



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER BİLİYER KOLANJİT HASTALARINDA
ATEROSKLEROZ RİSKİ

Dr. BAYRAM UĞUR
(UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PRİMER BİLİYER KOLANJİT HASTALARINDA
ATEROSKLEROZ RİSKİ**

**Dr. BAYRAM UĞUR
(UZMANLIK TEZİ)**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Roni ATALAY**

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları klinik eğitim sürecinde her daim bilgisi, tecrübesi ve içtenliğiyle bana bir abi ve aynı zamanda hoca olan, doktorluk mesleğinin bütün gerekliliklerini bizlere öğreten çok değerli Başhekimimiz Doç. DR Osman İNAN hocama,

Klinik hayatımda bir hoca olarak öğrencisine güler yüzle bakmayı, iyi kalpli olmayı, çalışkanlığı, en önemlisi asla yüzünden düşmeyen o tebessümü ile tez sürecimde ve daha birçok süreçte yanımda olan çok değerli hocam Prof. DR Roni ATALAY hocama,

İç hastalıklarında asistan olarak başladığım ilk günden itibaren bize klinik içinde azmi, çalışkanlığı ve bilgisi ile örnek olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam ve yine abim olan Doç. DR Emin GEMCİOĞLU hocama,

Tanıştığım günden itibaren desteğini benden hiç esirgemeyen, sorumluluk duygusunu bana ve bize aşılayan, yine azmi ve inanılmaz özverisi ile bu tez sürecimde olduğu gibi her daim yanımda olan değerli abim ve hocam Uzm. DR Yusufcan YILMAZ hocama,

Eğitim süremiz boyunca bizlerden sorumlu olan, büyük bir aile olmamıza katkıda bulunan istek ve arzularımız için mesleki açıdan bize her zaman destek olan eğitim sürecimizde çalışmanın ve doktorluk eğitiminin her zaman bize önemini hatırlatan Klinik Eğitim Sorumlumuz Doç. DR Enes Seyda ŞAHİNER hocama,

Hayatımın iyi kötü her döneminde yanımda olan bana sevginin, iyiliğin ne demek olduğunu gösteren her türlü sürecimde olduğu gibi bu tez sürecimde de ilk günden itibaren benimle birlikte olan özverisini ve her anını bana ayıran biricik eşim Zilan Demir UĞUR'a,

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SEMBOLLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PRİMER BİLİYER KOLANJİT	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	5
2.1.3.1. Otoantijenler	5
2.1.3.2. Genetik yatkınlık	6
2.1.3.3. Çevresel faktörler.....	7
2.1.4. Klinik Semptom ve Bulgular	8
2.1.4.1. Primer biliyer kolanjitin histolojisi	8
2.1.4.2. Klinik belirtiler	10
2.1.4.2.1. Semptomlar.....	11
2.1.4.2.2. Bulgular	12
2.1.4.2.3. Ekstrahepatik Hastalıklar.....	13
2.1.4.3. Laboratuvar parametreler.....	13
2.1.4.3.1. Serolojik markerlar	14
2.1.4.3.2. Karaciğer testleri.....	14
2.1.4.3.3. Hiperbilirubinemi	14
2.1.5. Tanı, Ayırıcı Tanı ve Komplikasyonlar	15
2.1.5.1. Tanı	15
2.1.5.1.1. Tipik PBK.....	15
2.1.5.1.2. Atipik PBK	16

2.1.5.2. Ayırıcı anı	18
2.1.5.3. Komplikasyonlar.....	19
2.1.5.3.1. Hiperlipidemi.....	19
2.1.5.3.2. Metabolik Kemik Hastalığı	21
2.1.5.3.3. Hepatosellüler kanser	22
2.1.5.3.4. Portal hipertansiyon ve siroz	23
2.1.6. PBK Hastalığında Prognoz ve Skorelama Sistemleri	24
2.1.7. Tedavi.....	25
2.1.8. Karaciğer Biyopsisi.....	28
2.2. ATROSKLEROZ	28
2.3. AGATSTON KALSİYUM SKORUNUN ATROSKLEROZ PATOJENEZİNİ GÖSTERMESİNDEKİ YERİ	30
2.4. FRAMİNGHAM KARDİYOYASKÜLER RİSK SKORU	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	33
3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER	33
3.1.1. Dışlama Kriterleri.....	33
3.1.2. Çalışmada Bakılan Parametreler	34
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	36
3.3. ETİK KURUL	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	52
6. KAYNAKÇA	57
7. EKLER	72
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	72
EK 2. TUEK ONAYI.....	76
8. ÖZ GEÇMİŞ.....	79

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

2-OADC	: 2-okso-asit dehidrojenaz kompleksi
AASLD	: Amerikan Karaciğer Derneği
AIH	: Otoimmün Hepatit
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALB	: Albumin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransaminaz
AMA	: Antimitokondriyal antikor
ANA	: Antinükleer antikor
Apo	: Apolipoprotein
ASH	: Ankara Şehir Hastanesi
AST	: Aspartat aminotransaminaz
BEC	: Safra epitel hücresi
BMD	: Kemik mineral yoğunluğu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAC	: Koroner Arter Kalsiyum Skoru
CD4 lenfosit	: Yardımcı T lenfositleri
CD8 lenfosit	: Sitotoksik T lenfositleri
CRP	: C-reaktif protein
D.BİL	: Direkt bilirubin
DL	: Dislipidemi
DM	: Diyabetes Mellitus
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
EO	: Eozinofil
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FXR	: Farnesoid X reseptörü
GGT	: Gama glutamil transferaz,
GİS	: Gastrointestinal sistem
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatosellüler kanser

HCV	: Hepatit C virüsü
HDL-C	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HGB	: Hemoglobin
HL	: Hiperlipidemi
HLA	: Human lökosit antijen
HR	: Tehlike Oranı
HT	: Hipertansiyon
IFNy	: İnterferon gama
IG	: Immünglobulin
IL	: İnterlökin
İKH	: İskemik kalp hastalığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KC	: Karaciğer
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
LCAT	: Lesitin kolesterol asiltransferaz
LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoproteinler kolesterol
Lp-X	: Lipoprotein X
LT	: Karaciğer nakli
MHC	: Majör doku uyumluluk kompleksi
miRNA	: Micro RNA
MRCP	: Magnetik rezonans kolanjiyopankretografi
MRG	: Manyetik Rezonans görüntüleme
NAFLD	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NEUT	: Nötrofil
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar
OCA	: Obetikolik asit
PBK	: Primer Biliyer Kolanjit
PDC-E2	: 2 piruvat dehidrojenaz kompleksi E2 alt birimi
PHL	: Fosfolipid
PLT	: Trombosit
RA	: Romatoid Artrit

RBC	: Red blood cell
RNA	: Ribonükleik asit
SBU	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
siRNA	: Small interfering RNA
snRNA	: Small nuclear RNA
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
SS	: Sjogren Sendromu
SSc	: Skleroderma
SVO	: Serebrovasküler olay
T.BİL	: Total Bilurubin
T.PRO	: Total Protein
T4	: Tiroksin
TC	: Trigliserid kolesterol
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TyG	: Trigliserid-Glukoz İndeksi
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
VLDL-C	: Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler kolesterol
WBC	: Lökosit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Primer Biliyer Kolanjitin Histolojik Evreleri.....	8
Tablo 2: PBK'nın Histolojik Evreleme Sistemi	9
Tablo 3: Primer Biliyer Kolanjit Klinik Semptom ve Bulguları	10
Tablo 4: PBK Tanı Kriterleri	15
Tablo 5: PBK Tanısında KC Biyopsisinin Yeri	16
Tablo 6: PBK Ayırıcı Tanısı.....	18
Tablo 7: Primer Biliyer Kolanjitte Takip ve Komplikasyon yönetimi	23
Tablo 8: PBK'da Kötü Prognostik Faktörler	24
Tablo 9: PBK'da UDKA Tedavisi ile Biyokimyasal Yanıt Değerlendirilmesi.....	26
Tablo 10: Agatston Skoruna Göre Risk Sınıflandırması	31
Tablo 11: Bakılan Laboratuvar Parametreler ve Normal Referans Aralıkları	35
Tablo 12: Agatston Risk Sınıflamasına Göre Kontrol ve PBK Gruplarının Karşılaştırılması	37
Tablo 13: Kontrol ve Hasta Grubunun Yaş, Framingham Skorlarının Karşılaştırılması	37
Tablo 14: Katılımcıların Cinsiyetlere Göre Dağılımı	38
Tablo 15: Kontrol Grubunda Cinsiyetle Agatston Skorunun Karşılaştırılması	38
Tablo 16: Hasta Grubunda Cinsiyetle Agatston Skorunun Karşılaştırılması	38
Tablo 17: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Yaş ve Tanı Süresi Arasındaki İlişki.....	39
Tablo 18: Kontrol ve Hasta Grubunun Hepatomegali ve Splenomegali Sıklıklarının Karşılaştırılması	40
Tablo 19: Kontrol ve Hasta Grubunun Kronik Hastalıklarının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 20: Kontrol ve Hasta Grubunun BFT, KCFT, Bilurubin, Total Protein ile Albümin Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 21: Kontrol ve Hasta Grubunun Metabolik Laboratuvar Parametreleri ile TFT Sonuçlarının Karşılaştırılması	42
Tablo 22: Kontrol ve Hasta Grubunun Ferritin, CRP ve Hemogram Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	42
Tablo 23: Hastaların Yaş, Tanı Süresi, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-1	43
Tablo 24: Kontrol Grubunun Yaş, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-1	44

Tablo 25: Hastaların Yaş, Tanı Süresi, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-2	45
Tablo 26: Kontrol Grubunun Yaş, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-2	46
Tablo 27: Hastaların Yaş, Tanı Süresi, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-3	48
Tablo 28: Kontrol Grubunun Yaş, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-3	49
Tablo 29: Hastaların Yaş, Tanı Süresi, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-4	50



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Safra Asitlerinin Biyosentezi ve Enterohepatik Sirkülasyonu	20
Şekil 2: PBK Hastalarında Tedavi Akış Şeması	27
Şekil 3: Ateroskleroz Patogenezi.....	30
Şekil 4: Örnek Olarak Tkd Resmi Sitesinde Framingham Risk Skoru	32
Şekil 5: PBK Tanılı Hastaların Tanı Süreleri.....	39
Şekil 6: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Hba1c Arasındaki İlişki.....	46
Şekil 7: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Ldl Arasındaki İlişki.....	47
Şekil 8: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Total Kolesterol Arasındaki İlişki.....	47
Şekil 9: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Lökosit Sayısı Arasındaki İlişki	49
Şekil 10: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Eozinofil Sayısı Arasındaki İlişki.....	50
Şekil 11: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Total Protein Arasındaki İlişki.....	51

ÖZET

Amaç: Primer biliyer kolanjit (PBK) daha sık kadınları etkileyen küçük safra kanallarına hasar veren kronik otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. PBK hastalarının lipid profillerinde farklılık seyretmekte olup sıklıkla bu hastalarda hiperkolestorelemi görülmektedir. Fakat artan hiperkolestorelemi olmasına rağmen kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişmesi açısından bu durumun risk teşkil etmediği düşünülmektedir. Bu çalışmamızda 18 yaşından büyük olup Framingham kardiyovasküler risk skoru <20 olan ve daha önce çekilmiş koroner bilgisayarlı tomografi ile kalsiyum skoruna bakılarak, primer biliyer kolanjiti olan hasta grubu ile primer biliyer kolanjiti olmayan kontrol grubu arasında ateroskleroz açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığına bakmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi'nde daha önce çekilmiş koroner bt ile kalsiyum skoru bakılmış olan 18 yaşından büyük olup Framingham kardiyovasküler risk skoru <20 olan kadın ve erkek hastalarımız kabul edilmiştir. Çalışmamıza PBK tanılı 30 hasta ve PBK tanısı olmayan 120 kontrol grubu alındı. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, Framingham kardiyovasküler risk skorları, koroner kalsiyum Agatston skorları, hepatomegali ve splenomegalilerinin olup olmadığı, üre, kreatin, gfr, hba1c, akş, ldl, hdl, tg, total kolesterol, non-hdl kolesterol, trigliserid-glukoz indeksleri, tsh, t4, total protein, albümin, ast, alt, alp, ggt, total bilirubin, direk bilirubin, ferritin, lökosit, nötrofil, rbc, hemoglobin, trombosit, eozinofil, crp değerleri değerlendirildi. Daha önce çekilmiş koroner bt ile bakılan koroner kalsiyum Agatston skorları ile ateroskleroz açısından risk durumları değerlendirildi. Ayrıca yine hastaların bakılan Framingham kardiyovasküler risk skorları ile 10 yıllık koroner arter hastalık gelişme riskleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamıza 30 PBK ve 120 kontrol grubundan toplam 150 hasta alındı. Kontrol grubunun yaş ortanca değeri 55 yıl, hasta grubun yaş ortanca değeri 57 yıldır. Kontrol grubunda Framingham skor ortancası %7 iken hasta grupta %5 olarak bulunmuştur. Kontrol ve PBK grubu arasında yaş, Framingham skoru ve Agatston skoru açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca bu hastalar Agatston risk skoruna göre çok düşük (PBK da $n=21$ kişi, kontrol

grubunda n=59 kişi), düşük (PBK da n=1 kişi, kontrol grubunda n=17 kişi), orta (PBK da n=5 kişi, kontrol grubunda n=26 kişi), orta-yüksek (PBK da n=2 kişi, kontrol grubunda n=16 kişi) ve yüksek (PBK da n=1 kişi, kontrol grubunda n=2 kişi) riskli olarak beş gruba ayrıldı. Hastalar PBK ve kontrol grubunda çok düşük, düşük şeklinde bir grup ile orta, orta-yüksek ve yüksek olacak şekilde diğer grup olarak toplamda iki grup halinde karşılaştırıldığında her iki grup arasında Agatston risk sınıflamasına göre istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmada abdomen ultrason ile kontrol grubunda yer alanlardan 55, hasta grubunda 29 kişi hepatomegali ve splenomegali açısından değerlendirilmiştir. Hasta grubunda değerlendirilenlerin %13,79'unda (n=4) hepatomegali yine %13,79'unda (n=4) splenomegali saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla %30,91 (n=17) ve %1,82'ydır (n=1). Hasta ve kontrol grubu arasında hepatomegali sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Hasta grubunda splenomegali sıklığı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmamıştır ($p<0,05$).

Yine bakılan laboratuvar parametreler açısından hasta grubunda Agatston skoru ile HbA1C arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde (R: 0,362 P: 0,049), ldl (R: 0,461 P:0,10) ve total kolesterol (R: 0,439 P:0,15) arasında pozitif yönlü orta düzeyde, lökosit (R: 0,473 P:0,08) ve eozinofil (R: 0,406 P:0,26) sayısı arasında pozitif yönlü orta düzeyde, total protein arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. (R: 0,400 P:0,29).

Sonuçlar: PBK karaciğer hastalıkları içerisinde sıklığı az olan bir grup olup, çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle 30 PBK hastası ile 120 PBK olmayan kontrol grubu arasında yapılmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular literatürü destekler bir biçimde olup her iki grup arasında Agatston ve Framingham risk skoru açısından fark bulunamamıştır, başka bir ifadeyle söylenecek olursa PBK'da ateroskleroz riski diğer hastalık dışı risklerden bağımsız olarak artış göstermemiştir. Tabi ki PBK'da hem ateroskleroz hem de kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından yapılan çalışmaların sayı ve veri büyüklüğü az olup gelecekte buna yönelik araştırmaların artırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, Koroner Kalsiyum Skoru, Hiperlipidemi, Primer biliyer kolanjit

ABSTRACT

Background: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune liver disease that damages the small bile ducts and mostly affects women. Lipid profiles of PBC patients vary, and hypercholesterolemia is often observed in these patients. However, despite increased hypercholesterolemia, it is thought that this condition does not pose a risk in terms of the development of cardiovascular disease and atherosclerosis. In this study, we aimed to see whether there is a significant difference in terms of atherosclerosis between the patient group with primary biliary cholangitis and the control group without primary biliary cholangitis, who are older than 18 years of age, have a Framingham cardiovascular risk score <20%, and have previously taken coronary computed tomography and calcium score.

Materials and Methods: Coronary CT scans previously taken at Ankara City Hospital were included in our study. Male and female patients who were older than 18 years of age and had a Framingham cardiovascular risk score of <20%, whose calcium score was measured with a calcium score, were accepted. 30 patients diagnosed with PCK and 120 control groups without a diagnosis of PCK were included in our study. Demographic data of the patients, additional diseases, Framingham cardiovascular risk scores, coronary calcium Agatston scores, whether they have hepatomegaly and splenomegaly, urea, creatine, gfr, hba1c, blood flow, ldl, hdl, tg, total cholesterol, non-hdl cholesterol, triglyceride-glucose. Indices, tsh, t4, total protein, albumin, ast, alt, alp, ggt, total bilirubin, direct bilirubin, ferritin, leukocyte, neutrophil, rbc, hemoglobin, platelet, eosinophil, crp values were evaluated. Risk status in terms of atherosclerosis was evaluated with coronary calcium Agatston scores measured by previously taken coronary CT. In addition, the 10-year risk of developing coronary artery disease was calculated using the Framingham cardiovascular risk scores of the patients.

Results: A total of 150 patients, 30 from the PBC and 120 control groups, were included in our study. The median age of the control group was 55 years, and the median age of the patient group was 57 years. While the Framingham score median was 7% in the control group, it was 5% in the patient group. When the participants' Agatston scores were evaluated; The median was 1 in the control group and 0 in the patient group. There was no statistically significant difference between the control and PCK groups in terms of age, Framingham score and Agatston score

($p>0.05$). In addition, according to the Agatston risk score, these patients were very low ($n = 21$ people in PBK, $n = 59$ people in the control group), low ($n = 1$ person in PBK, $n = 17$ people in the control group), medium ($n = 5$ people in PBK). They were divided into five groups as high risk ($n=26$ people in the control group), medium-high ($n=2$ people in the PBK, $n=16$ people in the control group) and high risk ($n=1$ person in the PBK, $n=2$ people in the control group). When the patients were compared in PBK and control groups as very low, low to medium, medium-high and high, no statistically significant difference was detected between the two groups according to the Agatston risk classification ($p>0.05$). In the study, 55 people in the control group and 29 people in the patient group were evaluated for hepatomegaly and splenomegaly with abdominal ultrasound. Hepatomegaly was detected in 13.79% ($n=4$) of those evaluated in the patient group, and splenomegaly was detected in 13.79% ($n=4$). In the control group, these values were 30.91% ($n = 17$) and 1.82% ($n = 1$), respectively. No statistically significant difference was observed between the patient and control groups in terms of the frequency of hepatomegaly ($p>0.05$). The frequency of splenomegaly in the patient group was found to be statistically significantly higher than the control group ($p<0.05$).

Again, in terms of laboratory parameters examined, the positive relationship between Agatston score and HbA1C in the patient group was low/moderate (R: 0.362 P: 0.049), LDL (R: 0.461 P: 0.10) and total cholesterol (R: 0.439 P: 0.15). was detected at a moderate positive level, between the number of leukocytes (R:0.473 P:0.08) and eosinophils (R:0.406 P:0.26) at a moderate level, and between total protein and total protein at a moderate level. (R:0.400 P:0.29).

