikler

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
AST (IU/L)	31,19	24,90	25,00	10,00	193,00	19,00	35,00
ALT (IU/L)	34,10	32,79	24,00	9,00	240,00	17,00	40,00
ALP (IU/L)	146,55	72,41	124,50	50,00	373,00	86,00	190,00
GGT (IU/L)	79,13	84,91	48,00	8,00	452,00	21,00	100,00
Total bilirubin (mg/dl)	0,55	0,32	0,47	0,15	2,28	0,37	0,64
Direkt bilirubin	0,27	0,19	0,23	0,10	1,10	0,17	0,29
Albumin (gr/dl)	4,30	0,53	4,39	1,10	5,00	4,08	4,61
PT	11,23	3,07	11,20	0,94	25,30	10,44	12,00
INR	0,95	0,12	0,94	0,72	1,40	0,87	0,99
IgG (mg/dl)	1462,72	433,11	1503,50	723,00	2711,00	1148,00	1628,00
IgM (mg/dl)	233,77	171,61	188,00	14,90	809,00	96,10	302,70

4.5. KIRIK ANAMNEZİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU AZALMASINA YÖNELİK MEDİKAL TEDAVİ

Tablo 17'de hastaların kırık öyküsü özetlenmiştir. Hasta grubunda minimal travma ile kırık öyküsü sıklığı %34,5'tir.

Tablo 17: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında ve aile bireylerinde minimal travma ile kırık öyküsü

	n	%
Minimal travma ile kırık öyküsü	20	34,5%
Ailede minimal travma ile kırık öyküsü	15	25,9%

Tablo 18'de D vitamini ve kalsiyum kullanımı gösterilmiştir.

Tablo 18: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında D vitamini ve kalsiyum kullanımı

	n	%
D vitamin kullanımı	36	59,0%
Kalsiyum kullanımı	23	37,7%

PBK ve PBK-OİH ÖS hastaların %20,0%'ı (n=12) bifosfanat ve 1,7%'si (n=1) denosumab almaktadır.

4.6. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLGİLİ VERİLER

4.6.1. Son DXA incelemesi ile elde edilen veriler

Tablo 19'da hastaların son DXA bulguları gösterilmiştir. Tablo 20'de osteoporoz ve osteopeni sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 19: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son DXA bulguları

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
L1-L4 T-skoru	-1,67	1,12	-1,90	-3,70	1,80	-2,60	-1,00
L1-L4 Z-skoru	-0,64	1,12	-1,00	-3,70	1,50	-1,40	0,30
L1-L4 BMD	0,89	0,14	0,87	0,68	1,30	0,79	1,00
Sol femur boynu T-skoru	-1,43	0,92	-1,50	-3,90	0,90	-2,00	-0,90
Sol femur boynu Z-skoru	-0,25	1,08	-0,35	-3,50	2,60	-0,80	0,55
Sol femur boynu BMD	0,73	0,12	0,69	0,40	1,02	0,65	0,82

Tablo 20: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA sonuçlarına göre osteoporoz ve osteopeni gelişme sıklığı

		PBK ve PBK-OİH ÖS		PBK		PBK-OİH ÖS	
		n	%	n	%	n	%
DXA (femur boynu veya lomber vertebra)	Osteoporoz	20	32,3%	18	37,5%	2	14,3%
	Osteopeni	33	53,2%	24	50%	9	64,3%
	Normal	9	14,5%	6	12,5%	3	21,4%
Femur boynu DXA	Osteoporoz	6	10,2%	4	8,7%	2	15,4%
	Osteopeni	38	64,4%	31	67,4%	7	53,8%
	Normal	15	25,4%	11	23,9%	4	30,8%
Lomber vertebra (L1-L4) DXA	Osteoporoz	15	25,4%	14	31,1%	1	7,1%
	Osteopeni	31	52,5%	23	51,1%	8	57,1%
	Normal	13	22,0%	8	17,8%	5	35,8%

Tablo 21'de hastaların son DXA ile eş zamanlı olarak incelenen biyokimyasal parametreler, Tablo 22'de ise D vitamini yeterliliği gösterilmiştir.

Tablo 21: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA ile eş zamanlı olarak incelenen biyokimyasal parametreler

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
25-OH-D vitamini (ng/ml)	30,47	16,59	27,70	7,26	75,90	17,20	41,80
Kalsiyum (mg/dl)	9,34	0,35	9,36	8,49	10,20	9,09	9,60
Fosfor (mg/dl)	3,54	0,49	3,50	2,53	5,70	3,20	3,80
PTH	47,72	17,50	47,05	17,60	101,00	34,50	56,00
ALP	168,47	132,52	124,50	50,00	862,00	94,00	180,00

Tablo 22: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA sırasında D vitamini düzeyi

		n	%
25-OH-D vitamini	Eksik (<20 ng/ml)	14	23,0%
	Yetersiz (20-30 ng/ml)	22	36,1%
	Normal (>30 ng/ml)	25	41,0%

Tablo 23'te hastaların MELD-Na, APRI ve FIB-4 skorları gösterilmiştir. MELD-Na skoru 15'in üzerinde olan ikisi de PBK-ÖS tanılı iki hasta (%3,23) vardı. APRI skoru >2 (yüksek olasılıklı siroz) oranı %4,84 (n=3), APRI skoru ≤0.5 (Siroz ihtimali düşük, anlamlı fibrozis olabilir) oranı %79'03 (n=49) olarak hesaplandı. FİB-4 skoru >3,25 (siroz muhtemel, tahmini fibrozis sınıfı 4-6) oranı %4,84 (n=3), FİB-4 skoru <1,45 (siroz ihtimali düşük, tahmini fibrozis sınıfı 0-1) oranı %58,06 (n=36) görüldü.

Tablo 23: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA ile eş zamanlı olarak incelenen MELD-NA, APRI ve FİB-4 skorlarının dağılımı

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
Eş zamanlı lab değerleri							
MELD-Na (112)	7,67	2,60	7,00	6,00	22,00	6,00	8,50
APRI (113)	0,65	1,45	0,30	0,10	8,90	0,20	0,50
FIB-4 (114)	1,60	1,81	1,24	0,20	13,06	0,79	1,63

Hastaların FRAX skoruna göre değerlendirmeleri Tablo 24'te gösterilmiştir. 10 yıllık kalça kırığı riski ≥%3 olan hastaların oranı %17,74 (n=11), major osteoporotik kırık riski ≥%20 olanların ise %11,29 (n=7) olarak hesaplandı.

Tablo 24: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA sonuçlarıyla hesaplanan FRAX skoru doğrultusunda kırık riski değerlendirilmesi

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
Major osteoporotik kırık riski (%) (109)	11,26	10,57	7,80	3,00	74,00	5,60	12,00
Kalça kırığı riski (%) (109)	3,14	9,42	1,20	0,10	70,00	0,50	2,35

Tablo 25'te hastaların görüntüleme ve klinik bulgularına göre kronik karaciğer hastalığı sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 25: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında son DXA ile yakın zamanda yapılan görüntüleme ve klinik bulgular

	n	%
Görüntülemelerde karaciğer parankimal hastalığın olması	21	36,8%
Klinikle ilişkili portal hipertansiyon bulgusunun olması*	3	5,4%

*Splenomegali, varis ve asit bulgularından ikisinin olması.

Tablo 26'da son DXA incelemesi sonuçlarına göre hastaların cinsiyet, menopoz yaşı ve düşük BMI'ye sahip olma oranları gösterilmiştir. Menopozda olan hastaların oranı, normal kemik yoğunluğu grubunda %66,67 (n=6), osteopeni grubunda %67,74 (n=21) ve osteoporoz grubunda %100,00 (n=17) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında menopoz oranları açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,012).

Tablo 26: PBK ve PBK-OiH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre tanı, cinsiyet, menopoz durumu ve düşük BMI

		Son DXA						p değeri
		Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
		n	%	n	%	n	%	
Tanı	PBK	6	66,67%	24	72,73%	18	90,00%	0,243†
	PBK-OiH ÖS	3	33,33%	9	27,27%	2	10,00%	
Cinsiyet	Kadın	9	100,00%	32	96,97%	18	90,00%	0,721†
	Erkek	0	0,00%	1	3,03%	2	10,00%	
Menopoz durumu	Yok	3	33,33%	10	32,26%	0	0,00%	0,012†
	Var	6 ^a	66,67%	21 ^a	67,74%	17 ^b	100,00%	
Erken menopoz (<40 yaş)	Var	0	0,00%	4	18,18%	3	17,65%	0,73†
	Yok	6	100,00%	18	81,82%	14	82,35%	
Düşük BMI (<20 kg/m²)	Var	1	11,11%	4	12,12%	0	0,00%	0,27†
	Yok	8	88,89%	29	87,88%	20	100,00%	

*: Ki-kare testi; †: Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 27'de hastaların yaşı, tanı sırasındaki yaşları, menopoz yaşı, BMI, takip süresi parametreleri özetlenmiştir. Yaş açısından normal kemik yoğunluğuna sahip hastaların ortalama yaşı 53 yıl (47-55), osteopeni grubunun 55 yıl (48-64) ve osteoporoz grubunun 60,5 yıl (57-65) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,035$). Osteoporoz grubunda normal gruba göre yaş ortancası daha yüksektir.