Conclusion: PBK is a group with a low frequency among liver diseases, and since our study is retrospective, it was conducted among 30 PBK patients and 120 non-PBK control groups. The findings obtained in our study support the literature and no difference was found between the two groups in terms of Agatston and Framingham risk scores. In other words, the risk of atherosclerosis in PBC did not increase independently of other non-disease risks. Of course, the number and data size of studies conducted regarding the risk of developing both atherosclerosis and cardiovascular disease in PCK are low, and research on this subject needs to be increased in the future.

Key Words: Atherosclerosis, Coronary Calcium Score, Hyperlipidemia, Primary biliary cholangitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer biliyer kolanjit (PBK), karaciğerin kronik, kalıcı kolestaza neden olan otoimmün bir hastalığıdır. 2016 yılına kadar ismi primer biliyer siroz olan primer biliyer kolanjit (PBK) asemptomatik kolestazdan son dönem karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede seyreder (1).

PBK safra epitel hücrelerine hasar veren otoimmün, T hücreleri üzerinden gelişen bir hastalıktır. Kolanjiyosit hücrelerinde önce meydana gelen granülom oluşumu, daha sonra bu hücrelerin nekrozu, inflamasyon birikimine sebebiyet verir ve bu da sonuç olarak kolestaz ve fibrozisle son bulur. PBK hastalarında kaşıntı, yorgunluk, eşlik eden otoimmün hastalıklar (Sjogren, Hashimoto Tiroiditi ve/veya Romatoid Artrit dahil), kemik mineral bozuklukları, hiperlipidemi ve ksantelazma gibi semptom ve bulgular görülebilir. Hızlı tanı gösterilemediği zaman tedavi gecikir; bu durumda intrahepatik safra kanallarının kronik inflamasyonu ve hasarı, hastalık nedeni mortalite ve morbiditenin artışıyla seyreder (2). Granümatöz lenfositik kolanjit, tedavi edilmediği takdirde karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom, karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen bir kolestatik karaciğer hastalığına sebep olur (3).

Primer biliyer kolanjit (PBK), kronik progresif seyreden ön planda serum antimitokondriyal antikörlerin tetiklediği otoimmün bir hastalıktır (4). Otoimmünite reaksiyonları, hastalığın erken ve ilerleyen dönemlerinde intrahepatik kolestazın gelişiminde kritik rol oynamaktadır. PBK’da ayrıca diğer bir olay, intrahepatik safra kanalı epitellerindeki hücre hasarına bağlı olarak safra salımının ve bu safra salgısının enterohepatik siklusunun bozulmasıyla safra asitlerinin metabolizmasındaki değişikliktir. İlerleyici intrahepatik kolestaza bağlı, safra asitleri duodenuma daha az salınırken bir diğer yandan hepatosit hücreleri ve plazmada giderek birikmeye devam eder. PBK’daki lipid metabolizmasındaki değişikliğin temel sebebi tam olarak da safra üretim ve atılım mekanizmasındaki değişkenliktir. Duodenuma salgısı azalan safra asitlerinin yetersizliği, malabsorbsiyon gelişimine ve yavaş seyirli kilo kaybına katkı sağlar. Hastalığın başlangıç dönemlerinde, devam eden enerji yetersiz beslenmesini kompanse etmek amacıyla yağ asidi β -oksidasyonu

hızında artış olur. Buna bağlı PBK'da safra asitlerinin plazmadaki ve hepatositlerde ki düzeylerinde artış olur. Safra asitlerinin dolaşımdaki artışına dislipidemi eşlik eder. PBK'lı hastalarda hiperlipideminin mekanizması diğer hastalıklara göre farklılık gösterir, çünkü hem toplam kolesterol miktarında artış olurken aynı zamanda yüksek yoğunluklu lipoprotein miktarında da artış meydana gelir, bununla birlikte olağandışı lipoprotein X (Lp-X) ortaya çıkar. Lp-X'in ortaya çıkmasında ön görülen en önemli hipotez hepatosit ve plazmada artan safra asitlerine bağlı olarak hem hepatosit hem de damar endotel hücrelerinin membranlarının safra asitlerine bağlı deterjan etkisini bozmasını önlemektir. Lp-X'in içerik, miktar ve oluşumunu belirleyen temel etken kolesterol değil safra asitlerinin bozulan metabolizmasıdır. PBK'daki oluşan bu anormal hiperkolesterolemi profiliyle birlikte artan Lp-X'in, kolestaz varlığında bütünlüğünü korumak amacıyla LDL oksidasyonunu önleyerek LDL'nin aterojenitesini azaltmaya sebep olduğunu göstermektedir. İşte bu azalan aterojeniteye bağlı olarak PBK'da aterosklerozun artış göstermediği öne sürülmektedir (5). Yine PBK'da kardiyovasküler hadiselerin hastalığa bağlı artış göstermediği varsayılmakta olup, bu nedenle dislipideminin tedavisinde yeni yolların keşfedilmesi için PBK bir model sistem şeklinde düşünülebilir (6).

PBK'da artmakta olan hiperlipidemi ile ateroskleroz arasındaki ilişki tam netlik kazanmamıştır. Hiperkolesteroleminin, PBK'da subklinik aterosklerozla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır, yine de kardiyovasküler hastalık açısından farklı riskler de mevcutsa tedavi endikedir. Ayrıca bu araştırmalar ışığında PBK hastalarını ateroskleroza karşı koruyacak etkenlere yönelik çalışmalar teşvik edilmelidir (7). PBK'da kardiyovasküler hastalık riski az sayıda çalışmaya konu olmuştur, fakat kardiyovasküler mortalite riskinde bir yükseliş gösterilmemiştir (8). PBK'da ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskiyle ilişkili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu yüzden daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Primer biliyer kolanjitin temel tedavisini oluşturan UDKA ve diğer yeni tedavi yöntemleri ile prognoz açısından iyi gelişmeler izlenmektedir. Bu çalışmamızda da PBK'lı hastalar ile PBK'sı olmayan hastalar arasındaki ateroskleroz görülme sıklığı başta olmak üzere

kardiyovasküler hastalık gelişme riski, lipid profilleri arasında farklılık olup olmadığı gibi parametrelere bakmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Primer biliyer kolanjiti olan hastaların ateroskleroz riskini anlamak amacıyla primer biliyer kolanjit hastalığının gelişim tarihçesi, epidemiyolojisi, patofizyolojisi, etiyolojisi, klinik seyri, tanı, ayırıcı tanı, komplikasyonları, tedavi yaklaşımı ve prognostik faktörleri, skrolama sistemi, hastalığın takip süreci aşağıda anlatılacaktır.

Yine PBK ile ateroskleroz ilişkisini anlamak amacıyla aterosklerozun patofizyolojik aşamaları, primer biliyer kolanjitteki hiperlipidemi mekanizması; çalışmamızda kullanılan koroner bilgisayarlı tomografi ile ölçülen Agatston kalsiyum skorunun ateroskleroz göstergesindeki yeri, ayrıca Framingham kardiyovasküler risk skoru aşağıda anlatılacaktır.

2.1. PRİMER BİLİYER KOLANJİT

2.1.1. Tarihçe

Tıbbi tarihte PBK'ya ilk benzerlik gösteren semptom ve bulguların olduğu hasta 1851'de gösterildi (2). "Primer biliyer siroz" ilk kez 1949 yılında Dauphinee ve Sinclair'in yayınladığı bir makale başlığında ifade edildiğinde(9), PBK'nın ilk belirtilen özelliklerinin çoğu sarılık, asit ve varis kanaması olan sirozlu hastaları bulunduruyordu; bu yüzden o zaman "primer biliyer siroz" terminolojik olarak ifade edildi. Fakat hem laboratuvar hem de immünolojik testlerle birlikte PBK tanısı daha erken dönemlerde koyulmaya başlandı. Yine UDKA tedavisiyle birlikte bu hastalığın siroza ilerlemesi ciddi şekilde azaldı. Aslına bakılırsa 1980'lerde PBK'lı hastaların yarısında tanıyla birlikte bir veya daha fazla semptom varken, Japonya'da 2000'lerle birlikte yapılan araştırmalarda hastaların %75-80'ni tanı esnasında asemptomatikti. Hastalığın "siroz" terminolojisi sadece bir yanlışlık değil, bununla birlikte hastalar için aktif bir damgalama haline gelmişti (10–16). Bu sebeptendir ki 2016 yılından beri yeni terminoloji olan "primer biliyer kolanjit" kullanılmaya başlandı.

2.1.2. Epidemiyoloji

PBK karaciğerin diğer hastalıklarına göre daha az sıklıkta görülen bir hastalıdır. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi altında ortaya çıkan otoimmün bir karaciğer hastalığı olduğundan dolayı, hastalığın coğrafi bölgelere göre dağılımı farklılık göstermektedir. PBK hastalığının prevalans ve insidans değerlerinde dünya genelinde kayda değer bir biçimde değişkenlik görülmektedir. Bu değişkenlik, yerler veya çalışmalardaki gerçek epidemiyolojik farklılığa, araştırmalardaki vaka bulma veya tespit etmeye yönelik çalışma biçimlerindeki farklılığa veya doktorların PBK tanı koymasındaki farklılığa dayanabilir. Genellikle, epidemiyolojiye yönelik çalışmaların fazla olmadığı ve çalışmalardaki vaka ile örneklem büyüklüğünün çok az olduğu bazı Asya ve Afrika ülkelerinde PBK hastalığına yönelik farkındalık istenilen seviyede değildir. Bu nedenle PBK'nın Asya-Pasifik bölgesinde nadir görülen bir hastalık olduğu düşünülmektedir ve Güney Kore veya Hong Kong'da yapılan son epidemiyoloji çalışmalardan yola çıkarak, Asya-Pasifik bölgesinde prevalans ve insidans diğer bölgelere göre daha düşük görünmektedir (17,18). Lakin, 2016 yılına ait Japonya'da yapılan çalışmada, PBK'nın noktaya göre yaygınlığının Japon popülasyonunda 100.000'de 33,8 olduğunu belirtmiştir (19), bu da Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki popülasyonla karşılaştırılabilir düzeydedir. Daha sıklıkla tespit edildiği bölgelerin başında gelen Kuzey Amerika'da prevalansı 100.000 hastada 40.2, İngiltere'de 100.000 hastada 24 (20) ve ülkemize yakın coğrafya olan Yunanistan'da 100.000 hastada 36.5 (21) olarak görülmüştür.

Yapılan çalışmalar neticesinde PBK görülme prevalansında artış gösteren bir eğilim olduğudur (22). Aynı bölgelerdeki epidemiyolojik araştırmalar, PBK prevalansında yıllar içinde tutarlı bir artış göstermektedir (19,23,24). Bu artışın PBK'nın eski yıllara göre daha erken tanı almasından mı ya da gerçekten bir insidans artışı mı olduğu netleşmemiştir.(25)

PBK en sık 40-60 yaşlarında ortaya çıkar ayrıca kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (26-28). Retrospektif yapılan analizler, 1990'lar ile 2000'lerin başında kadın/erkek oranının 9:1 olduğunu bildirmekteydi (29,30). Bugün hala

kadınlarda görülme sıklığı açıkça daha fazla olsada; belirginliği giderek azalmıştır. Son olarak yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı 5:1'den azdı ve hatta 2,1:1'di (27). PBK'da erkek hasta sıklığında artış tam olarak netlik kazanmamış olup hastalık erkeklerde daha şiddetli lobüler inflamasyonla ve agresif bir hastalık şeklinde izlenmektedir (31).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

2.1.3.1. Otoantijenler

PBK neden ve nasıl geliştiği halen tam olarak bilinmeyen birden çok etkenin etiyojisinde etkili olduğu bir hastalıktır. Hastalığının başlangıç mekanizması, safra epitel hücrelerine [BEC'ler] karşı gelişen tetiklenmiş otoimmün mekanizmanın kendisidir (2).

PBK'nın en önemli özelliği, bu hastalarda %90-95 oranında saptanan anti-mitokondriyal antikordur(AMA) , ayrıca bu antikorlar immünolojik olarak hastalığa en spesifik otoantikordur (32,33). AMA'lar, mitokondride iç zarda konumlanır, 2-okso-asit dehidrojenaz kompleksi (2-OADC) şeklinde bilinen ve asıl dallı zincirli 2 piruvat dehidrojenaz kompleksi E2 alt birimini (PDC-E2) içeren bir enzim ailesini tanırlar (34). AMA 'lar ve otoreaktif CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, insan PDC-E2'nin iç lipoil bölgesinin paylaşılan bir peptit sekansı içinde sınırlandırılmıştır (35).

PBK'lı hastalarda BEC'ler ve hepatositler, fazla düzeyde insan lökosit antijeni (HLA) sınıf I ve II molekülünü eksprese ederler (36,37). PBK'da BEC'ler asıl görevleri dışında antijen sunan hücrelere benzer davranışta bulunurlar ve BEC'ler ile T hücrelerinin bu aralarındaki etkileşim bir noktaya kadar safra kanalındaki hasarı açıklayabilir. Aslına bakılırsa BEC'ler adezyon moleküllerini, sitokinleri ve kemokinleri eksprese eder ve karaciğer safra kanallarında mononükleer hücre birikmesine sebep olur. Bir örnek verilirse fraktalkin dediğimiz bir kemokin hem kemoatraktan hem de hücre yapışma özelliklerini barındırır. Hasarlı safra kanallarındaki mikro ortamda T yardımcı tip 1-sitokin baskınlığı ve lipopolisakkaritler, BEC 'lerde fraktalkin salgısını yukarı yönde indükler (38,39).

Başlangıç dönemlerinde kolanjit aktivitesi olan hastalarda PBK ‘daki serum fraktalkin düzeyleri yüksektir ve bu durum tedaviye yanıtı azaltan bir göstergedir (40).

PDC-E2, insandaki çok büyük oranda tüm çekirdekli hücrelerde bulunan bir proteindir ve PDC-E2’ye özgü otoreaktif T hücrelerinin neden sadece karaciğerdeki BEC’lere karşı sitotoksiste oluşturduğu halen bilinmemektedir. Bu sebeptendir ki, PBK karaciğer naklinden (LT) sonra bile tekrarlayabilir; bu nedenle PBK’daki BEC’lere karşı oluşan immünopatolojik duyarlılık majör doku uyumluluk kompleksine (MHC) bağlı değil, otolog BEC’lerle paylaşılan genel bir özelliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu duruma yönelik oluşturulan hipotez, insan intrahepatik BEC’lerinin, apoptoz esnasında oluşan apoptotik kabarcıklar (apoptoplar) içinde PDC-E2’nin immünolojik olarak bozulmadan kalmasıdır (41).

2.1.3.2. Genetik yatkınlık

Genetik yatkınlığın PBK’nın etiyojisinde önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir (42).

İzlanda’da yerel soy veri tabanından alınarak yapılan yeni bir çalışma, ailesel PBK gelişme olasılığının sadece birinci derece akrabalarda değil, aynı şekilde PBK hastalarının ikinci ve üçüncü derece akrabalarında da ortaya çıkabileceğini gösterdi. Bununla birlikte, artan PBK riski, sırasıyla 1,66 (1,00-3,02) ve 1,42 (0,99-2,20) risk oranlarıyla dördüncü ve beşinci derece akrabalarda bile anlamlı olma eğilimindeydi. Bu verilerin neticesinde PBK etiopatogenezinde genetik yatkınlığın önemli olduğu görülmektedir (43).

Kuzey Amerika, Avrupa ülkeleri, Japonya ve Çin’de son genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS) analizlerine göre, PBK’ya duyarlılıkta güçlü etkisi olan diğer HLA alelleri tanımladı ve PBK duyarlılığına katkısı olan 40’tan fazla HLA olmayan aleli ortaya çıkardı (44–47,47–55). İtalya bölgesinde yapılan bir çalışmaya göre; HLA-DRB1*08, DRB1*14 ve DPB1 alelleri PBK için hastalık predizipozan şeklinde değerlendirilirken, DRB1*11 aleli ise hastalığa karşı koruyucu olarak değerlendirilmiştir (56). Risk alelleri çalışma ve bölgelere göre farklılık oluştursada,

bu risk alelleri antijen sunumu ve interleokin (IL)-12 üretimi ve T hücrelerinin aktivasyonunu içeren gen yollarına aittir. Bu yollar PBK etiopatogenezinde önem arz eder.

Epigenetik faktörlerin de PBK üzerinde etkili olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur. Histon modifikasyonu, DNA metilasyonu ve düzenleyici kodlamayan RNA'lar (siRNA, miRNA, snRNA vb.) epigenetik modifikasyonlar olarak bilinmektedir. Epigenetik etkenlerin hastalık seyri, semptomlar ve tedavi yanıtı üzerine etkisinin de olduğu söylenmektedir (57).

2.1.3.3. Çevresel faktörler

Çevresel faktörler olarak, yapılan büyük boyutlu vaka kontrol çalışmaları idrar yolu enfeksiyonları ve sigarayla PBK arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (58–61). Yine yapılan çalışmalarda ruj, saç boyası ve oje gibi kimyasalların PBK'da toleransın kırılmasında rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (60,62–66). Çevresel faktörler açısından, PBK'lı hastalarda bağırsak mikrobiyota "kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik komünitelerdir" sın da disbiyozis " mikrobiyota içerisinde bir dengesizlik oluşması durumu " izlendi ve tuhaf bir şekilde UDKA tedavisi ile kısmen çözüldü (67). Diyet, mikrobiyomu etkileyebilecek en önemli dış etkindir ve mikrobiyomda ki değişiklikler safra asitlerinden etkilenebilirler (68). Mikrobiyatada ki bu değişiklikler sonucunda PBK'da ortaya çıkan kronik kolestaz, safra asidi taşıyıcılarının ve nükleer reseptörlerin anormal salınımına neden olabilir, buna bağlı karaciğer hasarı gelişebilir (69). PBK etiopatogenezinde safra asitleri ve safra tuzlarının aldığı rol bayağı karmaşık olup ve birbiriyle etkileşim halinde olan birden fazla mekanizmadan etkilenmektedir. Lakin sağlıklı bir "mikrobiyom" oluşturmanın otoimmün karaciğer hastalığının oluşumu üzerindeki etkileri daha netlik kazanmamıştır. Sağlıklı bir mikrobiyomun, tek zincirli yağ asitleri (70) ve TNFa ve IFNy gibi daha az proinflamatuvar sitokinler gibi ürünler için faydalı olma eğiliminde olduğu bilinmektedir (71).

2.1.4. Klinik Semptom ve Bulgular

2.1.4.1. Primer biliyer kolanjitin histolojisi

PBK'da tanı için çoğunlukla KC biyopsisine gerek kalmamıştır. Histolojik ifadeyle PBK, interlobüler ve septal safra kanallarına etki gösteren kronik, süpüratif özellik barındırmayan kolanjittir. Florid kanal lezyonu histolojik olarak primer biliyer kolanjite spesifik olup tanım olarak; fokal lezyonların safra yolları etrafında belirgin inflamatuvar hadiseler ve nekroz göstermesine denir. Enflamatuvar bu oluşum, nekroze kolanjiyositlerin bazal membranı ile bağlantı durumundadır ve plazma hücreleri, makrofajlar ve polimorfonükleer hücreler burada bolca (özellikle eozinofiller) bulunur. Bazen, daha sıklıkla PBK'nın ilk dönemlerinde epitelooid granülomlar görülür (72). Eğer var ise arteriyel lezyon az sayıdadır. Lakin, portal venüller çoğunlukla inflamasyona bağlı tıkanır. Terminal hepatik venül dediğimiz yapılar fibröz artışından sorumlu olup, daha az sıklıkta da siroz gelişmişse merkezi bir konum olarak işlev yaparlar. Safra kanalı azlığı diğer adıyla duktopeni sıklıkla %50'den daha az safra kanalı içeren portal yolları kasteder (71).