Tablo 27: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre yaş, menopoz yaşı, BMİ, tanı yaşı ve takip süresi

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	
Yaş	51,56±8,26	53 (47-55) ^a	55,55±12,02	55 (48-64) ^{a,b}	61,2±10,32	60,5 (57-65) ^b	0,035
Menopoz Yaşı	50,17±1,6	50 (49-52)	46,86±5,21	47 (43-50)	45,88±4,33	45 (43-50)	0,106
BMI (kg/m²)	28,68±6,1	25,9 (25-32)	27,51±4,86	27,5 (24,16-30,9)	28,83±5,07	28,5 (25,25-33,25)	0,757
Tanı yaşı	45,22±10,24	46 (41-49)	46,61±12,99	47 (39-55)	52,85±9,36	52 (48,5-58,5)	0,080
Takip süresi (ay)	71,89±60,1	55 (26-120)	103,38±69,83	85 (57,5-151)	97,5±47,23	79 (71-118)	0,455

Kruskal-Wallis testi uygulandı.

Tablo 28'de hastaların DXA sonuçlarına göre biyokimyasal parametreler, Tablo 29'da ise otoimmün markerlar gösterilmiştir. AMA pozitifliği, normal kemik yoğunluğu grubunda %50,00 (n=4), osteopeni grubunda %87,88 (n=29) ve osteoporoz grubunda %66,67 (n=12) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,042). Osteopeni grubunda AMA pozitifliği normal gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 28: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre biyokimyasal parametreler

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	
AST	121±149,21	71 (45-115)	174,14±432,98	53 (43-91)	74,64±75,84	51,5 (33-66)	0,455
ALT	108,25±94,73	70,5 (49-142)	115,45±219,47	64 (48-96)	82,07±92,04	49,5 (31-75)	0,443
ALP	357,75±286,8	220 (150,5-552,5)	287,63±304,67	218,5 (128-327)	316,93±253,33	199,5 (166-396)	0,710
GGT	381,75±323,44	335,5 (124-474,5)	218,9±229,44	152 (73-300)	290±255,92	229,5 (98-384)	0,143
T.BİL	1,35±2,15	0,68 (0,2-0,96)	1,13±2,7	0,57 (0,43-0,74)	0,83±0,35	0,73 (0,57-1,11)	0,241
D.BİL	0,9±1,81	0,26 (0,12-0,37)	0,76±2,36	0,27 (0,18-0,4)	0,47±0,35	0,36 (0,2-0,63)	0,312
ALB	3,8±0,77	3,7 (3,38-4,44)	3,89±0,84	4(3,7-4,3)	4,17±0,35	4,2 (3,92-4,38)	0,469
PT	12,7±3,57	11,6 (11,1-11,6)	12,32±1,46	12 (11,25-13,1)	11,34±0,81	11,1 (10,8-12,1)	0,120
INR	1,12±0,29	0,99 (0,96-1,28)	1,03±0,13	1,02 (0,95-1,06)	0,96±0,07	0,96(0,91-1)	0,184
IgG	1961±687,11	1940 (1290-2829)	1841,72±775,44	1576 (1172-2600)	1822,25±278,31	1732 (1627,5-1936,5)	0,722
IgM	276,57±179,75	173 (117-436)	376,73±270,17	292 (207-486)	447,92±316,65	412,5 (207-581,5)	0,459
IgA	406,71±206,18	390 (212-615)	316,41±157,99	267(203-360,6)	400,22±200,9	364(319-470)	0,366

Kruskal-Wallis testi uygulandı

Tablo 29: PBK ve PBK-OiH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre otoantikör pozitifliği

		Son DXA						p değeri
		Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
		n	%	n	%	n	%	
AMA	Pozitif	4 ^a	50,00%	29 ^b	87,88%	12 ^{a,b}	66,67%	0,042†
	Negatif	4 ^a	50,00%	4 ^b	12,12%	6 ^{a,b}	33,33%	
ANA	Pozitif	7	77,78%	26	81,25%	16	94,12%	0,475†
	Negatif	2	22,22%	6	18,75%	1	5,88%	
Anti SMA	Pozitif	0	0,00%	4	13,33%	1	7,69%	0,82†
	Negatif	8	100,00%	26	86,67%	12	92,31%	
Anti LKM	Pozitif	1	12,50%	12	41,38%	4	26,67%	0,304†
	Negatif	7	87,50%	17	58,62%	11	73,33%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 30'da viral hepatit serolojisi gösterilmiştir.

Tablo 30: PBK ve PBK-OiH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre viral hepatit belirteçleri

Tanı sırasında lab		Son DXA						p değeri
		Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
		n	%	n	%	n	%	
Anti HBc IgG	Pozitif	1	14,29%	5	21,74%	4	50,00%	0,294†
	Negatif	6	85,71%	18	78,26%	4	50,00%	
Anti HBs	Pozitif	3	37,50%	11	36,67%	5	29,41%	0,866*
	Negatif	5	62,50%	19	63,33%	12	70,59%	

†:Fisherin kesin testi; *:Ki-kare testi uygulandı.

Tablo 31'de alkol ve sigara kullanma yüzdeleri, Tablo 32'de sigara kullanma miktarı özetlenmiştir.

Tablo 31: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre alkol ve sigara kullanım durumları

		Son DXA						p değeri
		Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
		n	%	n	%	n	%	
Alkol	Var	0	0,00%	3	10,34%	1	5,26%	1†
	Yok	8	100,00%	26	89,66%	18	94,74%	
Sigara	Var	1	11,11%	5	16,67%	1	5,56%	0,75†
	Yok	7	77,78%	18	60,00%	14	77,78%	
	Eski içici	1	11,11%	7	23,33%	3	16,67%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 32: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre sigara kullanım miktarları

	Son DXA Genel						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	
Paket/yıl	17,5±10,61	17,5(10-25)	19,55±12,44	20(10-30)	21,25±9,14	23(14,5-28)	-

Tablo 33'te kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik bulgular, görüntüleme bulguları ve biyopside fibroz bulguları özetlenmiştir.

Tablo 33: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının tanı sırasında DXA sonuçlarına göre biyopsi, klinik ve görüntüleme bulguları

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
Karaciğer biyopsisinde fibrozis							
Orta ve ileri	2	22,22%	10	30,30%	4	20,00%	
Hafif	6	66,67%	16	48,48%	4	20,00%	0,058†
Fibrozis yok	1	11,11%	3	9,09%	7	35,00%	
Karaciğer biyopsisi yapılmamış	0	0,00%	4	12,12%	5	25,00%	
Klinikle ilişkili portal hipertansiyon bulgusu (Splénomegali, varis ve asit bulgularından ikisinin olması)							
Var	0	0,00%	2	6,90%	1	6,67%	1†
Yok	7	100,00%	27	93,10%	14	93,33%	
Hepatomegali							
Var	4	50,00%	12	37,50%	10	52,63%	0,546†
Yok	4	50,00%	20	62,50%	9	47,37%	
Splénomegali							
Var	1	12,50%	4	12,90%	5	26,32%	0,499†
Yok	7	87,50%	27	87,10%	14	73,68%	
Varis							
Var	1	20,00%	0	0,00%	1	10,00%	0,278†
Yok	4	80,00%	13	100,00%	9	90,00%	
Asit							
Var	0	0,00%	2	6,90%	1	5,56%	1†
Yok	8	100,00%	27	93,10%	17	94,44%	
Görüntülemelerde karaciğer parankimal hastalığı							
Var	4	44,44%	8	25,00%	7	36,84%	0,456*
Yok	5	55,56%	24	75,00%	12	63,16%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 34'te hastaların steroid kullanımı konusundaki veriler gösterilmektedir.

Tablo 34: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre steroid kullanımı

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
Son altı ayda steroid kullanımı							
Evet	2	22,22%	9	27,27%	4	20,00%	0,917†
Hayır	7	77,78%	24	72,73%	16	80,00%	
Daha önce steroid kullanımı							
Evet	3	33,33%	15	45,45%	6	30,00%	0,501*
Hayır	6	66,67%	18	54,55%	14	70,00%	
Tanı sırasında steroid kullanımı							
Evet	3	33,33%	9	27,27%	2	11,11%	0,331†
Hayır	6	66,67%	24	72,73%	16	88,89%	
Steroidin kesintisiz kullanımı							
Evet	2	22,22%	7	21,21%	3	15,00%	0,824†
Hayır	7	77,78%	26	78,79%	17	85,00%	
Steroid gerektirecek atak							
Var	1	11,11%	9	29,03%	5	26,32%	0,654†
Yok	8	88,89%	22	70,97%	14	73,68%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 35'te AZA, Budesonid ve UDCA kullanım oranları gösterilmiştir.