Karaciğer biyopsisinde alınan örnek boyutu önem arz eder. Minimum 10 ile 15 portal yol bulunmalı ve kolanjit ile duktopeniyi anlamlı bir şekilde değerlendirmek ya da dışlamak adına birden fazla alana bakılmalıdır (71).

PBK'da histolojik olarak 4 evre izlenir. Evre I, florid safra kanallarından bağımsız portal inflamasyon görülmesidir. Evre II, hepatik parankime uzanım gösteren periportal lezyonların aşamalı bir şekilde artışını ifade eder. Evre III, hepatik parankimin fazlaca fibröz septumlarla hasarlanmasını ifade eder. Evre IV, rejenerasyon nodüllerinin olduğu sirotik fazı ifade eder. Nakanuma ve ark. kısa süre önce bu dört aşamadan oluşan sistemi tanıttı (71).

Tablo 1: Primer Biliyer Kolanjitin Histolojik Evreleri

Primer Biliyer Kolanjitin Histolojik Evreleri
• Evre 1 ilerleme yok • Evre 2 hafif ilerleme • Evre 3 orta derecede ilerleme • Evre 4 ileri ilerleme

Tablo 2: PBK'nın Histolojik Evreleme Sistemi (Nakanuma ve Ark.)

I. PBK Evresinin Belirlenmesi İçin Histolojik Bulgular ve Puanlama

A. Fibrozisin skorlanması

Puan 0	Portal fibrozisi yok veya fibrozis portal yollarla sınırlı
Puan 1	Periportal fibrozis veya eksik septal fibrozis ile birlikte portal fibrozis
Puan 2	Değişken lobüler düzensizlik ile fibrozun köprülenmesi
Puan 3	Rejeneratif nodüller ve yaygın fibrozlu karaciğer sirozu

B. Safra kanalı kaybının skorlanması

Puan 0	Safra kanalı kaybı yok
Puan 1	Portal yolların <1/3'ünde safra kanalı kaybı
Puan 2	Portal yolların 1/3 ila 2/3'ünde safra kanalı kaybı
Puan 3	Portal yolların > 2/3'ünde safra kanalı kaybı

C. Orsein-pozitif granüllerin birikmesinin puanlanması

Puan 0	Granül birikmesi yok
Puan 1	Birkaç periportal hepatositte, portal yolların <1/3'ünde granül birikmesi
Puan 2	Granüllerin, portal yolların 1/3 ila 2/3'ünde çeşitli periportal hepatositlerde birikmesi
Puan 3	Birçok hepatositte portal yolların > 2/3'ünde granül birikimi

II. İki veya Üç Kriterin Toplamına Göre Evreleme

Evre	Puan Toplamı	
	İki kriter	Üç kriter
EVRE 1	0	0
EVRE 2	1-2	1-3
EVRE 3	3-4	4-6
EVRE 4	5-6	7-9

- İki kriter: fibrozis ve safra kanalı kaybı.
- Üç kriter: fibrozis, safra kanalı kaybı ve orsein pozitif granüllerin birikmesi.

2.1.4.2. Klinik belirtiler

PBK ortaya çıkmasından uzunca bir süre önce asemptomatik seyredebilir. İmmünolojik, biyokimyasal tetkikler ile görüntülemeler PBK'nın asemptomatik dönemde tanı almasında artışa yol açmıştır. Asemptomatik dönemde çoğunlukla PBK'nın fiziksel semptom ve bulguları ortaya çıkmaz, neredeyse hastaların çok büyük bir bölümünde (%95) serum anti-mitokondriyal otoantikorlar pozitif saptanır (73). PBK'nın semptomatik dönemdeki en önemli semptomlarını yorgunluk ve kaşıntı oluşturmaktadır. Bu semptomlar ve hastalık evresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır, fakat hastalığın ileri evrelerinde daha fazla semptom görülmektedir (71).

Tablo 3: Primer Biliyer Kolanjit Klinik Semptom ve Bulguları

Primer Biliyer Kolanjit Klinik Semptomları
• Yorgunluk • Kaşıntı • Karın ağrısı • Hafıza ve Konsantrasyon Bozukluğu • Malabsorbsiyon ve yavaş ilerleyen kilo kaybı • Yağ sindirim bozukluğu ve steatore
Primer Biliyer Kolanjit Klinik Bulguları
• Hiperpigmentasyon • Sarılık • Ksantom • Ksantelezma • Kseroz (kuru cilt) • Ayak veya tırnak mantar enfeksiyonu • Hepatomegali • Splenomegali • Portal Hipertansiyon Gelişenlerde; ödem, asit, örümcek nevüs vb. siroz bulguları
Primer Biliyer Kolanjit Ekstrahepatik Belirtileri
• Sjogren sendromu (Sicca sendromu) • Tiroid Hastalığı • Skleroderma (CREST sendromu) • RA • Çölyak Hastalığı • Otoimmün Hepatit • Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı • Hemolitik anemi

2.1.4.2.1. Semptomlar

- **Yorgunluk**

Yorgunluk PBK'nın en fazla ortaya çıkan semptomudur, %50 ile %78 oranında ortaya çıkar ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkiler (74). Yorgunluk düzeyinin şiddeti ile sağkalımın azalması arasında bir ilişki ortaya konabilir. (75) PBK'daki yorgunluğun nedeni tam olarak aydınlatılmamıştır; fakat bazılarında sebep ortostatik hipotansiyon, gündüz uyku hali, bilişsel kusurlar veya kasda biriken laktik asitin atılım bozukluğuna bağlı ortaya çıkabilir (76). PBK sebebiyle oluşan yorgunluk kısmen sabittir daha az olarak da zamanla yavaşça ilerleyebilir (77).

- **Kaşıntı**

PBK hastalarında kaşıntı %20 ile %70 arasında ortaya çıkmaktadır (78) Asemptomatik dönemde tanı konulmasıyla birlikte yaygınlığı eskiye göre azalmıştır (79). Kaşıntı genellikle lokalize ve yaygın olup giysilerin temas bölgeleri, sıcaklık ile gebelikte artış göstermektedir. Sirkadiyen bir ritme sahiptir, akşam saatlerinde şiddeti artar. PBK'da seyir olarak kaşıntı, dalgalı seyredip göreceli alevlenme ve iyileşme dönemleri içerir. Paradoksal olarak, kronik karaciğer hastalığı gelişmiş olanlarda azaldığı bildirilmiştir (80).

- **Karın ağrısı**

PBK'da tahmini %17 oranında sağ üst kadranda ağrı oluşur. Spesifik bir özelliğe sahip olmayıp progresyon göstermez. Etiyolojisi netleşmemiş olup hastalığın evresiyle korele değildir. Sıklıkla kendiliğinden kaybolur (81).

- **Hafıza ve konsantrasyon bozukluğu**

PBK'da hafıza ve konsantrasyonda bozukluğu da bildirilmiştir (82).

- **Malabsorbsiyon, yavaş ilerleyen kilo kaybı ve steatore**

PBK hastalarında safra asitlerinin salgı metabolizmasının bozulması ile salınımı azalır, buna bağlı steatore “dışkıda 7 g/gün’den fazla yağ atılımı” gelişir. PBK’da bu safra tuzlarının azlığına bağlı yağ emilimi bozulur ve bakteriyel aşırı çoğalma ortaya çıkar (83).

2.1.4.2.2. Bulgular

- **Hiperpigmentasyon**

Sherlock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ciltte oluşan hiperpigmentasyon melanositlerdeki melanin sentezinin aşırı artmasına bağlı olmaktadır (84). Bir hipoteze göre, PBK’da artmış serum bakır seviyeleri, tirozinaz enziminin aktivasyonunda artışa ve ciltte birikmesi hiperpigmentasyonla sonuçlanan melanin sentezinin artışına sebep olabilir. Bakır birikimine bağlı ciltte bronz bir renk oluşturur (85).

- **Sarılık**

PBK’da bir diğer önemli bulgu sarılıktır, ancak uzun süre (2 yıl veya daha fazla) oluşmayabilir. Sarılık PBK’nın genelde son evresinde oluşur (86). Serumdaki konjuge bilirubin düzeylerindeki artış ile birlikte sarılık da daha belirginleşir. PBK hastalarının tahmini dörtte birinde kaşıntı ve sarılık birlikte görülür.(84)PBK’da eğer sarılık ilk bulgu olarak ortaya çıkarsa PBK’nın sarılık görülmeyen formuna nazaran son evreye ilerleme daha hızlı olup daha az sağ kalımla kendini gösterir (87).

- **Hepatosplenomegali**

PBK’da başlangıç dönemlerinde hastaların %70 ile %80’inde karaciğerde orta düzeyde bir büyüme görülür. Hastalık ilerledikçe karaciğerin boyutunda da yavaşça artış devam eder. Hepatomegali, safra asitlerinin artmış ve toksik etkisine bağlı olarak hepatosit hasarına kompensasyon mekanizması olarak gelişir. Splenomegali PBK’da tipik değildir, hastalarda genelde son dönemde %20 oranında izlenir, ayrıca portal hipertansiyonun bir belirtisidir (88).

2.1.4.2.3. Ekstrahepatik Hastalıklar

- **Sjögren sendromu**

SS, PBK'nın en fazla görülen ekstra hepatik bulgularının başındadır, görülme oranı %3,5 ile %73 arasındadır (89). SS, ekzokrin bezlere lenfosit istilasıyla görülen progresyon gösteren bir otoimmün hastalık olarak tanımlanır. İlerleyen dönemde ekzokrin bezlerden azalan salgı sonucunda (en çok hasarlanan bezler lakrimal ve tükürük bezleri) göz ve ağız kuruluğu meydana gelir (90). PBK'da en yaygın ekstra hepatik hastalığın SS olmasının en olası nedeni, iki vakada da tahminen kronik otoimmün epitelit belirtileri olmasıdır (91).

- **Tiroid hastalığı**

Tiroid bozuklukları PBK'da %5,6 ile %23,6 arasında görülmektedir. PBK'da en sık hipotiroidi mevcuttur ve hipotiroidi de en çok Hashimoto tiroiditi görülür. PBK'lı hastalara yönelik yapılan bir çalışmada %9 oranında tiroid bozuklukları tanısı bildirildi (89). PBK'ya yönelik bir başka araştırmada, bütün vakaların %20,4'ünü Hashimoto tiroiditi, %3,2'sini ise Graves tiroiditi oluşturmaktaydı (92).

- **Skleroderma**

Sistemik skleroz (SSc), PBK'da görülen diğer bir ekstra hepatik bulgudur, görülme sıklığı %1,4 ile %12,3 şeklindedir (89). SSc cilt, akciğer, gis, kalp, kas-iskelet sistemini etkileyebilen fibrozisle giden, bir otoimmün hastalıktır. Cilt tutulumuna göre 2'ye ayrılır; sınırlı kutanöz SSc (lSSc) (eski terminolojisi CREST sendromu) ve yaygın kutanöz SSc'(dSSc)dir (93).

2.1.4.3. Laboratuvar parametreler

PBK'da belirgin laboratuvar anormallikler artmış ALP, antimitokondriyal antikorlar (AMA), antinükleer antikorlar (ANA) ve hiperlipidemidir. Diğer bulgular arasında aminotransferazlarda kısmen var olan yükseklik ve artmış bilirubin düzeyleri olabilir.

2.1.4.3.1. Serolojik markerlar

Walker ve arkadaşları PBK'lı vakaların serumlarında AMA'ları gözlemleyen ilk bilim adamlarıydı (94) AMA'lar birden fazla hastalıkta görülebilir; fakat anti-M2 AMA'lar çoğunlukla PBK'ya spesifiktir (95). AMA'lar, PBK vakalarında yüzde 95 oranında serumda pozitif saptanır.(96)

ANA, PBK vakalarının % 70 inde pozitifdir (97–102). Farklı boyama paternleri vardır. Bunlardan ikisi PBK'ya spesifik olarak kabul görür. Çoklu nükleer nokta modeli (hedef antijen, Sp100) ile halka benzeri/membranöz model (hedef antijenler, gp210, nükleopirin p62 ve lamin B reseptörü). Antisentromer, anti-SSA/Ro ve anti-ds DNA antikorları gibi diğer antikorlar da PBK'da saptanabilir. ANA'nın PBK hastalığı için iki sebepten dolayı önemi fazladır. İlk olarak bu antikorların varlığı otoimmün hepatit veya otoimmün hepatit/PBC örtüşmesi durumu ile karışıklık oluşturabilir. İkinci olarak, ANA'nın varlığının PBK'nın hızlı seyri ve kötü prognozu ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (99,103–105).

2.1.4.3.2. Karaciğer testleri

PBK vakalarında serum ALP ve GGT düzeyleri anlamlı bir biçimde artmıştır (106). Bu enzim aktiviteleri PBK'da asemptomatik dönemden itibaren artmaya başlar (88). ALP ve GGT, PBK'da referans aralığının 10 katı ve üstüne çıkar. ALP miktarı ile hastalık evresi arasında bir ilişki yoktur (86). PBK'da erken dönemde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) ya normal düzeyde ya da hafif artmış şekildedir (88).

2.1.4.3.3. Hiperbilirubinemi

PBK'da erken dönemde artmış bilirubin düzeyleri beklenmez (107). PBK vakalarında klinik semptom ve bulgularının gözlemlendiği dönemde kan total ve konjuge bilirubin seviyeleri artar ve az bir hastada ciddi düzeylere ulaşır. Yüksek serum bilirubini prognostik açıdan kötü kriterdir (108).

2.1.5. Tanı, Ayırıcı Tanı ve Komplikasyonlar

2.1.5.1. Tanı

2.1.5.1.1. Tipik PBK

PBK tanısı ekstra hepatik kolestazın dışlanmasıyla sonra 3 tane tanı kriterinin 2 veya daha fazlasının olması ile koyulur. Birinci olarak kolestatik enzimlerin (en başta ALP) artmış olması, ikinci olarak AMA'nın pozitif olması ve üçüncü olarak spesifik karaciğer histolojisi (67,71,109). AMA PBK'da en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir, bundan dolayı AMA ve ALP'nin birlikte artması PBK tanısına yeterlidir ve genelde karaciğer biyopsisine gerek yoktur (110). Lakin, kısa süre önce yapılan büyük boyutlu retrospektif çalışmanın (111) verilerine göre, erken dönemde histopatolojik evre sağkalımın bağımsız bir prognostik faktörü olduğundan, karaciğer biyopsisi hastalığın uzun döneminde sonuçların tahmini için önerilir ancak tanıda direk gerekli değildir. Gerekli olduğu bazı durumlar biraz sonra aşağıda özetlenecektir.

Tablo 4: PBK Tanı Kriterleri

Ekstra hepatik biliyer obstrüksiyon ve karaciğere ait komorbid bir durum yoksa; aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlası ile tanı konur.(71)
• Alkalen fosfataz normalin üst sınırının en az 1,5 katı • Sistemik hastalıkların yokluğunda pozitif AMA varlığı (immünofloresan tahlil titresi >1:40); AMA negatifse diğer PBK'ya spesifik otoantikör [sp100 veya gp210]) varlığı • PBK 'da spesifik histolojik kanıt görülmesi

Tablo 5: PBK Tanısında KC Biyopsisinin Yeri

PBK Tanısında KC Biyopsisi Düşündürecek Durumlar
• ALP yüksek, AMA pozitif, PBK e ait klinik tablo mevcut: Ek tanısal testlere gerek bulunmaz. • ALP yüksek, AMA pozitif, PBK e ait klinik tablo mevcut değilse: Bu durumda tanıyı kesinleştirmek için KC biyopsisi gerekir. • ALP normal, AMA pozitif: Bu durumda PBK şüphesi var ise ek tanısal testlere gerek yoktur. • ALP yüksek, AMA negatif: Bu durumda hastadan MRCP, hepatit markerları, EBV ve CMV virüs, gebelik testi istenir. Eğer bu tetkikler negatif gelir ve 6 ay süresince ALP halen yüksekse KC biyopsi gereklidir. • ALP normal, AMA negatif: Bu durumda PBK tanısı dışlanır, diğer etiyolojik nedenlere yönelinir.

2.1.5.1.2. Atipik PBK

- **AMA-negatif PBK**

AMA negatif PBK, serum AMA'sı negatif olan ancak kliniği, karaciğer histolojisi ve doğal seyri tipik AMA pozitif PBK'lı hastalar ile aynı bireyleri gösterir. Kesinlik kazanmayan "otoimmün kolanjiyopati" veya "otoimmün kolanjit" terimleri, AMA-negatif PBK hastaları için kullanılmamalıdır. Antikorların sp100, gp210, anti-kelch benzeri 12 ve anti-heksokinaz 1'e (var olduğunda) spesifikliği ele alınırsa, AMA-negatif PBK tanısı, yalnızca bu PBK'ya özgü otoantikorların yokluğunda karaciğer biyopsisi gerektiğini gösterir (71).

AMA negatif PBK vakaları, AMA pozitif PBK ile çok büyük oranda benzerlik göstermesine rağmen, antinükleer ve anti düz kas antikorlarının daha yüksek olması ve daha az serum IgM düzeyleri gibi küçük ayrılıklar

bildirilmiştir (112). AMA pozitif PBK'ya göre AMA negatif PBK, daha yoğun hepatik olmayan otoimmüniteye sahiptir (113), ayrıca sosyal ve duygusal yaşam kalitesi AMA pozitif PBK'ya kıyasla daha kötü seyreder (114). Bir diğer bulgu olarak histolojik açıdan AMA negatif PBK'da, daha çok safra kanalı harabiyeti ve kaybı olur (115).

- **PBK ve AIH örtüşme sendromu (overlap sendromu)**

PBK ve AIH örtüşme sendromu için gerçek bir tanımlama mevcut değildir. PBC/AIH örtüşmesi çoğunlukla AMA-pozitif PBK tanılı vakalara beraberinde AIH eşlik etmesidir ve rastgele AMA saptanan AIH vakaları için kullanılmamalıdır (71).

Bu hastalar için en çok kullanılan kriter olan Paris kriterleri, aşağıdaki üç tanı kriterinden ikisi ile konur (116)

- Alanin aminotransferaz aktivitesinin normalin üst sınırının 5 katından fazla olması.
- IgG normalin üst sınırının en az 2 katı ve/veya pozitif anti-düz kas antikor.
- Orta veya şiddetli arayüz hepatiti ile karaciğer biyopsisi.

PBC/AIH örtüşmesine yönelik az sayıda küçük araştırmalar mevcuttur. Ortalama 5-6 yıl arasında izlenen bu 26 vaka, klasik PBK'lı 135 hastayla kıyaslandı. Bu çalışma, PBK'nın portal hipertansiyon, ölüm veya karaciğer nakli ihtiyacı ve olası veya kesin Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu skoru komplikasyonları açısından AIH'e kıyasla kötü seyirli olduğunu gösterdi (117).