Tablo 35: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının hastalarının DXA sonuçlarına göre UDCA, Budesonid ve AZA kullanımı

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
UDCA kullanımı							
Evet	9	100,00%	33	100,00%	20	100,00%	-
Hayır	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
Budesonid kullanımı							
Evet	2	22,22%	4	12,12%	2	10,00%	0,756†
Hayır	7	77,78%	29	87,88%	18	90,00%	
AZA kullanımı							
Evet	3	33,33%	11	33,33%	4	20,00%	0,557*
Hayır	6	66,67%	22	66,67%	16	80,00%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 36'da UDCA ve kortikosteroid kullanma dozları ve süreleri gösterilmiştir.

Tablo 36: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre UDCA ve steroid tedavi doz ve süreleri

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	
Başlangıç UDCA dozu	1000±144,34	1000 (1000-1000)	983,87±128,05	1000 (1000-1000)	986,11±104,04	1000 (1000-1000)	0,960
Son aldığı UDCA dozu	1027,78±422,87	1000 (1000-1250)	1007,81±307,73	1000 (1000-1000)	912,5±399,63	1000 (875-1000)	0,350
UDCA Tedavi süresi (ay)	72±57,96	55 (26-120)	111,42±78,34	89,5 (55-177)	76,31±28,93	79 (48-100,5)	0,334
Son 6 ayda Steroid Tedavi dozu (mg/gün)	3,25±1,06	3,25 (2,5-4)	5,22±2,43	5 (4-5)	5±0	5 (5-5)	-
Daha önce Steroid Tedavi süresi (yıl)	3,17±2,47	2(1,5-6)	6,49±6,33	5 (1-11)	5,05±4,29	6 (1-8)	-

Kruskal-Wallis testi uygulandı.

Tablo 37'de remisyon ile ilgili veri özetlenmiştir.

Tablo 37: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre remisyon açısından değerlendirilmesi

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
Son visitte remisyonunda mı? (Toronto kriterine göre)							
Evet	5	55,6%	25	75,8%	16	80%	0,363*
Hayır	4	44,4%	8	24,2%	4	20%	
Remisyon							
>5 yıldır remisyonunda	2	22,2%	16	48,5%	12	60%	0,418†
>2yıldır remisyonunda	3	33,3%	9	27,3%	4	20%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 38'de viral hepatit serolojisi özetlenmiştir.

Tablo 38: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre viral hepatit son durumu

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
Viral seroloji son durum							
Geçirmiş, bağışıklanmış	0	0,00%	5	23,81%	4	26,67%	
Aşılanmış	0	0,00%	1	4,76%	1	6,67%	0,649†
Negatif	7	100,00%	15	71,43%	10	66,67%	

†:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 39'da son laboratuvar bulguları özetlenmiştir. ALP düzeyleri, DXA incelemesinde normal grubunda ortanca değeri 188,5 U/L (164-236,5), osteopeni grubunda 117,5 U/L (82-183), ve osteoporoz grubunda 113 U/L (90-163,5) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında ALP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur; normal gruptaki ALP değeri, osteopeni grubuna göre yüksekti ($p=0,035$).

GGT düzeyleri, DXA incelemesinde normal grubunda ortanca değeri 97 U/L (74-111), osteopeni grubunda 45 U/L (21,5-110), ve osteoporoz grubunda 40 U/L (18,5-80) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında GGT düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur; normal gruptaki GGT değeri, osteoporoz grubuna göre yüksekti ($p=0,048$). (Tablo 39).

Tablo 39: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre son laboratuvar değerlendirmesi

Son lab	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	
AST	46,78±55,52	25 (22-39)	29,96±14,63	25 (21-33)	26,21±13,74	20 (18-32,5)	0,227
ALT	56,44±71,12	33 (21-51)	32,88±20,31	28 (18-40)	26,05±17,89	18,5 (13,5-34,5)	0,127
ALP	209,25±79,05	188,5 (164-236,5) ^a	137,63±68,16	117,5 (82-183) ^b	134,85±66,43	113 (90-163,5) ^{a,b}	0,035
GGT	147,89±138,53	97(74-111) ^a	74,25±74,63	45 (21,5-110) ^{a,b}	56±52,48	40 (18,5-80) ^b	0,048
T.BİL	0,44±0,12	0,4 (0,34-0,51)	0,56±0,26	0,52 (0,37-0,76)	0,59±0,44	0,46 (0,4-0,6)	0,483
D.BİL	0,2±0,08	0,19 (0,11-0,28)	0,31±0,23	0,25 (0,19-0,31)	0,25±0,13	0,22 (0,17-0,26)	0,239
ALB	4,24±0,3	4,29 (4-4,4)	4,25±0,69	4,37 (4,08-4,6)	4,4±0,28	4,42 (4,15-4,64)	0,381
PT	11,11±1,52	11,2 (10,05-12,6)	10,77±3,2	11,2 (10,3-12,14)	11,98±3,42	11,1 (10,67-11,7)	0,970
INR	0,92±0,13	0,92 (0,81-1,03)	0,96±0,14	0,95 (0,87-1,02)	0,95±0,08	0,94 (0,89-0,99)	0,835
IgG	1456,43±604,04	1592 (893-2137)	1538,58±452,42	1556 (1181-1659)	1369,21±332,51	1447 (1134-1569)	0,505
IgM	222,2±197,73	153,1 (81,6-461)	249,93±171,23	202,8 (129,25-300,2)	217,61±170,3	156 (91,6-338,4)	0,444

Kruskal-Wallis testi uygulandı.

Tablo 40'ta minimal travma ile kırık öyküsü, Tablo 41'de D vitamini ve kalsiyum kullanımı özetlenmiştir.

Tablo 40: DXA sonuçlarına göre PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının ve aile bireylerinin minimal travma ile kırık öyküsü

	Son DXA						P değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
Minimal travma ile kırık öyküsü							
Minimal travma ile kırık öyküsü	3	33,33%	10	32,26%	7	38,89%	
Kırık yok	6	66,67%	21	67,74%	11	61,11%	0,892*
Ailede minimal travma ile kırık öyküsü							
Var	1	11,11%	11	35,48%	3	16,67%	0,245†
Yok	8	88,89%	20	64,52%	15	83,33%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 41: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının DXA sonuçlarına göre D vitamini ve kalsiyum kullanımı

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
D vitamini kullanımı							
Evet	5	55,56%	17	51,52%	14	73,68%	0,286*
Hayır	4	44,44%	16	48,48%	5	26,32%	
Kalsiyum kullanımı							
Evet	1	11,11%	11	33,33%	11	57,89%	0,051†
Hayır	8	88,89%	22	66,67%	8	42,11%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Bifosfonat kullanımı, DXA incelemesinde normal grubunda hiçbir hastada gözlenmemiş, osteopeni grubunda %15,63 (n=5), ve osteoporoz grubunda %36,84 (n=7) oranında tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,052). Denosumab kullanımı, DXA incelemesinde normal ve osteopeni gruplarında gözlenmemiş, yalnızca osteoporoz grubunda %5,26 (n=1) oranında bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,467).

Hastaların son DXA bulguları ile beraber bazı laboratuvar parametreleri, FRAX, MELD-Na, APRI ve FIB-4 skorları Tablo 42'de gösterilmiştir.

Majör osteoporotik kırık riski, Osteoporozu olan hastalarda (9,5(6,4-19)) normal gruba (4,5(3,7-7,8)) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur; osteopeni grubunda (7,8(5,95-12,5)) diğerlerine göre farklılık görülmemiştir (p:0,025). Kalça kırığı risk skoru, Osteoporozu olan hastalarda (1,3(0,9-6,8)) ve osteopenisi olanlarda (1,3(0,55-2,35)), normal gruba (0,2(0,1-0,2)) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,001).

Osteoporoz durumuna göre D vitamini düzeyi, Kalsiyum, Fosfor, ALP düzeyleri anlamlı farklılık göstermemekteydi. PTH düzeyi ise, Osteoporozu olan hastalarda (51,8(41,8-63,76)) osteopenisi olanlara (40,05(31,37-49,95)) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,034) (Tablo 42).

Tablo 42: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son değerlendirmede DXA bulguları, bazı laboratuvar özellikleri, MELD-Na, FIB-4 ve FRAX skorları

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	
L1-L4 T-skoru	-0,12±0,84	-0,3 (-0,6--0,2) ^a	-1,55±0,73	-1,6 (-2,1--1,1) ^b	-2,64±0,81	-2,8 (-3,1--2,6) ^c	<0,001
L1-L4 Z-skoru	0,38±0,62	0,5 (-0,2-0,85) ^a	-0,51±0,99	-0,5(-1,3-0,25) ^a	-1,42±1,07	-1,3 (-2--1,1) ^b	0,001
L1-L4 BMD	1,05±0,09	1,02 (1-1,08) ^a	0,9±0,11	0,88 (0,81-0,94) ^b	0,78±0,1	0,76 (0,72-0,81) ^c	<0,001
Sol femur boynu T-skoru	-0,26±0,29	-0,2 (-0,5-0) ^a	-1,4±0,73	-1,5 (-1,8--1,2) ^b	-1,92±0,99	-1,9 (-2,7--1,4) ^b	<0,001
Sol femur boynu Z-skoru	0,62±0,48	0,75 (0,2-1) ^a	-0,32±0,97	-0,4 (-1,1-0) ^b	-0,43±1,31	-0,35 (-1-0) ^{a,b}	0,029
Sol femur boynu BMD	0,82±0,03	0,83 (0,79-0,85) ^a	0,74±0,11	0,69 (0,67-0,82) ^{a,b}	0,68±0,14	0,67 (0,62-0,7) ^b	0,008
25-OH-D vit (ng/ml)	29,65±20,86	27 (13,09-47,1)	28,6±14,86	26,29 (16,8-42,1)	33,81±17,53	29,15 (23,3-39,4)	0,540
Kalsiyum (mg/dl)	9,32±0,46	9,33 (9,1-9,4)	9,31±0,36	9,34 (9,05-9,5)	9,41±0,3	9,45 (9,15-9,66)	0,581
Fosfor (mg/dl)	3,42±0,21	3,49 (3,28-3,5)	3,57±0,44	3,6 (3,13-3,9)	3,54±0,64	3,48 (3,25-3,78)	0,527
PTH	49,2±12,86	49,7 (40,4-62,8) ^{a,b}	42,47±16,08	40,05 (31,37-49,95) ^a	54,92±18,97	51,8 (41,8-63,76) ^b	0,034
ALP	211,71±94,5	238 (119-266)	167,03±149,13	123 (94-179)	155,56±117,8	122,5 (86-167)	0,203
Major osteoporotik kırık riski (%)	5,6±2,78	4,5 (3,7-7,8) ^a	10,35±5,94	7,8 (5,95-12,5) ^{a,b}	15,31±16,73	9,5 (6,4-19) ^b	0,025
Kalça kırığı riski (%)	0,27±0,28	0,2 (0,1-0,2) ^a	1,71±1,68	1,3 (0,55-2,35) ^b	7,03±16,6	1,3 (0,9-6,8) ^b	0,001
MELD-Na	9,33±5,1	7 (6-10)	7,63±2,03	7(6-8,5)	6,95±1,27	6 (6-8)	0,260
APRI	0,56±0,65	0,3 (0,3-0,4)	0,67±1,53	0,3(0,2-0,5)	0,68±1,62	0,3 (0,2-0,45)	0,649
FIB-4	1,07±0,68	0,78 (0,65-1,49)	1,52±1,26	1,32(0,8-1,55)	1,96±2,7	1,25 (0,92-1,96)	0,276

Kruskal-Wallis testi uygulandı.

Tablo 43'te hastaların kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik ve görüntüleme bulguları, D vitamini yeterliliği gösterilmiştir. Son DXA'da lomber ya da femur boyunda (herhangi birinde) osteoporoz varsa, osteoporoz; osteopeni varsa, osteopeni grubunda değerlendirildi. Normal kemik yoğunluğuna sahip olanların %62,5'inde görüntüleme kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu bulgusu varken; osteoporoz grubundakilerin %15,79'unda vardı ve aralarında anlamlı farklılık görüldü (p:0,040).

Tablo 43: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarının son DXA sonuçlarına göre DXA bulguları, görüntüleme ve klinik bulgular

	Son DXA						P değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
Lomber DXA							
Osteoporoz	0	0,00%	0	0,00%	15	83,33%	
Osteopeni	0	0,00%	29	90,63%	2	11,11%	-
Normal	9	100,00%	3	9,38%	1	5,56%	
Femur DXA							
Osteoporoz	0	0,00%	0	0,00%	6	31,58%	
Osteopeni	0	0,00%	27	81,82%	11	57,89%	-
Normal	7	100,00%	6	18,18%	2	10,53%	
D vitamini							
Eksik	3	33,33%	8	25,00%	3	15,00%	
Yetersiz	3	33,33%	12	37,50%	7	35,00%	0,798†
Normal	3	33,33%	12	37,50%	10	50,00%	
Görüntüleme karaciğer parankimal hastalığı							
Var	5 ^a	62,50%	13 ^{a,b}	43,33%	3 ^b	15,79%	0,040*
Yok	3 ^a	37,50%	17 ^{a,b}	56,67%	16 ^b	84,21%	
Klinikle ilişkili portal hipertansiyon bulgusu (Splenomegali, varis ve asit bulgularından ikisinin olması)							
Var	0	0,00%	2	6,90%	1	5,26%	1†
Yok	8	100,00%	27	93,10%	18	94,74%	

*:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

4.6.2. Daha önce yapılan DXA incelemelerinde elde edilen veriler

Tablo 44'te osteoporoz sıklığı gösterilmiştir

Tablo 44: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan DXA (n=31) sonuçlarına göre osteoporoz sıklığı

		n	%
DXA (femur boynu veya lomber vertebra)	Osteoporoz	8	25,8%
	Osteopeni	19	61,3%
	Normal	4	12,9%
Femur boynu DXA	Osteoporoz	2	6,5%
	Osteopeni	18	58,1%
	Normal	11	35,5%
Lomber vertebra (L1-L4) DXA	Osteoporoz	6	20,0%
	Osteopeni	19	63,3%
	Normal	5	16,7%

Tablo 45'te D vitamini yeterliliği gösterilmiştir.

Tablo 45: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan DXA (n=31) sırasında D vitamini düzeyi

		n	%
25-OH-D vitamini	Eksik (<20 ng/ml)	7	25,9%
	Yetersiz (20-30 ng/ml)	12	44,4%
	Normal (>30 ng/ml)	8	29,6%

Tablo 46'da hastaların MELD-Na, APRI ve FIB-4 skorları gösterilmiştir. Daha önce yapılan (n=31) DXA ile eş zamanlı olarak incelenen MELD-Na skoru 15'in üzerinde olan hasta yoktu. APRI skoru >2 (yüksek olasılıklı siroz) oranı %3,23 (n=1), APRI skoru ≤0.5 (Siroz ihtimali düşük, anlamlı fibrozis olabilir) oranı %77,42 (n=24) olarak hesaplandı. FIB-4 skoru >3,25 (siroz muhtemel, tahmini fibrozis sınıfı 4-6)

oranı %6,45(n=2), FİB-4 skoru <1,45 (siroz ihtimali düşük, tahmini fibrozis sınıfı 0-1) oranı %67,74 (n=21) görüldü.

Tablo 46: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan DXA (n=31) ile eş zamanlı olarak incelenen MELD-Na, APRI ve FİB-4 skorlarının dağılımı

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
MELD-NA (112)	7,20	2,16	7,00	0,10	13,00	6,00	8,00
APRI (113)	0,53	0,73	0,35	0,10	4,10	0,20	0,50
FİB-4 (114)	1,45	1,45	1,03	0,42	7,69	0,64	1,56

Tablo 47'de FRAX skoru ile hesaplanan kırık risk verileri gösterilmiştir. 10 yıllık kalça kırığı riski \geq %3 olan hastaların oranı %19,35 (n=6), major osteoporotik kırık riski \geq %20 olanların ise %12,90 (n=4) olarak hesaplandı.

Tablo 47: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan (n=31) DXA sonuçlarıyla hesaplanan FRAX skoru doğrultusunda kırık riski değerlendirilmesi

	Ort	Std	Ortanca	Min	Max	25.p	75.p
Major osteoporotik kırık riski (%) (109)	10,83	7,11	9,20	3,40	25,00	4,50	16,00
Kalça kırığı riski (%) (109)	2,09	2,54	0,90	0,10	8,60	0,30	2,80

Tablo 48'de kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili görüntüleme ve klinik bulguların sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 48: PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında daha önce yapılan DXA (n=31) sırasında bakılan görüntüleme ve klinik bulgular

	n	%
Görüntülemelerde karaciğer parankimal hastalığın olması	12	42,9%
Klinikle ilişkili portal hipertansiyon bulgusunun olması*	2	7,4%

*Splenomegali, varis ve asit bulgularından ikisinin olması.