2.1.5.2. Ayırıcı anı

Tablo 6: PBK Ayırıcı Tanısı

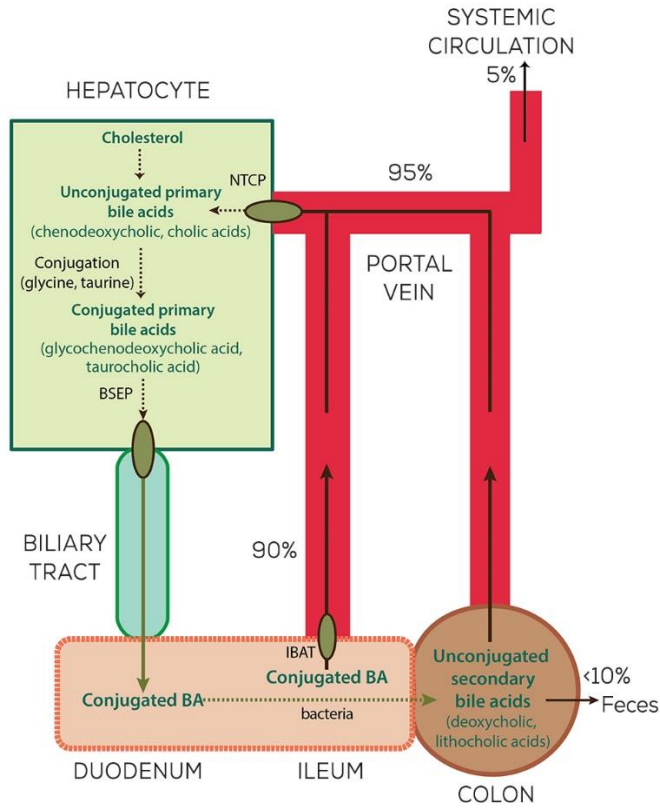
Hepatosellüler nedenler kaynaklı kolestaz
➤ Alkolik ya da non alkolik hepatit ➤ Metabolik hastalıklar (Galaktozemi, tirozinemi, kistik fibrozis gibi) ➤ Benign infiltrasyon (Amilodidoz gibi) ➤ Malign infiltrasyon (lenfoma, metastaz gibi) ➤ Damar problemlerine bağlı hastalıklar (Budd Chiari sendromu, Portal ven trombozu, Sağ kalp yetmezliği) ➤ Viral hepatitler
Mekanik tıkanıklık sonucu gelişen kolestaz
➤ Primer sklerozan kolanjit ➤ Sekonder sklerozan kolanjit ➤ Safra yollarında taş ➤ Ampulla tümörleri ➤ Metastatik maligniteler ➤ Abseler ➤ Kolanjiyokarsinom
Kanalikülleri ya da küçük safra yollarını etkileyen kolestaz
➤ Primer biliyer kolanjit ➤ Primer sklerozan kolanjit ➤ IgG4 ilişkili hastalıklar ➤ Gebeliğin intrahepatik kolestazı ➤ Gilbert sendromu ➤ Crigler Najjar sendromu ➤ Dubin Johnson ve Rotor sendromu ➤ BRIC (Benign rekürren kolestaz) ➤ PFIC (Progressif ailevi intrahepatik kolestaz)
İlaçlar
Hepatosellüler kolestaz yapanlar; Hormon preparatları, amoksisilin-klavulunik asit, trimetoprim -sulfometaksazol, azatiopürin, siklosporin, NSAİ ilaçlar gibi Duktular kolestaz yapanlar; Allopürinol, amoksisilin-klavulunik asit, azatiopürin, barbitüratlar, kaptopril gibi

2.1.5.3. Komplikasyonlar

2.1.5.3.1. Hiperlipidemi

Kolesterol vücudun tüme yakınında sentezlenen bir moleküldür, aynı zamanda safra tuzlarının da öncülüğünü oluşturur. Karaciğer vücudun kolesterol metabolizmasında esas organdır. Diyetteki besinlerden elde edilen ve dokudan sentezi yapılan kolesterol, bağırsak lümenine salınan safra tuzları, safranin içinde bulunan kolesterol ve periferik dokulara giden lipoproteinler arasında kolesterolün yapım ve kullanım dengesi bulunmaktadır. Safrayı; kolesterol, safra tuzları ve fosfotidilkolin oluşturur. Kolestaz durumunda safra asitlerinin salınım ve safradaki kolesterol metabolizmasındaki değişiklikler hiperkolesterolemiye sebep olur. Bu durumu daha açık bir şekilde kavramak için kolesterol ve safra tuzu sentezine bakmak gerekir.

Kolesterol iki asetil KoA'nın tiyolaz enzimiyle birleşmesine bağlı oluşur. Meydana gelen asetoasetil KoA molekülüne bir asetil KoA'nın daha eklenmesi sonucunda Hmg KoA sentezlenir. Çokca kullandığımız statinler Hmg KoA redüktaz enzim inhibitörleri olup Hmg KoA'nın mevalonata dönüşümünü inhibe ederler. Hmg KoA redüktaz enzimi kolesterol sentezinde düzenleyici rol oynamaktadır; insülin, tiroid hormonları enzim aktivitesini olumlu etkilerken, glukagon ve glukokortikoidler olumsuz etkiler. Kolesterol safra asitlerinin karaciğerde öncü molekülüdür. Primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asit olarak bilinir. Peroksizomlarda glisin ve taurin ile konjuge olup safra tuzlarını oluşturur. Böylece daha hidrofilik ve çözülebilir bir hal alırlar. Safra tuzları; glikolik asit, glikokenodeoksikolik asit, taurokolik asit ve taurokenodeoksikolik asittir. Meydana gelen safra tuzları kolesterolün vücuttan atılımında rol oynayan en baş moleküldür. Primer safra asitleri yapısından hidroksil grubunu atınca sekonder safra asitleri oluşur. Deoksikolik asit ve litokolik asit sekonder safra asitleridir, bu olay bağırsak bakterilerince meydana gelir. Primer safra asitleri ve safra tuzları %95 düzeyinde enterohepatik sirkülasyona katılır, litokolik asit ise hidrofobik yapısından mütebellit enterohepatik sirkülasyona katılmaz ve feçeşle atılır. Enterohepatik sirkülasyondan sonra tekrar karaciğere gelen safra asitleri tersiyer safra asitleri şeklinde isimlendirilir, bunlardan bir tanesi PBK tedavisinde kullandığımız ursodeksikolik asittir.



Şekil 1: Safra Asitlerinin Biyosentezi ve Enterohepatik Sirkülasyonu

Kolestazın meydana gelmesi ile birlikte safra asit salgısı azalmaya başlar, miçel meydana gelmez ve bağırsaktan kolesterol emilim miktarı düşmeye başlar. Buna bağlı olarak gelişen kompensasyon ile LDL'nin karaciğer tarafından alımında azalma gerçekleşir. Safra asitlerinin kolestazdan sonra hepatosit ve plazmadaki miktarı yükselir, yükselen bu safra asitlerinin deterjan etkisini nötrlemek amacıyla kolesterol ve fosfolipit düzeyleri artar ayrıca koruyucu bir lipoprotein-x dediğimiz anormal yapı oluşur.

PBK'da erken dönemde plazmadaki PhL'ler, TC, VLDL-C, LDL-C ve HDL-C düzeyleri yükselir ve anormal bir Lp-X oluşur (118). PBK'da artmış HDL-C den çoğunlukla apolipoprotein A1 (ApoA-1) sorumludur (119,120). Hepatositlerin protein sentez görevlerinin bozulduğu Lp-X'in olduğu PBK'nın geç dönemlerinde HDL-C miktarı anlamlı düzeyde düşer (120). Lp-X safra asitleri, albümin, yüksek oranda esterleşmemiş (serbest) kolesterol ve PhL'lerden oluşur. Kolesterol esterleri ve trigliseritlerin hidrofobik çekirdeğini çevreleyen tek bir PhL katmanından oluşan normal LP'lerinin tersine, Lp-X veziküler yapıdadır. Lp-X'in ayrıca kuvvetle

muhtemel PhL yüzeyine bağlanmış apoA-1, apo-E ve apo-C gibi değiştirilebilen apolipoproteinleri mevcuttur, ancak Lp-X apo-B bulundurmaz (121). LDL ye benzeyen Lp-X Apo-B içermediği için LDL reseptörlerine bağlanmaz, bundan dolayı LDL reseptörlerinin aracılık ettiği hepatik klirens den etkilenmez (122). Lp-X'in içerisinde Apo-B barındırmamasının temel nedeni, muhtemelen safra fonksiyonunu yapamayan karaciğeri teğet geçerek, PBK'da ki dolaşımda bulunan fazla safra asitleri ve kolesterolün sistemik dolaşımdan uzaklaşmasını sağlamaktır (6). Plazma Lp-X miktarını; kolestaz düzeyi ile LCAT eksikliğinin belirlediği bildirilmiştir (6). Konjenital bir bozukluk olan LCAT eksikliğini, Lp-X'in varlığına düşük HDL-C düzeyi, anemi, kornea opaklığı ve bozulmuş böbrek fonksiyonu oluşturur (6).

PBK'da artan Phl ile kolesterolün nedeni, kolestaz arttıkça sistemik dolaşımda artan safra asitlerinin deterjan etkisini nötürlemeye çalışmaktır. Bundan dolayı PBK'da artmış plazma TC miktarıyla birlikte artmış HDL düzeyleri görülür, buda ateroskleroz ve kardiyovasküler hadiseler bakımından düşük risk teşkil eder (6).

Karaciğer hastalıklarında Lp-X'in tespiti çok değerlidir, çünkü saptandığı durumda kolestazın en spesifik göstergesi kabul edilir. Bununla beraber Lp-X tespitinin karmaşıklığı ve biyokimyasal testlerin kolestaz açısından kolay ölçülür ve anlamlı olması, Lp-X testinin çok nadiren kullanılmasına sebep olur (6).

2.1.5.3.2. Metabolik Kemik Hastalığı

PBK'da osteoporoz (%14-52), osteopeni (%30-50) ve kırık ihtimali normale göre artmıştır. PBK'da osteoporoz gelişme riski artmış kolestaz ve histolojik olarak ileri aşamalarda daha çok görülür, fakat hastalığın erken dönemlerinde de görülebilir. Postmenopozal kadınlarda metabolik kemik hastalıkları görülme sıklığı daha fazladır (123–125).

Kemik mineral yoğunluğu (BMD), kolestaz ve hastalığın şiddetine bağlı olarak PBK'da ilk dönemde ve daha sonra 2 yılda bir bakılmalıdır. PBK hastalarında kalsiyum ve D vitamini replasmanına yönelik farklı görüşlerde çalışmalar vardır. En güncel EASL kılavuzları, sağlıklı beslenen ve kalsiyum malabsorbsiyonu olmayan

hastalarda kalsiyum desteğine gerek olmadığını, yine hastaların D vitaminini miktarına göre gereklilik hali destek tedavi verilebileceğini söylemektedir (110). Lakin son AASLD Kılavuz'una göre ise, PBK'lı tüm hastalara diyetle ve gereklilik hali destekleyici tedavi ile günlük 1000-1500 mg kalsiyum ve 1000 Uluslararası Birim D vitamini verilmelidir (71). Yalnız bu konuda kesin bir kanıt olmayıp takip eden hekimlere D vitamini değerine minimum yılda bir kere bakmaları ve gerekirse D vitamini ve kalsiyum desteği vermeleri öneriliyor. Bu durum dışında PBK birinci basamak kılavuzlarında söylendiği üzere sigarayı bırakma, alkol tüketilmemesi veya azaltılması ve ağırlık verme aktiviteleri gibi durumlar için danışman desteği verilmelidir (126).

BMD skoru ve klinik duruma göre kırık ihtimali çok yüksek olan hasta grubuna farmakolojik tedavi önerilmektedir. T skoru $\geq -2,5$ olan vakalar için tedavi endikasyonu olup; T skoru $-1,0$ ile $-2,5$ arasındaki vakalar için halen netlik kazanmamıştır. Farmakolojik tedavi seçenekleri PBK hastalarında normal osteoporoz hastalarına benzer olup, buna yönelik bazı çalışmalar mevcuttur (126). Zein ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, PBK vakaları haftada 70 mg alendronat ($n = 17$) veya plasebo ($n = 17$) ile randomize edildi. Alendronat alan vakalarda, plaseboya göre lomber omurga ve proksimal femurun BMD'sinde anlamlı düzelme izlendi; her iki grupta içinde güvenlik aralığı benzerdi (127). Yine benzer bir çalışmada, 42 hasta 2 yıl boyunca aylık ibandronat (150 mg; $n = 14$) ve haftalık alendronat (70 mg; $n = 19$) tedavisi ile randomize edildi ve her iki grupta da lomber omurga ve kalça yoğunluğunda iyileşme, güvenlik benzerdi, lakin ibandronatın sonuçları daha iyiydi (128).

2.1.5.3.3. Hepatosellüler kanser

Siroz olmayan hastalara göre, PBK'da siroz gelişen hastalarda HCC gelişme ihtimali daha fazladır. HCC'nin PBK'da prevalansı 1000 kişi yılı başına aşağı yukarı 0,35 civarındadır; erkek olmak ve ileri histolojik evre PBK'da HCC için risk faktörleridir (129). Yapılan bir meta-analiz, siroz gelişen PBK vakalarında göreceli HCC ihtimalinin 18 kat daha fazla olduğunu belirtti (130). PBK ve siroz gelişen vakaların hepsinde, her 6 ayda bir ultrasonografi görüntüleme ile HCC taraması

yapılmalıdır. Erkeklerde ve ek HCC aile öyküsü olan erken evre PBK hastalarında erken dönemde HCC açısından izlenebilir (126).

2.1.5.3.4. Portal hipertansiyon ve siroz

PBK’da presinüzoidal portal hipertansiyon siroz oluşmadan görülebilmektedir. Rejenerasyon nodüllerine bağlı portal venöz tıkanıklık sonucu olmaktadır ve portal hipertansiyonun meydana gelmesi kötü prognostik faktördür (131). Karaciğerin çatısında oluşan hasar ve rejeneratif nodüller oluşması ile spesifik olan siroz; kronik hepatik inflamasyon ya da kronik kolestaza bağlı gelişebilir. Sirozun ilerleyen döneminde buna bağlı portal hipertansiyon daha sonrada asit ve özofagus varis kanamaları görülebilir. Siroz gelişimi PBK’da kötü prognoz ile ilişkilidir, MELD skoru 14 üzerinde, HCC’nin transplantasyon kriterlerine engel teşkil eden bir durum yok ise karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir. PBK nakil sonrası tekrar görülebilmekte olup bu oran yaklaşık olarak 5 yılda %22 ve 10 yılda %36’dır (132).

Tablo 7: Primer Biliyer Kolanjitte Takip ve Komplikasyon yönetimi (2)

PBK’DA TAKİP VE KOMPLİKASYON YÖNETİMİ
➤ Tam bir metabolik panel, pıhtılaşma faktörleri ve trombosit seviyelerini değerlendirmek için tam kan sayımı dahil olmak üzere her 3 ila 6 ayda bir (tedavi başlatılıyorsa daha erken) karaciğer fonksiyon testi ➤ Her yıl tiroid fonksiyon çalışmaları ➤ Kemik mineral yoğunluğu, DEXA her 2-4 yılda bir taranmalı ➤ A, D ve K vitaminleri de dahil olmak üzere yıllık yağda çözünen vitamin seviyeleri ➤ Hastada siroz varsa veya Mayo risk skoru >4,1 ise her 1 ile 3 yılda bir üst endoskopi (Mayo risk skoru >6,0 olan hastalarda 1 yıllık ölüm riski ~%90 idi) ➤ Laboratuvarlarda sentetik karaciğer fonksiyon bozukluğunun kanıtları da dahil olmak üzere, sirozu olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda karın ultrasonu ve alfa fetoprotein ➤ Majör depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu taraması

2.1.6. PBK Hastalığında Prognoz ve Skorlama Sistemleri

PBK’da tanı sonrası hastalara prognoz ve risk durumu açısından bakılmalıdır. Ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisiyle birlikte vakaların seyrinde anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. Lakin bu hastalarda hala HCC’ye kadar gidebilen komplikasyonlar izlenmektedir. Son dönem hastalıkta takip için risk durumunun değerlendirilmesi önem arz eder.

Tablo 8: PBK’da Kötü Prognostik Faktörler

PBK Hastaların Kötü Prognostik Faktörler
➤ Tanı anında; ➤ Semptom varlığı ➤ Yüksek ALP ve bilirubin düzeyleri ➤ İleri histolojik evre ➤ ANA pozitifliği ➤ Sigara kullanımı ➤ Bazı genetik polimorfizimler ➤ Erkek Cinsiyet

Bazı araştırmalar tanı sırasında asemptomatik olan PBK vakalarının semptomatik olan PBK vakalarına göre prognoz açısından daha iyi olabileceğini belirtmiştir, lakin bu durum tam netlik kazanmamıştır (133,134). Alkalen fosfataz ve bilirubin seviyeleri, KC nakli olmadan yaşam süresiyle ilişkilidir. 4845 kişiyle yapılan 15 çalışmanın meta-analizinde, artan alkalın fosfataz ve bilirubin seviyeleri kötü prognoz ile ilişkilendirildi (135). Evre 4 olarak tanımlanan rejenerasyon nodüllerinin olduğu histolojik faz kötü prognostik faktör olarak değerlendirildi, ayrıca varis kanaması ve hepatoselüler karsinom gelişimi de dahil olacak şekilde sirozla ilişkili komplikasyonların gelişmesi açısından en riskli histolojik faz olarak belirtildi (136,137). Antinükleer antikorların pozitifliği (özellikle antiGp210, antiSp100 ve antisentromer antikorları), karaciğer yetmezliğine ilerleme riski yüksek olan bir alt grubunu gösterebilir (97,99,103,104). Sigara içimiyle ilgili en az iki yapılan çalışma, sigara içmenin daha ileri fibrozis evresiyle bağlantılı olduğunu belirtti (138,139). Bağışıklık ile ilgili genlerin bazı polimorfizimleri (SLCA2 [değiştirici anyon, AE2] ve TNF-alfa), 258 vaka ile oluşturulan bir çalışmada prognoz ve UDKA tedavisine yanıt açısından ilişkisi bulunmuştur (140).

PBK seyrini tahmin etmek açısından fazlaca hasta bulunduran çalışmalarla skorlama sistemleri elde edilmiştir. Bu skorlama sistemleri ile UDKA tedavisine biyokimyasal yanıtı ve PBK'nın uzun dönem etkilerini göstermek amaçlanmıştır.

Globe skoru; UDKA ile tedavi altındaki hastaların ilk yıl sonundaki albümin, ALP, total bilirubin ve trombosit değerleri ile hastaların UDKA tedavine başlama yaşları ile oluşturulmuş, PBK vakalarında riski belirlemek ve UDKA tedavisi alanların KC nakli olmadan yaşamını tahmin etme açısından oluşturulan bir skorlamadır. 0.3 den büyük skor olması halinde nakilsiz sağkalımda anlamlı azalma izlenmiştir (141).