4.7. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda sekonder osteoporoz neden olan hastalıkların varlığı %58,1 (n=36) olarak belirlenmiştir. Sekonder osteoporoz ile ilişkilendirilen hastalıklar arasında en sık görülenler Sjögren sendromu (%24,2, n=15) ve diabetes mellitus (%22,6, n=14) bulunmuştur. Romatoid artrit oranı %11,3 (n=7), sistemik lupus eritematozus (SLE) oranı %3,2 (n=2), çölyak hastalığı oranı %3,2 (n=2) olarak kaydedilmiştir. Ayrıca ankilozan spondilit, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, HIV enfeksiyonu, epilepsi, depresyon gibi hastalıkların her biri %1,6 oranında (n=1) saptanmıştır.

Ek olarak, hastalarda eşlik eden diğer kronik hastalıklar da değerlendirilmiştir. Eşlik eden diğer kronik hastalıkları olanların oranı %62,3 (n=38)'dir. Hipertansiyon %30,6 (n=19) ile en sık eşlik eden hastalık olarak bulunmuştur. Hipotiroidi oranı %27,4 (n=17), hiperlipidemi oranı %11,3 (n=7) ve Behçet hastalığı oranı %4,8 (n=3) olarak saptanmıştır.

4.8. İLK VE SON DXA BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 49'da hastaların son DXA'da osteoporoz sınıflamasına göre ilk DXA bulguları değerlendirildi. Son DXA'da normal kemik yoğunluğu olarak değerlendirilen hastaların birçoğunda ilk DXA yoktu. Bu nedenle karşılaştırmalarda osteopeni ve osteoporoz grupları arasında yapıldı. Z skorlar ise tüm grupta az sayıda olduğu için karşılaştırılmadı. Osteoporoz grubunda osteopeni grubuna göre ALP düzeyleri anlamlı düzeyde yüksekti (p:0,041).

Tablo 49: PBK ve PBK-OiH ÖS hastalarının son DXA sonuçlarına göre ilk DXA bulguları, bazı laboratuvar özellikleri ve FRAX skorları

	Son DXA						p değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	ort±std	Ortanca (25p-75p)	
L1-L4 T-skoru	-0,2±1,84	-0,2 (-1,5-1,1)	-1,36±0,73	-1,4 (-1,75--1,05)	-2,41±0,65	-2,35 (-3--2,05)	0,001
L1-L4 BMD	1,04±0,24	1,04 (0,87-1,21)	0,9±0,08	0,89 (0,86-0,93)	0,82±0,09	0,82(0,74-0,89)	0,026
Sol femur boynu T-skoru	0,2±0	0,2 (0,2-0,2)	-1,15±0,75	-1,1 (-1,5--0,8)	-1,55±0,87	-1,75 (-2,15--0,95)	0,198
Sol femur boynu BMD	0,89±0,04	0,89 (0,87-0,92)	0,72±0,08	0,73 (0,69-0,76)	0,73±0,13	0,7 (0,63-0,81)	1,000
D-vitamini	35,7	35,7 (35,7-35,7)	25,46±11,28	24,8 (18,48-33,15)	22,51±13,88	23,58 (9,04-38)	0,510
Kalsiyum	8,8	8,8 (8,8-8,8)	9,47±0,43	9,4 (9,1-9,85)	9,31±0,78	9,3 (8,75-9,5)	0,584
Fosfor	4,2	4,2 (4,2-4,2)	3,67±0,36	3,65 (3,45-3,95)	3,36±0,62	3,4 (2,9-3,8)	0,240
PTH	27,3	27,3 (27,3-27,3)	36,53±15,99	31,3 (23,59-50,75)	56,38±32,57	47,15 (43-62,3)	0,157
ALP	379	379 (379-379)	122,53±56,74	103 (90-131)	396±435,12	203 (131-722)	0,041
Major osteoporotik kırık riski (%)	5,5	5,5 (5,5-5,5)	12±7,12	12 (5,9-18)	9,85±7,44	6,9 (3,7-14)	0,351
Kalça kırığı riski (%)	2,25±2,9	2,25 (0,2-4,3)	1,7±1,91	0,9 (0,3-1,6)	2,56±3,31	1,05 (0,3-2,8)	0,803
MELD-NA	6,05±8,41	6,05 (0,1-12)	7,12±1,76	7 (6-7)	7,55±1,04	8 (7-8)	0,106
APRI	0,75±0,49	0,75 (0,4-1,1)	0,38±0,28	0,3 (0,2-0,4)	0,73±1,14	0,4 (0,2-0,6)	0,410
FİB-4	1,59±1,03	1,59 (0,86-2,32)	1,17±0,99	0,97 (0,6-1,26)	1,87±2,03	1,1 (0,74-2,16)	0,188

Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal grupta veri sayısı az olduğu için karşılaştırmalar Osteopeni vs Osteoporoz gruplarında yapılmıştır.

Tablo 50’de hastaların son DXA’da osteoporozu olanların %58,33’ünde (n:7) ilk DXA’da osteoporoz, %41,67’inde (n:5) osteopeni olduğu; son DXA’da osteopenisi olanların %76,47’sinin ilk DXA’da osteopeni, %17,65’inin normal, %5,88’inin de osteoporozu olduğu görüldü. İlk DXA ve son DXA’de osteoporoz bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktu (p:0,16).

Osteoporozu olanların %30’unun, osteopenisi olanların %56,25’inin başlangıç görüntüleme bulguları kronik karaciğer hastalığı ile uyumluydu; normal kemik yoğunluğu grubundakilerin ise görüntüleme bulguları normaldi. Osteoporozu olanların %10’u, osteopenisi olanların %6,67’sinin bulguları klinikle ilişkili portal hipertansiyon ile uyumluydu.

Tablo 50: PBK ve PBK-OİH hastalarının son DXA sonuçlarına göre ilk DXA sonuçları, D vitamini düzeyi, görüntüleme ve klinik bulguları

	Son DXA						P değeri
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	
Lomber DXA							
Osteoporoz	0	0,00%	1	6,25%	5	41,67%	
Osteopeni	1	50,00%	11	68,75%	7	58,33%	
Normal	1	50,00%	4	25,00%	0	0,00%	
Femur DXA							
Osteoporoz	0	0,00%	0	0,00%	2	16,67%	
Osteopeni	0	0,00%	11	64,71%	7	58,33%	
Normal	2	100,00%	6	35,29%	3	25,00%	
DXA (femur boynu veya lomber vertebra)							
Osteoporoz	0	0,00%	1	5,88%	7	58,33%	
Osteopeni	1	50,00%	13	76,47%	5	41,67%	
Normal	1	50,00%	3	17,65%	0	0,00%	0,16¶
D vitamini							
Eksik	0	0,00%	3	18,75%	4	40,00%	
Yetersiz	0	0,00%	9	56,25%	3	30,00%	0,342†
Normal	1	100,00%	4	25,00%	3	30,00%	
Görüntüleme karaciğer parankimal hastalığı							
Var	0	0,00%	9	56,25%	3	30,00%	0,253†
Yok	2	100,00%	7	43,75%	7	70,00%	
Klinikle ilişkili portal hipertansiyon bulgusu (Splenomegali, varis ve asit bulgularından ikisinin olması)							
Var	0	0,00%	1	6,67%	1	10,00%	1†
Yok	2	100,00%	14	93,33%	9	90,00%	

¶:Mc-Nemar testi; *:Ki-kare testi; †:Fisherin kesin testi uygulandı.

Tablo 51’de, son DXA ile daha önce çekilen DXA arasında osteoporoz durumu açısından anlamlı orta düzeyde bir uyum vardı (Mc Nemar test p value: 0,16; Kappa uyum katsayısı: 0,419; p=0,004).

Lomber vertebra DXA değerlendirmesinde, son DXA ve daha önce çekilen DXA değerlendirmeleri arasında anlamlı orta düzeyde bir uyum vardı (Mc Nemar test p value: 0,846; Kappa uyum katsayısı: 0,434; p=0,004).

Femur boynu DXA değerlendirmesi yapıldığında, son DXA ve daha önce çekilen DXA değerlendirmeleri arasında anlamlı zayıf düzeyde bir uyum vardı (Mc Nemar test p value: 0,082; Kappa uyum katsayısı: 0,272; p=0,059).