UK-PBC skoru; UDKA tedavisi altındaki 1916 kişi ile yapılmış bir araştırma sonucu oluşturulan bir model olup ilk yıldaki albümin, trombosit, ALP, bilirubin ve transaminaz değerlerine sonucunda elde edilmiştir. Bu skorlama da amaç yüksek riskli olanları belirleyip bunları yakın takibe almak; ayrıca diğer tedavi seçeneklerine geçişi değerlendirmektir (142).

2.1.7. Tedavi

PBK tanısından sonra bu vakaların karaciğere hasar verebilecek diğer etkenler açısından bilgilendirilmesi, uzak tutulması ve korunması önem arz eder. Alkol ve sigaradan uzak durulması, diyabet ile hipertansiyon gibi kronik hastalıkları açısından tedavi ve takip edilmesi, hepatit açısından takip edilip gerek görülmesi halinde aşılınması, obez hastaların kilo vermesi için bilgilendirilmesi gerekir

UDKA PBK hastalarında etkisi raporlanan ilk ilaç olup, PBK gidişatını çok büyük ölçüde değiştirmiş ayrıca FDA'dan onay alan iki tedaviden biridir. UDKA, 13-15 mg/kg/gün dozunda verilir ve PBK olup KCFT yüksekliği mevcut bütün hastalara verilir. UDKA biyokimyasal düzelme dışında, histolojik evre artışını engelleme, varis gelişimini geciktirme ve LT'siz yaşam süresine arttırma gibi etkilere sahiptir (1).

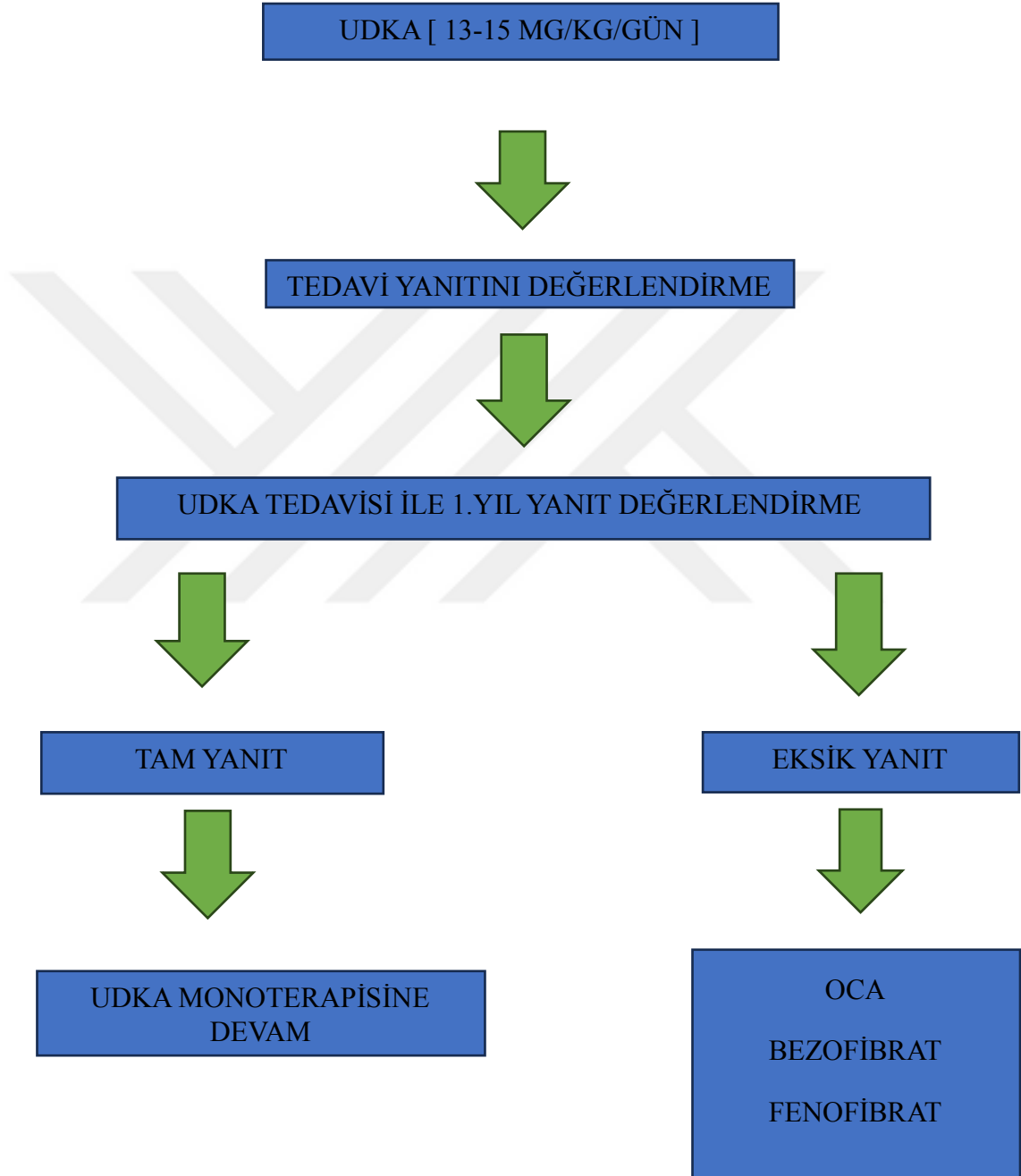
Tablo 9: PBK’da UDKA Tedavisi ile Biyokimyasal Yanıt Değerlendirilmesi(1)

TANIM	HASTA SAYISI	SÜRE	TEDAVİ YANITI
➤ Barselona	192	1 yıl	Normal ALP düzeyi veya ALP düzeyinde >%40 azalma
➤ Paris-I	292	1 yıl	ALP düzeyi <3×ULN, AST düzeyi <2×ULN, normal bilirubin düzeyi
➤ Rotterdam	375	1 yıl	Normal bilirubin seviyesi, normal albümin seviyesi
➤ Toronto	69	2 yıl	ALP düzeyi ≤1,67×ULN
➤ Ehime	83	6 ay	Normal GGT seviyesi veya GGT seviyesinde ≥%70 azalma
➤ Paris-II	165	1 yıl	ALP düzeyi <1,5×ULN, AST düzeyi <1,5×ULN, normal bilirubin düzeyi
➤ Rochester	73	1 yıl	ALP düzeyi ≤1,67×ULN, bilirubin düzeyi ≤1 mg/dL

UDKA, ursodeoksikolik asit; ALP, alkalın fosfataz; ULN, normalin üst sınırı; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, gama glutamil transferaz.

OCA, FXR “farnesoid X reseptörü” denilen nükleer bir safra asidi reseptörünün fazlaca seçici olan yarı sentetik bir hidrofobik safra asidi analogudur.

Naturel ligand kenodeoksikolik asittir, lakin OCA'nın potansiyeli daha fazladır(1). FDA, Mayıs 2016'yla birlikte PBK vakalarında UDKA'ya yanıtı az olan veya olmayan hastalarda UDKA ile kombine ya da tek başına günde tek doz oral yoldan 5-10 mg OCA alımına onay verdi (126).



Şekil 2: PBK Hastalarında Tedavi Akış Şeması

Peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptör- α ve pregnan X reseptörü agonistleri olup safra asidi sentezinin azalmasına ve safra asidi taşıyıcılarının upregülasyonuna sebep olan fibratlara (bezofibrat, fenofibrat gibi) PBK tedavisinde onay verilmemiş olsa da yetersiz UDKA yanıtında bir seçenek olarak görülmektedir (1,143).

PBK tedavisinde birçok ilaç araştırıldı. Bu ilaçlar arasında klorambusil, penisilamin, siklosporin, kortikosteroidler, azatioprin, mikofenolat mofetil, talidomid, metotreksat, malotilat ve kolşisin bulunur. Lakin hiçbirinin tek başına bir faydası izlenmedi (71).

2.1.8. Karaciğer Biyopsisi

PBK’da yukarı da bahsi geçen bütün tedavilere rağmen kompanse edilemeyen siroz veya tedavi edilemeyen baş edilemez kaşıntı durumunda LT’ye son çare olarak baş vurulur. Avrupa Karaciğer Nakli Kayıt Defteri’den elde edilen verilerle yapılan bir araştırma UDKA’nın keşfi ve PBK’da kullanımı sonrası süre gelen 30 yıl içinde LT’de ciddi bir düşüş olduğudur (144). PBK’da LT tedavisinden sonraki süreçte sonuç harika görünse de, PBK’nın nüksü az sayıda değildir (1). Ayrıca Şubat 1983 ile Haziran 2016’daki dönemi kapsayacak şekilde LT yapılmış Kuzey Amerika ve Avrupa bölgesinde ki 785 PBK vakası ile oluşturulan araştırma sonucu, takrolimusun PBK tekrarına sebep olabileceğini bildirdi (145). Nüks eden PBK vakalarının hasta ve greftin yaşama süresine etkisini belirlemek elzemdir. Bununla birlikte, UDCA tedavisi kolestatik göstergelerine yönelik etkili olduğundan, LT’den sonra PBK prevelans ve tekrar durumunu düşüremez. Bundan mütevellit PBK nüksüne önelik daha etkili yollar araştırılmalıdır (1).

2.2. ATEROSKLEROZ

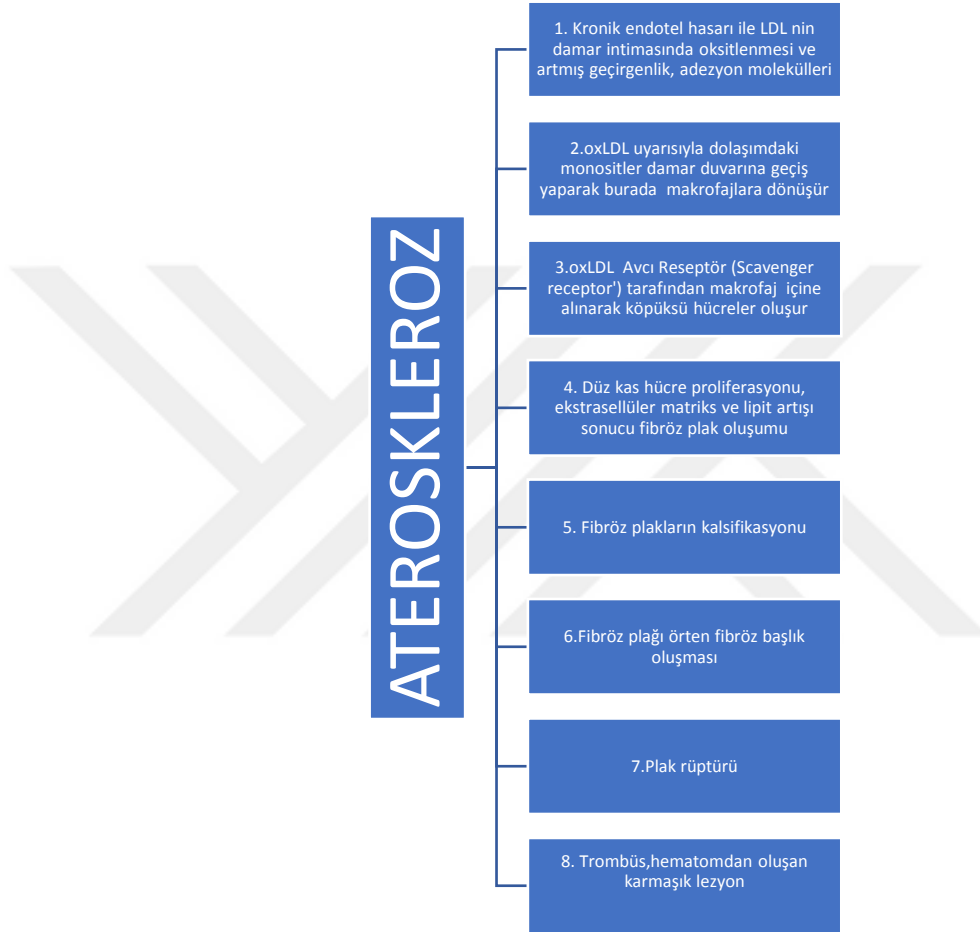
Ateroskleroz koroner, karotis ve periferik arter hastalığının birincil nedeni olup mortalitesi tek başına düşüktür; akut koroner sendromlar serebrovasküler olaylar gibi hayatı olumsuz etkileyen durumların predispozan faktörü olup, yırtılan veya aşınan aterosklerotik damarlara tromboz çökmesidir (146). Kardiyovasküler

risk etkenleri açısından artmış plazma kolesterol düzeyi [>150mg/dl] diğer faktörler olmaksızın tek başına bile ateroskleroz gelişimi açısından yeterlidir (147). Yaş, sigara, diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, artmış VKİ, genetik faktörler ve kronik inflamasyon gibi diğer etkenlerde ateroskleroz gelişiminde rol alır. Alkol, egzersiz ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve onun majör apolipoproteini apoA-I, ateroskleroz ve ona bağlı gelişen hastalıklara karşı koruma sağlar (148,149).

Ateroskleroz, temel yapı taşında lipidi barındıran daha çok büyük ve orta boy arterleri etkileyen kronik inflamatuvar, fibroproliferatif bir durumdur. Endotel hücreleri , lökositler ve intimal düz kas hücreleri aterosklerozda başlıca rol alır (146).

Ateroskleroz yağlı çizgilenmeler dediğimiz aterojenik lipoproteinlerin makrofajlar tarafından uzaklaştırılıp daha sonra bu makrofajlarda lipid artışı olarak adlandırılan köpüksü makrofajların oluşması ile başlar. Kolesterolün okside olmuş şekilde intima tabakası içinde makrofajlarda depo edilmesi inflamasyon artışına sebep olup buna T lenfositler ile sitokinler aracılık eder. Artan LDL miktarı ve LDL oksidasyonu sonucun da makroajlarda birikme meydana gelir ve köpüksü hücre ortaya çıkar. Makrofajlar artan bu LDL'nin damar endoteline hasarını önlemek için LDL'yi içerisinde biriktirmesi koruyucu bir kompanzasyon olarak varsayılmaktadır, lakin köpüksü hücrelerde depolanan kolesterol mitokondriyal stres ile sürecin başlamasında ana etkindir (150). Fibröz plak intima tabakasında düz kas hücre proliferasyonu, ekstrasellüler matriks ve lipid artışı sonucu oluşur (151). Bu fibröz plaklar zaman içinde yaşla doğru orantılı olarak kalsifiye olurlar. İlerlemiş aterosklerozda anjiyogenez ve neovaskülarizasyon fazlaca ortaya çıkar. Endotel proliferasyonu sıklıkla adventisya tabakasındaki vasa vasorumdan meydana gelir ve neovaskülarizasyon olayının en sık olduğu plak tabanına kadar uzanım gösterir (146). Vasa vasorum, temelde büyük arterlerin adventisya tabakasında oluşan bir mikro damar ağıdır. Bu damarların esas amacı arteriyel duvarın dış tabakalarına oksijen ve besin götürmektir (152). Fibröz plak arter lümeni içinde üstünü saran düz kas ve bağ dokusundan oluşan fibröz başlık bulundurur, plak stabilizasyonunu sağlayan en önemli etkende bu başlığın kalınlığıdır. Kardiyovasküler hadiselerin ana nedeni bu aterosklerotik fibröz plaklarda rüptür oluşmasıdır. Plak rüptürü; lipidden

yoğun aterojenik çekirdeğin lümen içine akışkan olan kandan ayırt eden, hasarı sonucu plağın trombojenik çekirdeğini ortaya koyan, fibröz başlıktaki gerçek bir hasar ya da derin yaralanmaya bağlı boşluk olmasıdır (153). Plakların fibröz başlıkları düz kas hücrelerinden fakir, lipid ve inflamatuvar hücrelerden zengin ise rüptür riski daha fazladır.



Şekil 3: Ateroskleroz Patogenezi

2.3. AGATSTON KALSİYUM SKORUNUN ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNİ GÖSTERMESİNDEKİ YERİ

Koroner arter kalsiyumu (CAC), 1940 yıllarından bu yana ateroskleroz açısından önemli bir gösterge olarak belirtilmiştir. Yapılan birden çok çalışma gösterdi ki CAC ile ateroskleroz gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur (154).

Kardiyolog Arthur Agatston ile arkadaşları, 1990'da invaziv olmayan kardiyak görüntülemeler ile koroner arter kalsiyumunu ölçmek amacıyla bir skor oluşturdular. Noninvaziv koroner bilgisayarlı tomografi ile ölçülen Agatston skoru, proksimal koroner arterlerin bütün kesitlerinde oluşan kalsifik lezyonların bütünündeki toplam kalsiyum skoru ile oluşur (155).

CAC taraması yapılan ve mortalite açısından uzun dönem izlenen 25.753 asemptomatik vakanın oluşturduğu araştırmada CAC skoru >100 olan damar miktarı ile, CAC'ın konum ve kalsifik lezyon miktarının ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişiminde önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (156,157).

Tablo 10: Agatston Skoruna Göre Risk Sınıflandırması (158)

CAC SKOR	KARDİYOVASKÜLER RİSK
0	Çok düşük
0-10	Düşük
11-100	Orta
101-400	Orta yüksek
>400	Yüksek

2.4. FRAMİNGHAM KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORU

Framingham Kalp Çalışması, ABD'ye ait Massachusetts şehrinde bulunan Framingham kasabasında yaşayan 5209 erişkin bireyin 1948 yılından itibaren kardiyovasküler hastalıklara yönelik izlenmesidir. Amerika Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) ve Boston Üniversitesi'nin beraber yaptığı bu araştırma prospektif araştırmaların en erken örneklerindendir. KVVH'a ait güncel tıbbi bilgilerin ve KVVH'ın risk faktörlerinin temelini bu araştırma oluşturur. 1948'de 5209 erişkin ile başlayıp 1971'de bu erişkinlerin çocukları ve eşlerinden oluşan 5124 bireyin katılımıyla devam, 2002 de 4095 bireyden oluşan yeni bir grup eklenmiş olup, günümüzde halen üçüncü kuşak bireyler izlenmeye devam etmektedir (159).

Framingham Risk Skoru 1998 yılında Wilson ve arkadaşları tarafından betimlendi. Temel amacı devam eden 10 yıllık süreçte KVV gelişmesini hesaplamak olan Framingham Risk Skoru; yaş, cinsiyet, LDL düzeyi, HDL düzeyi, sigara ile sistolik kan basıncından oluşan parametlerden meydana gelen hesaplama modelidir (160).

Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) resmi internet sitesi ile Framingham Risk Skoru hesaplanmaktadır.

Kalbiniz ne kadar genç?
Erkekler İçin Kardiyovasküler Risk Hesaplama Tablosu

Aşağıdaki risk hesaplama tablosu, size ve doktorunuza, önümüzdeki 10 yıl içinde bir kardiyovasküler olay geçirme riskinizi hesaplamaya yardımcı olmak amacıyla hazırlanmıştır. Risk tahminleri, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'nün Framingham Kalp Çalışması verilerine dayanmaktadır.* Bu risk hesaplama tablosu doktorun koyduğu tanı yerine kullanılmamalıdır. Bu tablodan hesaplayacağınız risk puanını, kalp sağlığınız ile ilgili yapacağınız bir sonraki ziyarette doktorunuzla konuşunuz.