Tablo 51: PBK ve PBK-OİH hastaların son DXA ve daha önce çekilen DXA sonuçlarının karşılaştırılması

Son DXA- Lomber								Kappa uyum katsayısı
Daha önce çekilen DXA- Lomber	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		p değeri	
	n	%	n	%	n	%		
Osteoporoz	0	0,0%	1	6,3%	5	71,4%	0,004	
Osteopeni	3	60,0%	12	75,0%	2	28,6%	p değeri	
Normal	2	40,0%	3	18,8%	0	0,0%	0,846*	
Son DXA- Femur								Kappa uyum katsayısı
Daha önce çekilen DXA- Femur	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		p değeri	
	n	%	n	%	n	%		
Osteoporoz	0	0,0%	0	0,0%	2	40,0%	0,059	
Osteopeni	2	40,0%	12	66,7%	3	60,0%	p değeri	
Normal	3	60,0%	6	33,3%	0	0,0%	0,082*	
Son DXA								Kappa uyum katsayısı
Daha önce çekilen DXA-Femur veya lomber	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		p değeri	
	n	%	n	%	n	%		
Osteoporoz	0	0,0%	1	5,9%	7	58,3%	0,004	
Osteopeni	1	50,0%	13	76,5%	5	41,7%	p değeri	
Normal	1	50,0%	3	17,6%	0	0,0%	0,16*	

*:Mc-Nemar Testi kullanıldı. Daha önce çekilen DXA sonuçları bulunmayan hastalar değerlendirmeye alınmadığından, tablo yalnızca hem daha önce çekilen hem de son DXA'sı mevcut olan hastaları kapsamaktadır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PBK ve PBK-OİH örtüşme sendromu tanılı hastalarda osteoporoz sıklığının retrospektif olarak araştırılması ve bu birlikteliğin saptandığı grupta hastaların klinik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin, hastalığın şiddeti ve tedavi gerekliliğiyle osteoporoz arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. PBK ve PBK-OİH örtüşme sendromunda osteoporoz sıklığı ve gelişimini etkileyebilecek faktörler araştırılmıştır.

Osteoporoz, PBK ve PBK-OİH örtüşme sendromu hastalarında yaygın bir komplikasyondur. Bununla birlikte, çalışmalardaki farklılıklar (yaş, hastalık şiddeti ve kolestazın derecesi gibi faktörler), PBK'li hastalarda osteoporoz riskinin ne kadar arttığını net bir şekilde ortaya koymamaktadır (18).

Çalışmamızda PBK ve PBK-OİH örtüşme sendromu tanılı 62 hastanın son DXA değerlendirilmelerine göre, femur boynu ve lomber vertebradaki en düşük BMD (T-skoru) değerleri dikkate alındığında, hastaların %32,3'ünde (n=20) osteoporoz saptanmıştır. Ayrıca, osteopeni oranı %53,2 (n=33) ve normal kemik mineral yoğunluğuna sahip hastaların oranı ise %14,5 (n=9) olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza benzer şekilde, Avrupa ve Amerika'da yapılan araştırmalarda PBK hastalarında osteoporoz sıklığı %30-37 arasında değişmektedir (5,60,115,116). Bu oran, Jia-Liang Chen ve arkadaşları tarafından 2023 yılında 268 PBK tanılı hasta ile yapılan çalışmada %45,5 olarak bulunmuştur (1). Bu fark, etnik farklılıklar ve/veya Çin'deki çalışmada sirozlu (%60) veya dekompanse sirozlu (%40,3) hastaların yüksek oranda bulunmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda lomber vertebra osteoporozunun yaygınlığı (T skoru $\leq -2,5$) %25,4 (n=15) iken, sol femur boyunda bu oran %10,2 (n=6) olarak kaydedilmiştir. Lomber vertebra osteopeni oranı %52,5 (n=31), sol femur boyunda ise %64,4 (n=38) bulunmuştur.

Çalışmamıza benzer şekilde, Núria Guañabens ve arkadaşları tarafından 2010 yılında 185 PBK tanılı hasta ile yapılan çalışmada lomber vertebra osteoporozunun yaygınlığı (T skoru $\leq -2,5$) %30,6 iken, yaşa eşleştirilmiş İspanyol popülasyonunda bu oran %11,2 ($P < 0.001$) olarak belirlenmiştir. Sol femur boynunda osteoporozun yaygınlığı %12,9 iken, genel popülasyonda bu oran %4,3 ($P < 0.001$) olarak kaydedilmiştir (115).

İleri yaş ve menopoz, genel popülasyon için osteoporozun bilinen risk faktörleridir (117,118). Çalışmamız, PBK ve osteoporoz arasında menopoz ve ileri yaş ile ilişkiyi doğrulamış ve bunun genel popülasyondaki benzer patogenezele ilişkili olabileceğini daha da kanıtlamıştır. Buna ek olarak, Cinsiyet, PBK ve osteoporozu önemli derecede etkileyebilir, çünkü her iki durum da orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda daha yaygındır (119).

Çalışmamızda değerlendirilen 62 hastanın %95,2'si ($n=59$) kadın, %4,8'i ($n=3$) erkek olarak belirlenmiştir (K/E oranı: 19/1). Çalışmamızda literatürdeki verilere kıyasla kadın hasta oranının daha yüksek olduğu görülmüştür; bu durumun, hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Alberto Benetti ve arkadaşları, düzenli kalsiyum ve vitamin D takviyesi alan kadınlarda PBK kemik kaybı için ek bir risk faktörü oluşturmadığını araştıran kontrollü bir çalışmada, PBK hastaları ile sağlıklı kontroller arasında kemik kaybında anlamlı bir fark gözlemediklerini belirterek, çalışmamıza benzer şekilde, PBK hastalarında osteoporoz riskinin, karaciğer hastalığının şiddetinden çok yaş ve menopoz durumu ile daha yakından ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (120).

Newton J ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışması, PBK hastalarında osteoporoz sıklığının genel nüfustan daha yüksek olmadığını, çalışmamıza benzer şekilde, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin daha etkili olduğunu göstermiştir (121).

Çalışmamızda osteoporoz olan hastaların ortanca yaşı 60,5 yıl (57-65), osteopeni grubunun 55 yıl (48-64) ve normal kemik mineral yoğunluğuna sahip hastaların 53 yıl (47-55) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,035$). Osteoporoz grubunda, normal gruba göre ortanca yaş daha yüksektir. Yaşın artışıyla birlikte kemik mineral yoğunluğunun azaldığı ve

osteoporoz riskinin arttığına dair literatür bulguları ile uyumlu olarak, bu sonuçlar, yaşın osteoporoz gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamıza benzer şekilde, birçok çalışmada osteoporozlu hastalar, osteoporozu bulunmayan hastalara göre daha yaşlıydı (62,116,122–124).

Çalışmamızda menopozda olan hastaların oranı, osteoporoz grubunda %100,00 (n=17), osteopeni grubunda %67,74 (n=21) ve normal kemik mineral yoğunluğu grubunda %66,67 (n=6) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında menopoz oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,012). Sonuç olarak, menopozdaki hastaların osteoporoz oranı, normal kemik mineral yoğunluğu ve osteopeni gruplarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, menopozun osteoporoz gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ve menopozdaki kadınların kemik sağlığı açısından daha dikkatli bir izleme ve tedavi sürecine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza benzer olarak, diğer benzer çalışmalarda PBK ve PBK-OİH ÖS hastalarında osteoporoz, postmenopozal kadınlarda daha yaygındı (116,125,126).

Nuria Guanebenes ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak PBK'li hastalarda osteoporozun başlıca risk faktörlerinin yaş ve hastalığın şiddeti olduğu belirlenmiş, menopoz durumunun ise bu risk faktörlerinden biri olmadığını göstermiştir (127).

Çalışmamızda osteoporoz ile PBK'nin şiddeti ve süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmamıza benzer şekilde, Diqian Zhao ve arkadaşları, PBK ve osteoporoz arasındaki nedensel ilişkiyi araştırmak amacıyla iki yönlü Mendel randomizasyon analizinde, osteoporoz ile PBK gelişme riski arasında net bir nedensel bağlantı kuramayıp, osteoporozun PBK için bir risk faktörü veya erken belirteç gibi görünmediğini göstermektedir (6).

Çalışmamızdan farklı olarak, birçok diğer çalışma osteoporozun PBK'nin şiddeti ve süresi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (116,123,124).

Guaben ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, osteoporozu olan hastalarda, PBK'ın süresinin osteoporozu olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha

uzun olduğunu, ancak çalışmamıza benzer şekilde osteoporozun kolestazın şiddetiyle ilişkisiz olduğunu göstermektedir (125).

Chen-Yi Liao ve arkadaşları tarafından yapılan 176 PBK'li hastayı içeren bir çalışmada, osteoporozun insidansı, risk faktörleri ve ilerleme hızı değerlendirilmiş ve PBK'nin osteoporozla anlamlı şekilde ilişkili olduğu, karaciğer hastalığının şiddetinin ise osteoporozun gelişimi ve ilerlemesini etkileyen önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (128).

Osteoporoz, düşmelere ve buna bağlı kırıklara yol açarak PBK'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (129).

Çalışmamızda minimal travma nedeniyle kırık öyküsü osteoporoz grubunda %38,89 (n=7), osteopeni grubunda %32,26(n=10) ve normal kemik mineral yoğunluğu grubunda %33,33 (n=3) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında minimal travma ile kırık öyküsü açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,892).