Genel risk puanını hesaplamak için 1. basamaktan başlayın ve 7. basamakta toplam puanınızı hesaplamak için tüm basamakları izleyin. 8. basamakta potansiyel riskinizi bulmak için, 7. basamakta hesapladığınız toplam puanı kullanın. Örneğin, yaşı 55, LDL ("kötü") kolesterolünüz 120, tansiyonunuz 140/90 ise ve sigara içmiyorsanız, toplam puanınız 8'dir. Bunun anlamı, 10 yıl içinde kalp hastalığı gelişme riskinin %18 (ya da yaklaşık 5'te 1 olasılık) olduğudur.

1. Basamak
Yaş
☐ 30-34
☐ 35-39
☐ 40-44
☐ 45-49
☐ 50-54
☐ 55-59
☐ 60-64
☐ 65-69
☒ 70-74
İleri

2. Basamak
LDL Kolesterol (mg/dl)
☐ < 100
☐ 100-129
☐ 130-159
☐ 160-189
☒ > 190
İleri

3. Basamak
HDL Kolesterol (mg/dl)
☐ < 35
☒ 35-44
☐ 45-49
☐ 50-59
☐ > 60
İleri

4. Basamak
Kan Basıncı
Sistolik < 80 80-84 85-89 90-99 > 100
Diyastolik < 60 60-64 65-69 70-74 > 74
İleri

5. Basamak
Diyabet
☒ Evet
☐ Hayır
İleri

6. Basamak
Sigara
☒ Evet
☐ Hayır
İleri

7. Basamak
(1-6. basamakların toplamı)
Yaş 7
LDL Kolesterol 2
HDL Kolesterol 1
Kan Basıncı 0
Diyabet 2
Sigara 2
Toplam Puan 14
İleri

8. Basamak
Toplam puanınızdan koroner kalp hastalığı (KKH) riskinin belirlenmesi
Toplam Puan 14
10 yıllık KKH riski %56
İleri

9. Basamak
aynı yaştaki erkeklerle karşılaştırma
Yaş Ortalama Düşük**
10 yıllık KKH riski 10 yıllık KKH riski
30-34 %3 %2
35-39 %5 %3
40-44 %7 %4
45-49 %11 %4
50-54 %14 %6
55-59 %16 %7
60-64 %21 %9
65-69 %25 %11
70-74 %30 %14
İleri

Risk puanınız: %56
ne olursa olsun doktorunuzla konuşunuz.
Yazdır

** Düşük risk, sigara içmeyen, diyabeti bulunmayan ve düşük LDL kolesterolü ve orta düzeyde HDL kolesterolü olan aynı yaştaki bir erkek için hesaplanmış risktir.

Şekil 4: Örnek Olarak Tkd Resmi Sitesinde Framingham Risk Skoru

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER

Tek merkezli yapılan retrospektif tez çalışmamız 2019 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde elde edilen veriler ile yapılmıştır. Çalışmamıza daha önce çekilen noninvaziv bilgisayarlı tomografi ile koroner arter kalsiyum Agatston skoru bakılmış primer biliyer kolanjit tanısı alan hastalar ve yine daha önce çekilen noninvaziv bilgisayarlı tomografi ile koroner arter kalsiyum Agatston skoru bakılmış primer biliyer kolanjit hastalığı olmayan kontrol grubu 18 yaşından büyük Framingham kardiyovasküler risk skoru <20 olan erkek ve kadın hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız 30 PBK tanısı olan ve 120 kontrol grubu hasta ile yapılmıştır.

3.1.1. Dışlama Kriterleri

Dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiş olup, sıralanan kriterlerden en az birine sahip olan hastalar çalışma kapsamının dışında bırakılmıştır.

1. Framingham kardiyovasküler risk skoru >20 olan pbk ve kontrol grubu hastalar
2. Hasta grubunda AASLD 2018 kılavuzuna göre PBK tanı kriterlerine uymayan hastalar (Aşağıdaki üç kriterden en az ikisini sağlayamayan hastalar):
 - a. ALP değerinin normal üst sınırın üzerinde olması
 - b. AMA antikorunun pozitif olması
 - c. Histopatolojik olarak non-süpüratif destrüktif kolanjit bulguları
3. Karaciğer komorbiditesini etkileyecek diğer etkenler;
 - a. HBsAg, anti-HCV pozitifliği olanlar
 - b. Erkeklerde günde 30 gram, kadınlarda 20 gram alkol kullananlar
 - c. Wilson hastalığı, Alfa1-antitripsin eksikliği olanlar

- d. Konjestif kalp yetmezliğine bağlı karaciğer hastalığı olanlar
- e. Budd-Chiari Sendromu gibi konjestif karaciğer hastalıkları olanlar
- 4. Bilinen koroner arter hastalığı olan pbk ve kontrol grubu hastalar
- 5. HIV pozitif olan pbk ve kontrol grubu hastalar
- 6. Hepatoselüler Kanser (HSK) ve siroz tanısı olup buna yönelik tedavi alan pbk ve kontrol grubu hastalar
- 7. Güncel ölüm/yaşam verisine ulaşamayan hastalar

3.1.2. Çalışmada Bakılan Parametreler

Hastaların dosya verilerine bakılarak ad-soyad, cinsiyet, doğum tarihi, adres bilgileri, primer biliyer kolanjit hastalığı olup olmadığı, primer biliyer kolanjit tanılı ise şikayeti, tanı süresi ve buna yönelik aldığı tedavi, sigara içme ile alkol kullanım öyküsü, soygeçmişi, ek hastalık varlığı [hipertansiyon, diyabet, kbh, hipotiroidi, hiperlipidemi, dislipidemi, diğer] , ek hastalık var ise şikayeti, tanı süresi ile bu hastalığa yönelik aldığı tedavi, kardiyovasküler hastalık durumu, Framingham kardiyovasküler risk skorları, bilgisayarlı tomografi sonucu koroner kalsiyum Agatston skorları, hepatomegali ve splenomegalilerinin olup olmadığı incelenmiştir. Hasta dosyalarında veri eksikliği bulunan hastalar için Sağlık Bakanlığı E-Nabız Sistemi üzerinden elde edilen veriler ile elde edilmiştir. Ayrıca aşağıdaki tabloda Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Merkez ve Acil Laboratuvarlarının referans değerleri baz alınarak bakılan laboratuvar parametreleri, koroner arter bilgisayarlı tomografisinin çekim tarihinden 3 ay öncesi ve sonrasını kapsayacak şekilde elde edilmiştir.

Tablo 11: Bakılan Laboratuvar Parametreler ve Normal Referans Aralıkları

Bakılan Parametre	Normal Referans Aralığı
Üre	19-49 mg/dl
Kreatinin	0,7-1,3 mg/dl
GFR	>90 ml/dk/1.73m ²
HbA1c	<5.7
Açlık Kan Şekeri	70-99 mg/dl
LDL	<130 mg/dl
HDL	Kadın: <50 mg/dl, Erkek: <40 mg/dl
Trigliserid	<150 mg/dl
Total Kolesterol	<200 mg/dl
Non-HDL Kolesterol	<130 mg/dl
Trigliserid-Glikoz İndeksi	Formül: $\ln(\text{tg} \cdot \text{glukoz}/2)$
TSH	0.55-4.7 mU/L
T4	0.89-1.76 ng/dl
Total Protein	57-82 g/l
Albümin	32-48 g/l
AST	<35 U/L
ALT	<50 U/L
ALP	56-119 U/L
GGT	<73 U/L
Total bilirubin	0.2-1,1 mg/dl
Direkt bilirubin	<0,3 mg/dl
Ferritin	22-322 Ug/L
Lökosit	3,6-10,5 *10 üzeri 9/L
Nötrofil	1,5-7,7 *10 üzeri 9/L
RBC	4-5,65 *10 üzeri 12/L
HGB	12,5-17,2 g/dl
Trombosit	160-400 *10 üzeri 9/L
Eozinofil	0,02-0,5 *10 üzeri 9/L
CRP	0-5 mg/L

Hastaların laboratuvar verileri çoğunlukla, hastane bilgi sistemine bakılarak elde edilmiştir. Hastane bilgi sisteminde verileri eksik veya olmayan vakalarda Sağlık Bakanlığı E-Nabız Sistemi elde edilen veriler kullanılmıştır. Verileri eksik veya işlenmemiş olan hastaların bu verileri boş bırakılmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Araştırmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences, version 25) istatistik programı kullanıldı. Normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortanca, 25.p ve 75.p, ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Pearson ki kare ve Fisher's Exact testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon (Korelasyon katsayıları 0-0.20, zayıf korelasyon; 0.21-0.40, düşük/orta korelasyon; 0.41-0.60, orta korelasyon; 0.61-0.80, önemli/güçlü korelasyon ve 0.81-1.0, mükemmel yakın korelasyon) analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.3. ETİK KURUL

Yapılan tez çalışmamız için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Etik kurul onay sayı numarası: E.Kurul -E1-23-3969'dur.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 PBK ve 120 kontrol grubu olmak üzere 150 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortanca değeri 55 yıl, hasta grubun yaş ortanca değeri 57 yıldır. Kontrol grubunda Framingham skor ortancası %7 iken hasta grupta %5 olarak bulunmuştur. Katılımcıların yaş, Framingham skorları değerlendirildiğinde, kontrol ve PBK grubu arasında yaş ve Framingham skoru açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ayrıca Tablo: 10'da ki Agatston risk sınıflamasına göre hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada çok düşük ve düşük riskli hasta sayısı kontrol grubunda 76 iken hasta grubunda 22'dir. Orta, orta-yüksek ve yüksek riskli hasta sayısı kontrol grubunda 44 iken hasta grubunda 8 olarak tespit edilmiştir. Yapılan bu analizde her iki grup arasında Agatston risk sınıflamasına göre istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12: Agatston Risk Sınıflamasına Göre Kontrol ve PBK Gruplarının Karşılaştırılması

		Grup		
		Kontrol	PBK	p
Agatstone risk sınıflaması	Çok düşük (0)	59 (49,17)	21 (70,00)	^a 0,193
	Düşük (1-10)	17 (14,17)	1(3,33)	
	Orta (11-100)	26 (21,67)	5 (16,67)	
	Orta-yüksek (101-400)	16 (13,33)	2 (6,67)	
	Yüksek (>400)	2 (1,67)	1 (3,33)	
Agatstone risk sınıflaması	Çok düşük, düşük	76 (63,33)	22 (73,33)	^b 0,303
	Orta, Orta-yüksek, yüksek	44 (36,67)	8 (26,67)	

^aFisher's Exact test

^bPearson ki kare testi

Tablo 13: Kontrol ve Hasta Grubunun Yaş, Framingham Skorlarının Karşılaştırılması

		Grup		
		Kontrol	PBK	p
Yaş		55 (42-63)	57 (48-61)	^a 0,482
Framingham Skoru (%)		7 (2-11)	5 (3-11)	^a 0,969

Ortanca (25.p.-75.p.)

^aMann Whitney U test

Çalışmaya dahil edilenlerden kontrol grubunun %55,83'ü (n=67), PBK grubunun %73,33'ü (n=22) kadındır.

Tablo 14: Katılımcıların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

		N (%)
Kontrol	Kadın	67 (55,83)
	Erkek	53 (44,17)
Hasta	Kadın	22 (73,33)
	Erkek	8 (26,67)

Kontrol grubunda yer alanlardan erkek olanların Agatston skoru kadınlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo 15: Kontrol Grubunda Cinsiyetle Agatston Skorunun Karşılaştırılması

		Agatston Skoru	p
Cinsiyet	Kadın	0 (0-3)	^a <0,001*
	Erkek	14 (1-107)	

Ortanca (25.p.-75.p.), * $p<0,01$

^aMann Whitney U testi

PBK grubunda yer alan katılımcılarda cinsiyetle Agatston skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16: Hasta Grubunda Cinsiyetle Agatston Skorunun Karşılaştırılması

		Agatston Skoru	p
Cinsiyet	Kadın	0 (0-1)	^a 0,603
	Erkek	0 (0-46)	

Ortanca (25.p.-75.p.)

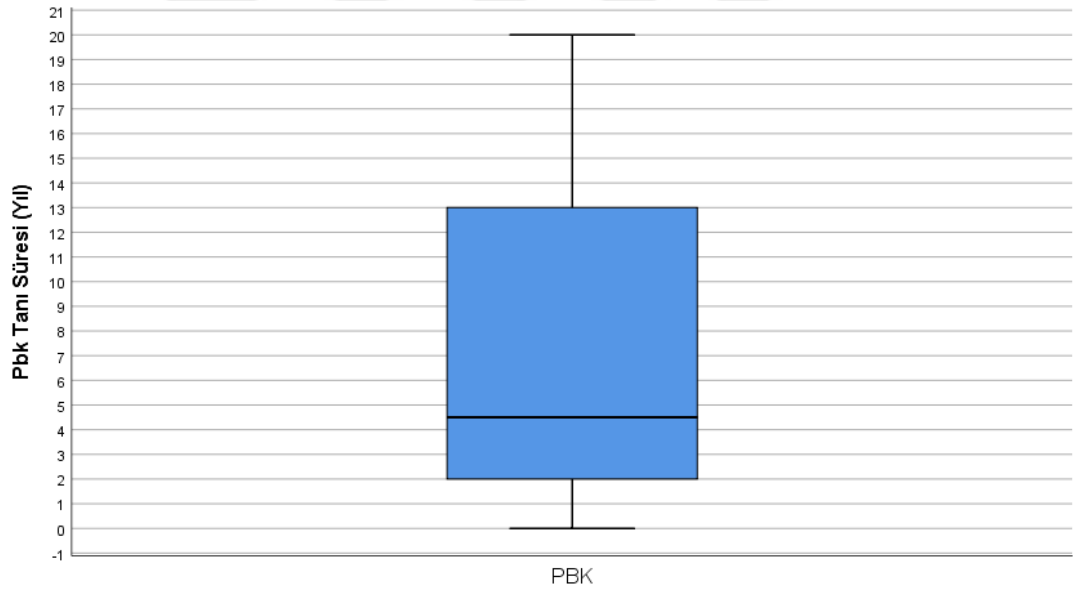
^aMann Whitney U testi

Çalışmada PBK grubunda Agatston skoruyla yaş arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). Agatston skoruyla PBK tanı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Yaş ve Tanı Süresi Arasındaki İlişki

		Agatston Skoru
Pbk Tanı Süresi (Yıl)	r	-,029
	p	,879
Yaş	r	,525
	p	,003

Çalışmada ele alınan 30 PBK tanılı hastanın ortanca tanı süresi 4,5 yıl'dır.



Şekil 5: PBK Tanılı Hastaların Tanı Süreleri

Çalışmada kontrol grubunda yer alanlardan 55, hasta grubunda 29 kişi hepatomegali ve splenomegali açısından değerlendirilmiştir. Hasta grubunda değerlendirilenlerin %13,79'unda ($n=4$) hepatomegali yine %13,79'unda ($n=4$) splenomegali saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla %30,91 ($n=17$) ve %1,82'ydire ($n=1$). Hasta ve kontrol grubu arasında hepatomegali sıklığı açısından

istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Hasta grubunda splenomegali sıklığı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 18: Kontrol ve Hasta Grubunun Hepatomegali ve Splenomegali Sıklıklarının Karşılaştırılması

		Grup		
		Kontrol	PBK	p
Hepatomegali	Yok	38 (69,09)	25 (86,21)	^a 0,085
	Var	17 (30,91)	4 (13,79)	
Splenomegali	Yok	54 (98,18)	25 (86,21)	^b 0,046*
	Var	1 (1,82)	4 (13,79)	

N (%), * $p<0,05$

^aPearson ki kare testi

^bFisher's Exact testi

Çalışmada pbk dışındaki kronik hastalıkların sıklığı açısından kontrol ve hasta grubu arasında KBH dışında istatistiksel anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma da KBH sıklığı hasta grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 19: Kontrol ve Hasta Grubunun Kronik Hastalıklarının Karşılaştırılması

		Grup		
		Kontrol	PBK	p
Ht	Yok	72 (60)	22 (73,33)	^a 0,177
	Var	48 (40)	8 (26,67)	
Dm	Yok	111 (92,5)	27 (90)	^b 0,707
	Var	9 (7,5)	3 (10)	
Kbh	Yok	120 (100)	27 (90)	^b 0,007*
	Var	0 (0)	3 (10)	
Hipotiroidi	Yok	103 (85,83)	25 (83,33)	^b 0,774
	Var	17 (14,17)	5 (16,67)	
Hiperlipidemi	Yok	80 (66,67)	21 (70)	^a 0,728
	Var	40 (33,33)	9 (30)	
Dislipidemi	Yok	54 (45)	17 (56,67)	^a 0,252
	Var	66 (55)	13 (43,33)	

N (%), * $p<0,01$

^aPearson ki kare test

^bFisher's Exact test

Çalışmaya dahil edilenlerden hasta grubunda yer alanların, ast, alt, alp, ggt, direkt bilirubin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Hasta grubunun total protein düzeyi kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir ($p<0,05$).

Tablo 20: Kontrol ve Hasta Grubunun BFT, KCFT, Bilurubin, Total Protein ile Albümin Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup		
	Kontrol	PBK	p
Üre	30 (24-34)	30 (26-34)	^a 0,825
Kreatinin	0,79 (0,69-0,9)	0,73 (0,64-0,84)	^a 0,294
Gfr	95 (84-105)	98 (83-108)	^a 0,773
Ast	20 (15-25)	25 (21-38)	^a <0,001**
Alt	22 (17-32)	27 (24-33)	^a 0,026*
Alp	75 (65-95)	124 (110-172)	^a <0,001**
Ggt	22 (15-32)	39 (25-94)	^a <0,001**
Total Bilirubin	0,6 (0,5-0,8)	0,6 (0,5-0,8)	^a 0,637
Direkt Bilirubin	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,2-0,3)	^a 0,021*
Total Protein	72 (70-74)	75 (71-77)	^a 0,001**
Albumin	46 (44-48)	45 (43-47)	^a 0,184

Ortanca (25.p.-75.p.), * $p<0,05$, ** $p<0,01$

^aMann Whitney U testi

Hasta grubunda glukoz kontrol grubuna göre yüksekken trigliserit düzeyi düşük saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmada kontrol grubunun T4 düzeyi hasta grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 21: Kontrol ve Hasta Grubunun Metabolik Laboratuvar Parametreleri ile TFT Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup		
	Kontrol	PBK	P
Hba1C	5,6 (5,3-5,8)	5,6 (5,1-5,7)	^b 0,536
Glukoz	87 (80-96)	91 (85-103)	^b 0,042*
Ldl	120 (102-136)	123 (106-150)	^b 0,499
Hdl	45 (38-59)	51 (41-61)	^b 0,203
Trigliserid	132 (93-228)	111 (77-159)	^b 0,026*
Total Kolesterol	201,75±40,26	201,07±32,15	^a 0,932
NonHdl Kolesterol	156,03±37,49	143,86±37,99	^a 0,822
Trigliserid Glukoz İndeksi	8,65 (8,4-9,27)	8,54 (8,27-8,92)	^b 0,109
Tsh	1,6 (1,09-2,3)	1,95 (1,19-2,79)	^a 0,535
T4	1,2 (1,08-1,3)	1,09 (1-1,16)	^a 0,036*

Ortalama±standart sapma, ortanca (25.p.-75.p.), * $p<0,05$

^aBağımsız örneklem t test,

^bMann Whitney U test

Çalışmada kontrol grubunun rbc ve trombosit sayısı hasta grubundan yüksekken crp düzeyi düşüktür. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 22: Kontrol ve Hasta Grubunun Ferritin, CRP ve Hemogram Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup		
	Kontrol	PBK	p
Ferritin	38,5 (15-63,5)	38 (12-47)	^b 0,440
Lökosit Sayısı	7,1 (6-8,2)	6,56 (5,5-7,48)	^b 0,106
Nötrofil Sayısı	4,08 (3,4-4,9)	3,75 (3,1-4,52)	^b 0,219
Rbc Sayısı	4,89±0,51	4,65±0,5	^a 0,022*
Hemoglobin	13,99±1,76	13,45±1,58	^a 0,155
Trombosit Sayısı	256 (214-312)	236 (190-266)	^b 0,044*
Eozinofil Sayısı	0,15 (0,09-0,22)	0,16 (0,1-0,21)	^b 0,687
Crp	1,6 (0,5-6,05)	3,95 (2,5-6,1)	^b 0,035*

Ortalama±standart sapma, ortanca (25.p.-75.p.), * $p<0,05$

^aBağımsız örneklem t test

^bMann Whitney U testi

Çalışmada hasta grubunda yaş ile gfr arasında negatif yönlü önemli/güçlü düzeyde korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda PBK tanı süresiyle total bilirubin

arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde direkt bilirubin arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda Framingham skoruyla üre arasında pozitif yönlü, gfr ile arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 23: Hastaların Yaş, Tanı Süresi, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-1

		Pbk Tanı Süresi		Framingham Skoru	
		Yaş	(Yıl)	(%)	Agatston Skoru
Üre	R	,285	-,067	,438	,102
	P	,127	,724	,016	,593
Kreatinin	R	,265	-,069	,290	,044
	P	,156	,716	,120	,816
Gfr	R	-,707	,144	-,433	-,276
	P	,000	,449	,017	,140
Ast	R	-,268	,272	-,316	-,333
	P	,153	,146	,088	,072
Alt	R	-,216	,073	-,146	-,240
	P	,253	,701	,442	,202
Alp	R	,035	,041	-,012	,013
	P	,855	,832	,948	,947
Ggt	R	-,033	,267	,259	,270
	P	,861	,154	,168	,149
Total Bilirubin	R	-,094	,378	-,005	,154
	P	,621	,039	,979	,416
Direkt Bilirubin	R	-,024	,415	,071	,159
	P	,900	,022	,711	,402

Çalışmada kontrol grubunun yaşları ile üre, kreatinin, ast, alp arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Yaş ile gfr arasında ise negatif yönlü orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir. Kontrol grubunun Framingham skoru ile üre, ast, alt, alp ve ggt arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde, Framingham skoru ile kreatinin arasında pozitif yönlü, gfr ile arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunun Agatston skoru ile üre, kreatinin, ast, alt, ggt arasında pozitif yönlü düşük orta/düzeyde korelasyon saptanmıştır. Agatston skoruyla gfr arasında negatif yönlü düşük orta/düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 24: Kontrol Grubunun Yaş, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-1

		Yaş	Framingham Skoru (%)	Agatston Skoru
Üre	R	,328	,249	,211
	P	,000	,007	,023
Kreatinin	R	,286	,523	,316
	P	,002	,000	,000
Gfr	R	-,576	-,466	-,287
	P	,000	,000	,002
Ast	R	,337	,376	,395
	P	,000	,000	,000
Alt	R	,084	,297	,254
	P	,366	,001	,006
Alp	R	,293	,276	,090
	P	,002	,003	,343
Ggt	R	,082	,277	,294
	P	,387	,003	,001
Total Bilirubin	R	,089	,022	,141
	P	,352	,816	,138
Direkt Bilirubin	R	,044	-,032	,077
	P	,643	,741	,419

Çalışmada hasta grubun yaşı ile HbA1C ve glukoz arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda Framingham skoruyla HbA1C ve glukoz değerleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda Framingham skoruyla hdl arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Framingham skoruyla trigliserit glukoz indeksi arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda Agatston skoru ile HbA1C arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde, ldl, total kolesterol ve trigliserit glukoz indeksi arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

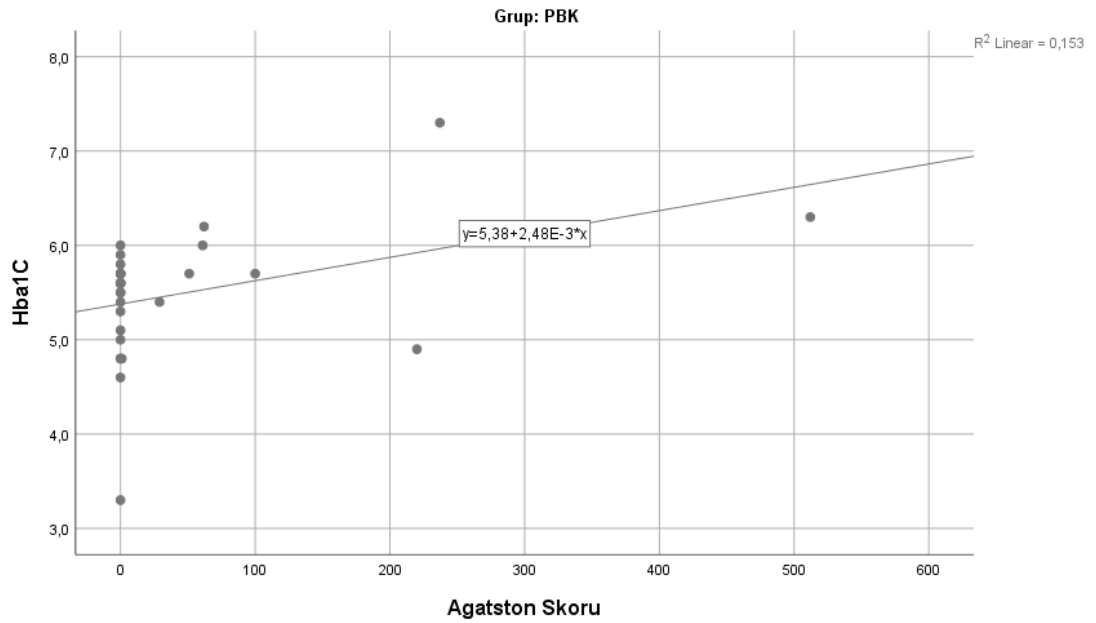
Tablo 25: Hastaların Yaş, Tanı Süresi, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-2

		Pbk Tanı Süresi		Framingham Skoru	
		Yaş	(Yıl)	(%)	Agatston Skoru
Hba1C	R	,533	,105	,420	,362
	P	,002	,580	,021	,049
Açlık Kan Şekeri	R	,513	,372	,442	,275
	P	,004	,043	,014	,141
Ldl	R	,360	-,176	,330	,461
	P	,051	,352	,075	,010
Hdl	R	-,040	-,023	-,508	-,082
	P	,835	,906	,004	,665
Trigliserid	R	,070	,099	,311	,213
	P	,711	,602	,094	,259
Total Kolesterol	R	,236	-,098	,174	,439
	P	,210	,605	,358	,015
NonHdl Kolesterol	R	,260	-,106	,190	,322
	P	,173	,586	,323	,088
Trigliserid	R	,239	,221	,393	,306
	P	,203	,240	,031	,100

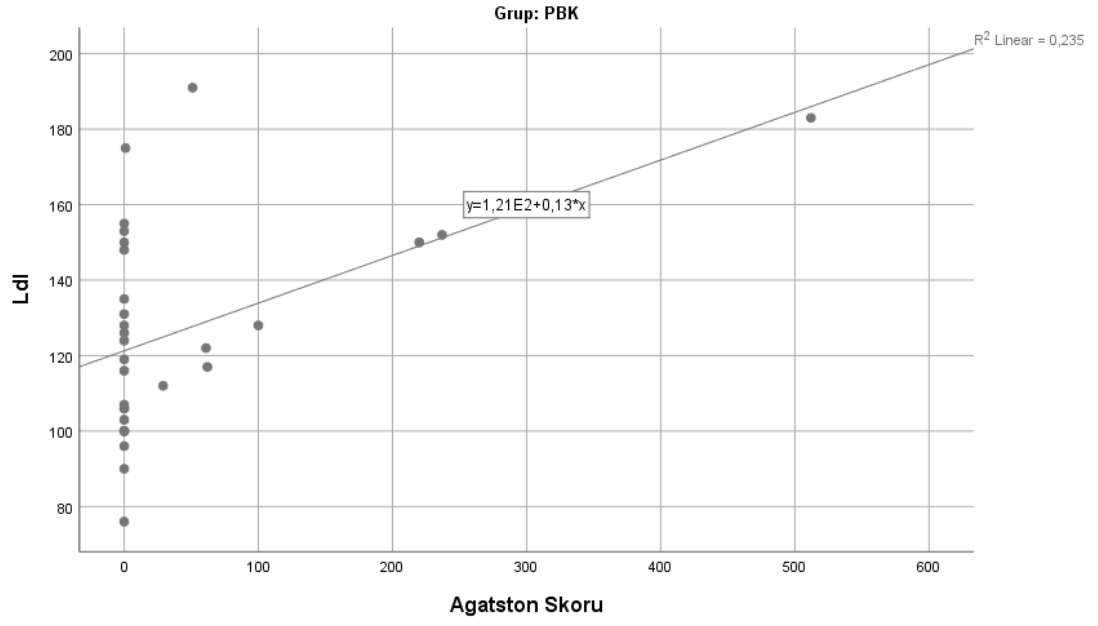
Çalışma da kontrol grubunun Framingham skoru ile Hba1c, açlık kan şekeri, ldl, trigliserid, total kolesterol, trigliserid-glukoz indeksi arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde, Framinhgam ile hdl arasında negatif yönlü düşük/orta düzzeyde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 26: Kontrol Grubunun Yaş, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-2

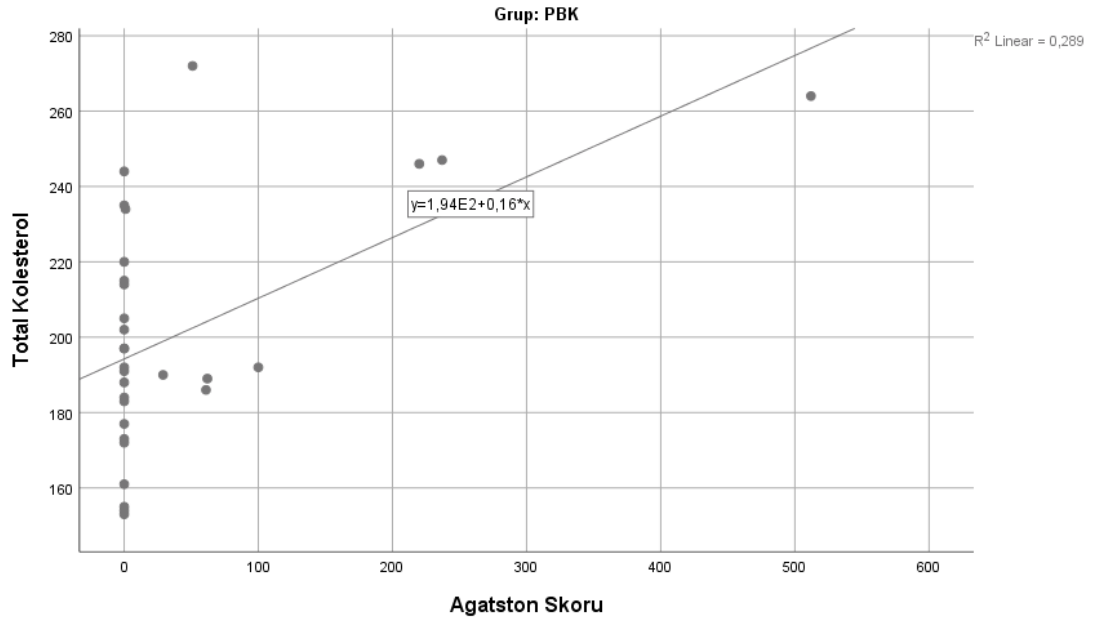
		Framingham Skoru		
		Yaş	(%)	Agatston Skoru
Hba1C	R	,154	,221	,089
	P	,112	,022	,362
Açlık Kan Şekeri	R	,171	,209	,047
	P	,066	,025	,620
Ldl	R	,203	,363	,185
	P	,029	,000	,048
Hdl	R	,127	-,322	-,031
	P	,175	,000	,745
Trigliserid	R	,135	,356	,120
	P	,150	,000	,203
Total Kolesterol	R	,202	,364	,170
	P	,030	,000	,070
NonHdl Kolesterol	R	,206	,498	,230
	P	,028	,000	,013
Trigliserid	R	,129	,362	,112
	P	,172	,000	,236



Şekil 6: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Hba1c Arasındaki İlişki



Şekil 7: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Ldl Arasındaki İlişki



Şekil 8: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Total Kolesterol Arasındaki İlişki

Hasta grubunda yaş ile ferritin ve lökosit, nötrofil, trombosit, eozinofil sayısı arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde ve crp ile orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda Framingham skoruyla hemoglobin ve eozinofil sayısı arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı.

Hasta grubunda Agatston skoruyla lökosit ve eozinofil sayısı arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı.

Tablo 27: Hastaların Yaş, Tanı Süresi, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-3

		Yaş	Pbk Tanı Süresi (Yıl)	Framingham Skoru (%)	Agatston Skoru
Ferritin	R	,380	,287	,249	-,028
	P	,042	,131	,193	,887
Lökosit Sayısı	R	,364	,020	,284	,473
	P	,048	,916	,128	,008
Nötrofil Sayısı	R	,290	-,068	,250	,346
	P	,120	,721	,183	,061
Rbc Sayısı	R	-,073	,155	,267	,345
	P	,702	,413	,153	,062
Hemoglobin	R	,113	,206	,451	,343
	P	,553	,275	,012	,064
Trombosit Sayısı	R	,252	-,031	,080	-,010
	P	,179	,871	,675	,960
Eozinofil Sayısı	R	,256	-,167	,410	,406
	P	,172	,377	,024	,026
Crp	R	,428	-,297	,328	,283
	P	,018	,111	,077	,130

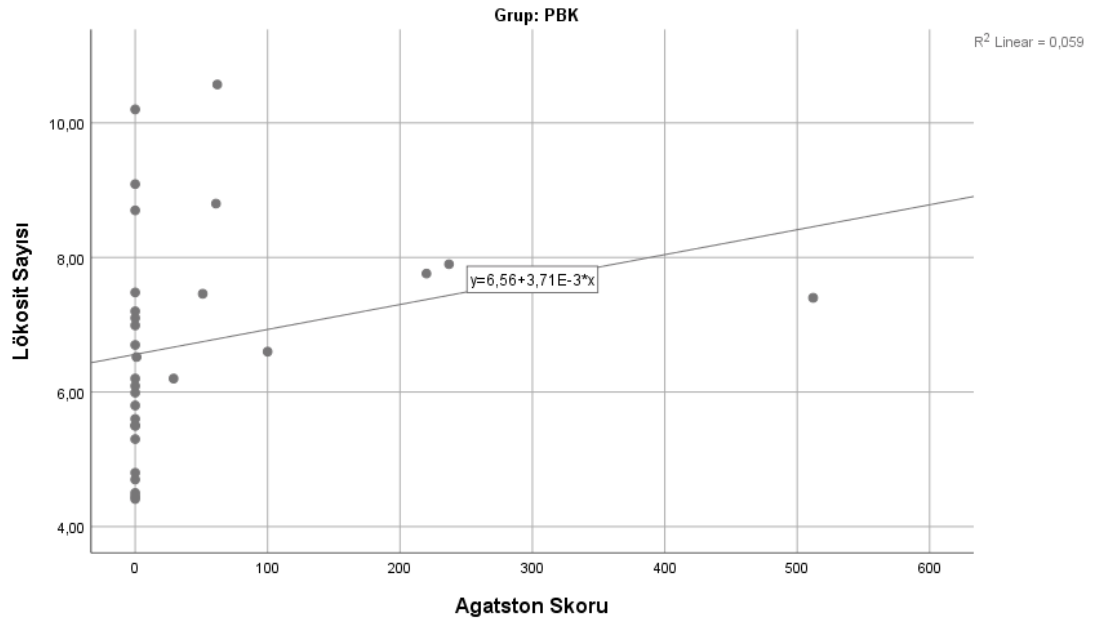
Kontrol grubunun yaşları ile ferritin düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde, hemoglobin düzeyiyle arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunun Framingham skoruyla ferritin, hemoglobin düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı. Framingham skoruyla rbc sayısı arasında pozitif yönlü, trombosit düzeyiyle negatif yönlü düşük/orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

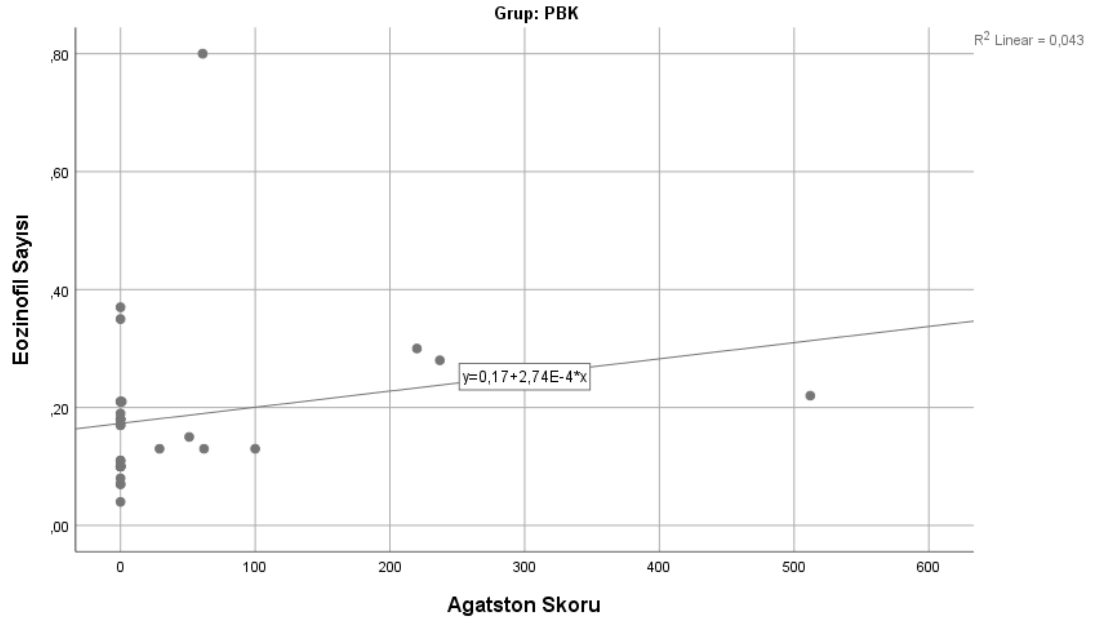
Kontrol grubunun Agatston skoruyla ferritin, rbc ve hemoglobin düzeyi arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 28: Kontrol Grubunun Yaş, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-3