Johanna Schönau ve arkadaşları tarafından yapılan 3.980 PBK hastasını içeren kapsamlı bir analizde, bu hastalarda genel nüfustan eşleştirilen kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek kırık riski ve kırık sonrası mortalite saptanmıştır (130).

Albert Pares ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, PBK hastalarında gözlemlenen yüksek kırık insidansı ve mortalite, osteoporoz ve kırık riskini azaltmak amacıyla erken kemik yoğunluğu testlerinin yapılmasının önemini vurgulamaktadır (131).

Masoud Solaymani-Dodaran ve arkadaşları tarafından yapılan PBK hastalarında kırık riskini inceleyen kohort çalışmasında, PBK'li bireylerde genel popülasyona kıyasla kırık riskinde belirgin artışlar bulunmuş; artan risk, daha şiddetli hastalığı olan bireylerde de benzer şekilde gözlemlenmiştir (132).

Benzer şekilde, A. Bagur ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kırıkların osteoporoz, menopoz, yaş ve boy ile ilişkili olduğu, ancak PBK şiddeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (123).

Glukokortikoid kullanımının osteoporoz ve kemik kırılabilirliği riskini önemli ölçüde artırabileceği belirtilmiştir (133).

Çalışmamızda steroid kullanımı bakımından osteoporoz, osteopeni ve normal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Jia-Liang Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, daha önce steroid tedavisi almış PBK hastalarında osteoporoz oranının, steroid tedavisi almayan hastalarla kıyasla önemli derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (%71,9 vs %41,0, P = 0,001) (134).

Önceki çalışmalar, PBK tedavisinin BMD'yi iyileştirmediğini göstermiştir (124,135). Benzer şekilde, çalışmamızda UDKA kullanan hastalarla osteoporoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Ayrıca, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), postmenopozal kadınlarda ve genel popülasyonda osteoporoz için bilinen risk faktörüdür (105,136). Çalışmamızda osteoporoz ile düşük VKİ arasındaki ilişki doğrulanmamıştır.

Çalışmamızdan farklı olarak, Jia-Liang Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, PBK'de osteoporozun düşük VKİ ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (134). Benzer şekilde, diğer çalışmalarda da PBK'de osteoporozun düşük VKİ ile olan ilişkisi doğrulanmıştır (123,137).

6. SONUÇ

Çalışmamızda PBK ve PBK-OİH örtüşme sendromu hastalarında (n=62) osteoporoz sıklığı %32,3 (n=20) olarak saptanmıştır. Bu nedenle, PBK hasta grubunda osteoporozun nedenlerini ve risk faktörlerini belirlemek, erken tanı koymak ve tedavi etmek, kırık riskini azaltma ve yaşam kalitesini artırma açısından önemlidir. Çalışmamızda PBK'de osteoporozun cinsiyet, ileri yaş ve menopozla güçlü bir ilişkisi olduğu doğrulanmıştır. Ancak, PBK'de osteoporozun düşük BMI, steroid kullanımı, kırık öyküsü, sigara, alkol, ileri histolojik evre, karaciğer hastalığının şiddeti ve süresi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca, kronik karaciğer hastalığının varlığı ve UDCA yanıtı osteoporoz sıklığını artırmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması, dış merkezlerde yapılmış bazı verilere ulaşamamış olması, takipsiz hastaların olması ve hasta sayısının sınırlı olması, çalışmamızın kısıtlayıcı etmenleriydi. Türkiye'de primer biliyer kolanjit ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi saptamak için gelecekte daha fazla hasta içeren çok merkezli olan kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Chen JL, Liu Y, Bi YF, Wang XB. Prevalence and risk factors of osteoporosis detected by dual-energy X-ray absorptiometry among Chinese patients with primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2023 Aug 7;29(29):4580–92.
2. Wang K, Li Y, Pan J, He H, Zhao Z, Guo Y, et al. Noninvasive diagnosis of AIH/PBC overlap syndrome based on prediction models. *Open Medicine (Poland)*. 2022 Jan 1;17(1):1550–8.
3. Zhang H, Yang J, Zhu R, Zheng Y, Zhou Y, Dai W, et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC-AIH overlap syndrome: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:567–74.
4. Schmidt T, Schmidt C, Schmidt FN, Butscheidt S, Mussawy H, Hubert J, et al. Disease Duration and Stage Influence Bone Microstructure in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018 Jun 1;33(6):1011–9.
5. Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 3513–20.
6. Zhao D, Li G, Bai W, Teng J, Yan B, Han C. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023;14.
7. Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, Gershwin EM. The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Semin Liver Dis*. 2020 Feb;40(1):34–48.
8. Lu M, Zhou Y, Haller I V, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez C V, et al. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;16(8):1342-1350.e1.
9. Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep*. 2016 May 19;6:25906.
10. Trivella J, John B V, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun*. 2023 Jun 1;7(6).
11. Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;36(6):1423–34.
12. Zeng N, Duan W, Chen S, Wu S, Ma H, Ou X, et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2019 Nov;13(6):788–99.
13. Reuben A. The serology of the Addison-Gull syndrome. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):225–8.

14. AHRENS EH, PAYNE MA, KUNKEL HG, EISENMENGER WJ, BLONDHEIM SH. Primary biliary cirrhosis. *Medicine*. 1950 Dec;29(4):299–364.
15. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing Nomenclature for PBC: From ‘Cirrhosis’ to ‘Cholangitis’. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1536–8.
16. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;17(2):93–110.
17. You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022 Feb;16(1):1–23.
18. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):145–72.
19. Li H, Guan Y, Han C, Zhang Y, Liu Q, Wei W, et al. The pathogenesis, models and therapeutic advances of primary biliary cholangitis. *Biomed Pharmacother*. 2021 Aug;140:111754.
20. Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021 Mar 1;37(2):91–8.
21. Chen R, Tang R, Ma X, Gershwin ME. Immunologic Responses and the Pathophysiology of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2022 Nov;26(4):583–611.
22. Gulamhusein AF, Juran BD, Lazaridis KN. Genome-Wide Association Studies in Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2015 Nov;35(4):392–401.
23. Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, Gulamhusein A, van Buuren HR, Ponsioen CY, et al. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history. *Hepatology*. 2018 May 6;67(5):1920–30.
24. Prince MI. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004 Jun 1;53(6):865–70.
25. You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Feb 10;000(000):000–000.
26. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol*. 2013 Sep;59(3):490–4.
27. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19):3418.
28. Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Digestive Diseases*. 2015;33(Suppl. 2):164–75.
29. THE LONG TERM USE OF CHOLESTYRAMINE IN THE TREATMENT OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS.

30. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The Efficacy and Safety of Bile Acid Binding Agents, Opioid Antagonists, or Rifampin in the Treatment of Cholestasis-Associated Pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1528–36.
31. Ataei S, Kord L, Larki A, Yasrebifar F, Mehrpooya M, Seyedtabib M, et al. Comparison of Sertraline with Rifampin in the treatment of Cholestatic Pruritus: A Randomized Clinical Trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2019 Aug 21;14(3):217–23.
32. Laurin JM, DeSotel CK, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. The natural history of abdominal pain associated with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Oct;89(10):1840–3.
33. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan 6;69(1):394–419.
34. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley K V., et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Jan;114(1):48–63.
35. Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr;13(4–5):441–4.
36. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V., Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308.
37. Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1979 Feb 1;20(2):137–40.
38. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*. 2021 Jun;113(3):170–84.
39. Karlsen TH, Vesterhus M, Boberg KM. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Feb 29;39(3):282–301.
40. Kikuchi K, Lian ZX, Yang GX, Ansari AA, Ikehara S, Kaplan M, et al. Bacterial CpG induces hyper-IgM production in CD27(+) memory B cells in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):304–12.
41. Zauli D, Schrumpf E, Crespi C, Cassani F, Fausa O, Aadland E. An autoantibody profile in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 1987 Jan;5(1):14–8.
42. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237–67.
43. Idilman IS, Venkatesh SH, Eaton JE, Bolan CW, Osman KT, Maselli DB, et al. Magnetic resonance imaging features in 283 patients with primary biliary cholangitis. *Eur Radiol*. 2020 Sep;30(9):5139–48.
44. Pötter-Lang S, Ba-Ssalamah A, Bastati N, Messner A, Kristic A, Ambros R, et al. Modern imaging of cholangitis. *Br J Radiol*. 2021 Sep 1;94(1125):20210417.
45. Zhang Y, Zheng T, Huang Z, Song B. CT and MR imaging of primary biliary cholangitis: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2023 Oct 26;14(1):180.

46. Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperi E, et al. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. *Hepatology*. 2021 Sep;74(3):1496–508.
47. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1978 Aug 22;379(2):103–12.
48. Ludwig J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Aug;14(4):601–13.
49. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med*. 1967 Dec;60(12):1257–60.
50. To U, Silveira M. Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2018 Aug;22(3):603–11.
51. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998 Aug;28(2):296–301.
52. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2013 Jul;27(7):417–23.
53. Kuiper EMM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;8(6):530–4.
54. Chen S, Li MQ, Duan WJ, Li BE, Li SX, Lv TT, et al. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022 Dec;21(6):577–82.
55. Ma G, Yang J, Wang X, Xia E, Yu J, Zhang M, et al. Dissecting causal relationships between primary biliary cholangitis and extrahepatic autoimmune diseases based on Mendelian randomization. *Sci Rep*. 2024 May 21;14(1):11528.
56. Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, Alalkim F, Lytvyak E, Trivedi H, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;36(4):936–42.
57. Reshetnyak VI, Maev I V. Features of Lipid Metabolism Disorders in Primary Biliary Cholangitis. *Biomedicines*. 2022 Nov 25;10(12).
58. Ahoussoubemey Mele A, Mahmood R, Ogbuagu H, Fombi J. Hyperlipidemia in the Setting of Primary Biliary Cholangitis: A Case Report and Review of Management Strategies. *Cureus*. 2022 Nov;14(11):e31411.
59. Wah-Suarez MI, Danford CJ, Patwardhan VR, Jiang ZG, Bonder A. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Oct;10(4):401–8.
60. Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2005 Apr;42(4):573–7.

61. Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, West J. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1752–7.
62. Menon K V, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol*. 2001 Sep;35(3):316–23.
63. Parés A, Guañabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2008 May;12(2):407–24; x.
64. Seki A, Ikeda F, Miyatake H, Takaguchi K, Hayashi S, Osawa T, et al. Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;32(9):1611–6.
65. Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, Pons F, Caballería L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2348–56.
66. Trivedi HD, Danford CJ, Goyes D, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis: Prevalence, impact and management challenges. Vol. 13, *Clinical and Experimental Gastroenterology*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 17–24.
67. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308.
68. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Oct;25(10):2359–81.
69. Jones DE, Metcalf J V, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology*. 1997 Nov;26(5):1138–42.
70. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HLA, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut*. 2016 Feb;65(2):321–9.
71. Leonhardt S, Seong JY, Kim K, Thorun Y, Wuttke W, Jarry H. Activation of central GABAA-but not of GABAB-receptors rapidly reduces pituitary LH release and GnRH gene expression in the preoptic/anterior hypothalamic area of ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*. 1995 Jun;61(6):655–62.
72. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
73. Jorgensen RA, Dickson ER, Hofmann AF, Rossi SS, Lindor KD. Characterisation of patients with a complete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gut*. 1995 Jun;36(6):935–8.
74. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):884–90.
75. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*. 1994 May 12;330(19):1342–7.

76. Javitt NB. Letter: Timing of cholestyramine doses in cholestatic liver disease. *N Engl J Med.* 1974 Jun 6;290(23):1328–9.
77. Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P, Lindor KD. Treatment with ursodeoxycholic acid is associated with weight gain in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Aug;37(2):183–5.
78. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver.* 1999 Apr;19(2):115–21.
79. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):715–20.
80. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):871–7.
81. Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2009 Apr;136(4):1281–7.
82. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2186–94.
83. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1361–7.
84. Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med.* 2012 Dec 4;4:61–71.
85. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):631–43.
86. Kowdley K V, Luketic V, Chapman R, Hirschfield GM, Poupon R, Schramm C, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2018 May;67(5):1890–902.
87. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2022 Apr 20;75(4):1012–3.
88. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, Meza-Cardona J, Hirschfield GM, Janssen HLA, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(2):283–93.
89. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):565–71.

90. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000 Feb;31(2):318–23.
91. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):196–202.
92. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, Ott P, Bergquist A, Färkkilä M, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol*. 2021 Feb;74(2):321–9.
93. Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, Soomro I, Triger DR, Underwood JC, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 1999 Aug;117(2):400–7.
94. Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, Wolfe HJ, Sepersky RA, Hirsch GS, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1986 Dec 4;315(23):1448–54.
95. Dickson ER, Fleming TR, Wiesner RH, Baldus WP, Fleming CR, Ludwig J, et al. Trial of penicillamine in advanced primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1985 Apr 18;312(16):1011–5.
96. Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, Watson AJ, Record CO, James OF. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol*. 1992 Jul;15(3):336–44.
97. Lombard M, Portmann B, Neuberger J, Williams R, Tygstrup N, Ranek L, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology*. 1993 Feb;104(2):519–26.
98. Wiesner RH, Ludwig J, Lindor KD, Jorgensen RA, Baldus WP, Homburger HA, et al. A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1990 May 17;322(20):1419–24.
99. Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Feb;39(2):168–71.
100. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*. 1989 Jul;10(1):1–7.
101. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation*. 2013 Mar 15;95(5):755–60.
102. Martinez MMLCMCNMFVRM. Role of FibroScan® and FIB-4 for the Diagnosis of Cirrhosis in Patients With Primary Biliary Cirrhosis. 2015;
103. Aurora Loaeza-del-Castillo 1 FPP 1, EOC 2, FSA 1, FVV 1. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis: Original Article. 2008;
104. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol*. 2014 Jun;60(6):1249–58.

105. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3–44.
106. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom*. 2008;11(4):473–7.
107. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, et al. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos*. 2012;7:229–35.
108. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, Chan LL, Atkinson EJ, de Andrade M, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol*. 2014 Oct;49(10):1414–20.
109. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049–102.
110. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):164–71.
111. Bowlus CL, Kenney JT, Rice G, Navarro R. Primary Biliary Cholangitis: Medical and Specialty Pharmacy Management Update. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 Oct;22(10-a-s Suppl):S3–15.
112. Hsu CY, Lin HC, Huang YH, Su CW, Lee FY, Huo TI, et al. Comparison of the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na and MELDNa for outcome prediction in patients with acute decompensated hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2010 Feb;42(2):137–42.
113. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518–26.
114. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection†‡. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317–25.
115. Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, Pons F, Caballería L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2348–56.
116. Parés A, Guañabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;34–35:63–70.
117. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009;9(4):186–97.
118. Manolagas SC, O’Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Dec;9(12):699–712.

119. Zhao D, Li G, Bai W, Teng J, Yan B, Han C. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023;14:1269069.
120. Benetti A, Crosignani A, Varenna M, Giussani CS, Allocca M, Zuin M, et al. Primary biliary cirrhosis is not an additional risk factor for bone loss in women receiving regular calcium and vitamin D supplementation: a controlled longitudinal study. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Mar;42(3):306–11.
121. Newton J, Francis R, Prince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut.* 2001 Aug;49(2):282–7.
122. Saeki C, Oikawa T, Kanai T, Nakano M, Torisu Y, Sasaki N, et al. Relationship between osteoporosis, sarcopenia, vertebral fracture, and osteosarcopenia in patients with primary biliary cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 May 1;33(5):731–7.
123. Bagur A, Mautalen C, Findor J, Sorda J, Somoza J. Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Calcif Tissue Int.* 1998 Nov;63(5):385–90.
124. Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 21;24(31):3513–20.
125. Guañabens N, Parés A, Mariñoso L, Brancós MA, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1990 Oct;85(10):1356–62.
126. Parés A, Guañabens N. Bone fractures in primary biliary cholangitis. Vol. 294, *Journal of Internal Medicine.* John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 159–60.
127. Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2005 Apr;42(4):573–7.
128. Liao CY, Chung CH, Chu P, Wei KY, Feng TM, Lin FH, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194418.
129. Trivedi HD, Danford CJ, Goyes D, Bonder A. Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:17–24.
130. Schönau J, Wester A, Schattenberg JM, Hagström H. Risk of fractures and postfracture mortality in 3980 people with primary biliary cholangitis: A population-based cohort study. *J Intern Med.* 2023 Aug;294(2):164–77.
131. Parés A, Guañabens N. Bone fractures in primary biliary cholangitis. *J Intern Med.* 2023 Aug;294(2):159–60.
132. Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, West J. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2006 Dec;131(6):1752–7.
133. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, Lau AN, Adachi JD. Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Open Access Rheumatol.* 2021;13:177–90.

134. Chen JL, Liu Y, Bi YF, Wang XB. Prevalence and risk factors of osteoporosis detected by dual-energy X-ray absorptiometry among Chinese patients with primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2023 Aug 7;29(29):4580–92.
135. Lindor KD, Janes CH, Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology*. 1995 Feb;21(2):389–92.
136. Tang G, Feng L, Pei Y, Gu Z, Chen T, Feng Z. Low BMI, blood calcium and vitamin D, kyphosis time, and outdoor activity time are independent risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1154927.
137. Menon K V, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol*. 2001 Sep;35(3):316–23.