		Yaş	Framingham Skoru (%)	Agatston Skoru
Ferritin	R	,443	,521	,391
	P	,000	,000	,000
Lökosit Sayısı	R	,045	,145	,052
	P	,626	,120	,576
Nötrofil Sayısı	R	,059	,104	,038
	P	,526	,264	,680
Rbc Sayısı	R	,113	,396	,229
	P	,225	,000	,013
Hemoglobin	R	,244	,579	,399
	P	,008	,000	,000
Trombosit Sayısı	R	-,101	-,231	-,139
	P	,275	,013	,132
Eozinofil Sayısı	R	,051	,106	-,023
	P	,585	,255	,803
Crp	R	,041	-,070	-,136
	P	,692	,503	,187



Şekil 9: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Lökosit Sayısı Arasındaki İlişki



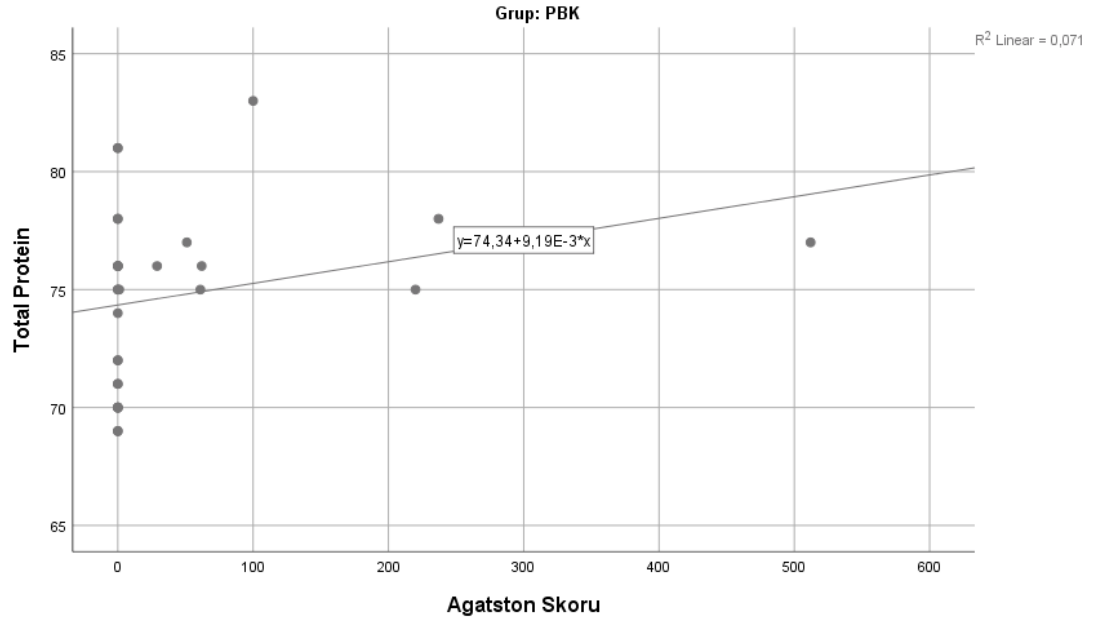
Şekil 10: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Eozinofil Sayısı Arasındaki İlişki

Hasta grubunda yaş ile total protein arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda Agatston skoru ile total protein arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 29: Hastaların Yaş, Tanı Süresi, Framingham ve Agatston Skorları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki-4

		Yaş	Pbk Tanı Süresi (Yıl)	Framingham Skoru (%)	Agatston Skoru
Tsh	R	,084	,144	,327	,100
	P	,660	,447	,078	,600
T4	R	-,096	-,136	,005	,061
	P	,615	,472	,978	,750
Total Protein	R	,447	,116	,278	,400
	P	,013	,540	,137	,029
Albumin	R	,042	,170	,155	,282
	P	,825	,369	,413	,132



Şekil 11: Hasta Grubunda Agatston Skoruyla Total Protein Arasındaki İlişki

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer biliyer kolanjit (PBK) daha fazla kadınları etkileyen, küçük safra kanallarına hasar veren kronik otoimmün bir karaciğer hastalığıdır (1). Bu hastalıkta ayrıca intrahepatik safra kanalı epitellerindeki hücre hasarına bağlı olarak safra salımının ve bu safra salgısının enterohepatik siklusunun bozulmasıyla safra asitlerinin metabolizmasında değişiklik meydana gelir. Buna bağlı PBK’da safra asitlerinin plazmadaki ve hepatositlerdeki düzeyinde artış olur. Safra asitlerinin dolaşımdaki artışına dislipidemi eşlik eder, bununla birlikte hem toplam kolesterol miktarında artış olurken aynı zamanda yüksek yoğunluklu lipoprotein miktarında da artış meydana gelir, bununla birlikte olağandışı lipoprotein X (Lp-X) ortaya çıkar. Lp-X’in ortaya çıkmasında ön görülen en önemli hipotez hepatosit ve plazmada artan safra asitlerine bağlı olarak hem hepatosit hem de damar endotel hücrelerinin membranlarının safra asitlerine bağlı deterjan etkisini bozmasını önlemektir. PBK’daki oluşan bu anormal hiperkolesterolemi profiliyle birlikte artan Lp-X’in, kolestaz varlığında bütünlüğünü korumak amacıyla LDL oksidasyonunu önleyerek LDL’nin aterojenitesini azaltmaya sebep olduğunu göstermektedir. İşte bu azalan aterojeniteye bağlı olarak PBK’da aterosklerozun artış göstermediği öne sürülmektedir (5). Yine PBK’da kardiyovasküler hadiselerin hastalığa bağlı artış göstermediği varsayılmakta olup, bu nedenle dislipideminin tedavisinde yeni yolların keşfedilmesi için bir model sistem şeklinde düşünülebilir (6).

PBK’da artmakta olan hiperlipidemi ile ateroskleroz arasındaki ilişki tam netlik kazanmamıştır. Hiperkolesteroleminin, PBK’da subklinik aterosklerozla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır, yine de kardiyovasküler hastalık açısından farklı risklerde mevcutsa tedavi endikedir. Ayrıca bu araştırmalar ışığında PBK hastalarını ateroskleroza karşı koruyacak etkenlere yönelik çalışmalar teşvik edilmelidir (7). PBK’da kardiyovasküler hastalık riski az sayıda çalışmaya konu olmuştur, fakat kardiyovasküler mortalite riskinde bir yükseliş gösterilmemiştir (8). PBK’da ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskiyle ilişkili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu yüzden daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Doycheva ve ark. PBK tanısı mevcut 180 vaka ile HCV si olan 151 kontrol grubunu karşılaştırarak elde

ettiği çalışmada her iki grup arasında kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (PBK'da %10 ve kontrollerde %7, $p = 0,3$). Yaptığı bu çalışmada PBK hastaları kontrol grubuna göre yaş olarak daha fazla ve kilo olarak daha zayıftır. Ayrıca serum toplam kolesterol, HDLC ve LDLC miktarı PBK hastalarında daha fazladır. PBK grubunda kadın hasta sayısı daha yoğunluktadır (%91,7'ye karşı %43, $P < 0,001$). Yine yaptığı bu çalışmada hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve svo görülme sıklığı açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun %7'si ile PBK hastalarının %10'ununda herhangi bir nedene bağlı kardiyovasküler hastalık mevcuttur. ($P = 0,3$). Tanı esnasında PBK vakalarının sadece %36,7'si asemptomatiktir. Asemptomatik olanlarda 3 (%4,5) ve semptomatikler de 15 (%13,2; $P = 0,06$) kardiyovasküler hadise kaydedilmiştir. Sonuç olarak Doycheva ve ark. yaptığı bu çalışma da bize gösterdi ki asemptomatik PBK olan kişilerde kardiyovasküler hastalık prevalansı kontrol grubuna göre daha sık değildir (161). Çalışmamız da PBK ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla çalışmaya 30 PBK ve 120 kontrol grubu olmak üzere 150 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortanca değeri 55 yıl, hasta grubun yaş ortanca değeri 57 yıldır. Kontrol grubunda Framingham skor ortancası %7 iken hasta grupta %5 olarak bulunmuştur. Katılımcıların Framingham, Agatston skorları ve yaşları değerlendirildiğinde; kontrol ve PBK grubu arasında yaş, Framingham skoru ve Agatston skoru açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bu durum göstermiş oldu ki PBK grubu ile PBK olmayan kontrol grubu arasında hem ateroskleroz açısından hem de 10 yıllık kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından anlamlı bir fark olmadığıdır.

Ayrıca çalışmamız da hastalar Agatston risk skoruna göre çok düşük (PBK da $n=21$ kişi, kontrol grubunda $n=59$ kişi), düşük (PBK da $n=1$ kişi, kontrol grubunda $n=17$ kişi), orta (PBK da $n=5$ kişi, kontrol grubunda $n=26$ kişi), orta-yüksek (PBK da $n=2$ kişi, kontrol grubunda $n=16$ kişi) ve yüksek (PBK da $n=1$ kişi, kontrol grubunda $n=2$ kişi) riskli olarak beş gruba ayrıldı. Daha sonra çok düşük ve düşük ile orta, orta-yüksek ve yüksek olacak şekilde 2 grup halinde kategorize edilip karşılaştırma yapıldı. Yapılan karşılaştırmada çok düşük ve düşük riskli hasta sayısı kontrol grubunda 76 iken hasta grubunda 22'dir. Orta, orta-yüksek ve yüksek riskli hasta

sayısı kontrol grubunda 44 iken hasta grubunda 8 olarak tespit edilmiştir. Yapılan bu analizde her iki grup arasında Agatston risk sınıflamasına göre istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. ($p>0,05$). Yine bu istatistik sonucunda PBK'da koroner bt ile bakılan Agatston risk skalasına göre ateroskleroz gelişimi açısından PBK hastaları ve PBK olmayan kontrol grubu arasında literatürü destekler bir biçimde benzerlik mevcuttur. Literatür de buna yönelik birkaç örnek daha verecek olursak PBK tanısı olan 930 hasta ve 9.000 kontrol grubundan oluşan büyük örneklemli bir kohort çalışmasında, herhangi bir vasküler olay gelişme yüzdelerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır. (tehlike oranı (HR): 0,99, %95 güven aralığı (CI): 0,77–1,27) , miyokard enfarktüsü (HR: 1,04, %95 GA: 0,67–1,62), svo (HR: 0,98, %95 GA: 0,73–1,31) veya geçici iskemik atak (HR: 0,66, %95 GA: 0,38–1,16).(162) 1979 senesinden başlayıp 1992 yılına kadar Hollanda bölgesinde PBK'ya bağlı ölümlerin bir başka retrospektif analizinde, iskemik kalp hastalığı ve akut miyokard enfarktüsüne bağlı görülen ölüm oranında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilememiştir (163). Yapılan başka bir çalışmada da 7,4 yıl süreyle izlenen 312 PBK vakası üzerinde yapılan prospektif, ABD bölgesine ait bir araştırma, aterosklerotik ölüm oranının, yaş ve cinsiyet olarak aynı olan yine ABD bölgesine ait kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan herhangi bir fark görülmediğini meydana çıkarmıştır (164).

PBK'da başlangıç dönemlerinde hastaların %70 ile %80'inde karaciğerde orta düzeyde bir büyüme görülür. Hastalık ilerledikçe karaciğerin boyutunda da yavaşça artış devam eder. Hepatomegali, safra asitlerinin artmış ve toksik etkisine bağlı olarak hepatosit hasarına kompensasyon mekanizması olarak gelişir. Splenomegali PBK'da erken dönemde tipik değildir, hastalarda genelde son dönemde %20 oranında izlenir, ayrıca portal hipertansiyonun bir belirtisidir.(88) Çalışmada kontrol grubunda yer alanlardan 55, hasta grubunda 29 kişi çoğunlukla abdomen usg ve daha az sıklıkla abdomen bt ile hepatomegali ve splenomegali açısından değerlendirilmiştir. Hasta grubunda değerlendirilenlerin %13,79'unda ($n=4$) hepatomegali yine %13,79'unda ($n=4$) splenomegali saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla %30,91 ($n=17$) ve %1,82'ydir ($n=1$). Hasta ve kontrol grubu arasında hepatomegali sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark

gözlenmemiştir ($p>0,05$). Hasta grubunda splenomegali sıklığı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Yapılan bu tezimizdeki hastalar portal hipertansiyon gelişmemiş hastalar olup bu bulgular ışığında PBK'da portal hipertansiyon gelişmemiş son dönem olmayan hastalar da splenomegali sıklığı açısından büyük hasta grupları ile yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

PBK'da erken dönemde artmış bilirubin düzeyleri beklenmez (107). PBK vakalarında klinik semptom ve bulgularının gözlemlendiği dönemde kan total ve konjuge bilirubin seviyeleri artar ve az bir hastada ciddi düzeylere ulaşır. Yapılan çalışmamızda da görüldü ki hasta grubunda PBK tanı süresiyle total bilirubin arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde direkt bilirubin arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır, bu da bize gösterdi ki literatürü destekler bir biçimde PBK hastaların da hiperbilirubinemi ilerleyen dönemlerde daha sık görülmektedir.

PBK'lı vakalarının erken dönemlerinde kan ve karaciğer dokusunda artan düzeyde eozinofil izlenmiştir, böylelikle PBK'da eozinofilin patojenik bir önem arz edebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (165,166). Yapılan çalışmamızda PBK hastalarında Framingham skoruyla hemoglobin ve eozinofil sayısı arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon, Agatston skoruyla lökosit ve eozinofil sayısı arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bu durum gösteriyor ki erken dönemde eozinofilisi olan PBK hastaların da ateroskleroz riski açısından daha dikkatli olmak gerekmektedir. Tabi buna yönelik daha güçlü verilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PBK vakalarında serum ALP ve GGT düzeyleri anlamlı bir biçimde artmıştır (106). Bu enzim aktiviteleri PBK'da asemptomatik dönemden itibaren artmaya başlar (88). ALP ve GGT, PBK'da referans aralığının 10 katı ve üstüne çıkar. ALP miktarı ile hastalık evresi arasında bir ilişki yoktur (86). PBK'da erken dönemde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) ya normal düzeyde ya da hafif artmış şekildedir (88). Yapılan çalışmamızda da çalışmaya dahil edilenlerden PBK hastalığı olanların, ast, alt, alp, ggt, direkt bilirubin değeri PBK olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgular literatürü destekler niteliktedir.

CAC taraması yapılan ve mortalite açısından uzun dönem izlenen 25.753 asemptomatik vakanın oluşturduğu araştırmada CAC skoru >100 olan damar miktarı ile, CAC'ın konum ve kalsifik lezyon miktarının ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişiminde önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (156,157). Yapılan çalışmamızda da PBK hastalarının Framingham skoruyla hdl arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon, trigliserit-glukoz indeksi arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda Agatston skoru ile HbA1C arasında pozitif yönlü düşük/orta düzeyde, ldl ve total kolesterol arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular ateroskleroz patogenezinde ldl, total kolesterol önemini düşünecek olursak CAC taramasının ateroskleroz göstermesinde ki yerini destekler niteliktedir.

Sonuç olarak bilinmesi gerekir ki PBK karaciğer hastalıkları içerisinde sıklığı az olan bir grup olup, çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle 30 PBK hastası ile 120 PBK olmayan kontrol grubu arasında yapılmıştır. Bu bulgular literatürü destekler bir biçimde her iki grup arasında Agatston ve Framingham risk skoru açısından fark bulunamamıştır, başka bir ifadeyle söylenecek olursa PBK'da ateroskleroz riski diğer hastalık dışı risklerden bağımsız olarak artış göstermemiştir. Tabi ki PBK'da hem ateroskleroz hem de kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından yapılan çalışmaların sayı ve veri büyüklüğü az olup gelecekte buna yönelik araştırmaların arttırılması gerekmektedir.

6. KAYNAKÇA

1. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. Clin Mol Hepatol. 03 Aralık 2020;27(1):1-21.
2. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. J Clin Transl Hepatol. 28 Mart 2020;8(1):49-60.
3. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 01 Temmuz 2023;21(8):2076-87.
4. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, vd. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica. 01 Haziran 2021;113(3):170-84.
5. Chang PY, Lu SC, Su TC, Chou SF, Huang WH, Morrisett JD, vd. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. J Lipid Res. 01 Kasım 2004;45(11):2116-22.
6. Reshetnyak VI, Maev IV. Features of Lipid Metabolism Disorders in Primary Biliary Cholangitis. Biomedicines. Aralık 2022;10(12):3046.
7. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, vd. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. Gut. Aralık 2006;55(12):1795-800.
8. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, vd. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. Gut. Ağustos 2002;51(2):265-9.
9. Dauphinee JA, Sinclair JC. PRIMARY BILIARY CIRRHOISIS. Can Med Assoc J. Temmuz 1949;61(1):1-6.
10. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, vd. Changing Nomenclature for PBC: From ‘Cirrhosis’to ‘Cholangitis’. Clin Gastroenterol Hepatol. Kasım 2015;13(11):1867-9.
11. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, vd. Changing nomenclature for PBC: From ‘cirrhosis’to ‘cholangitis’. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 01 Ekim 2015;39(5):e57-9.
12. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, vd. Changing nomenclature for PBC: From ‘cirrhosis’to ‘cholangitis’. Dig Liver Dis. 01 Kasım 2015;47(11):924-6.

13. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, vd. Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis'to 'Cholangitis'. *Am J Gastroenterol*. Kasım 2015;110(11):1536-8.
14. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, vd. Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis'to 'Cholangitis'. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 01 Kasım 2015;13(11):1867-9.
15. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, vd. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis'to 'cholangitis'. *J Hepatol*. 01 Kasım 2015;63(5):1285-7.
16. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, vd. Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis'to 'Cholangitis'. *Gastroenterology*. 01 Kasım 2015;149(6):1627-9.
17. Cheung KS, Seto WK, Fung J, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cholangitis in the Chinese: A Territory-Based Study in Hong Kong between 2000 and 2015. *Clin Transl Gastroenterol*. Ağustos 2017;8(8):e116.
18. Kim K □A., Ki M, Choi HY, Kim BH, Jang ES, Jeong S □H. Population□ based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther*. Ocak 2016;43(1):154-62.
19. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. Ağustos 2019;49(8):881-9.
20. Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, vd. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*. Aralık 2000;119(6):1631-6.
21. Koulentaki M, Mantaka A, Sifaki-Pistolla D, Thalassinou E, Tzanakis N, Kouroumalis E. Geoepidemiology and space-time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Ağustos 2014;34(7):e200-207.
22. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol*. 01 Mayıs 2012;56(5):1181-8.
23. French J, van der Mei I, Simpson Jr S, Ng J, Angus P, Lubel J, vd. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis in Victoria, Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(4):673-9.
24. Marschall HU, Henriksson I, Lindberg S, Söderdahl F, Thuresson M, Wahlin S, vd. Incidence, prevalence, and outcome of primary biliary cholangitis in a

nationwide Swedish population-based cohort. *Sci Rep.* 08 Ağustos 2019;9:11525.

25. Lleo A, Colapietro F. Changes in the Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 01 Ağustos 2018;22(3):429-41.
26. Flores A, Mayo MJ. Primary biliary cirrhosis in 2014. *Curr Opin Gastroenterol.* Mayıs 2014;30(3):245.
27. Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, vd. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep.* 19 Mayıs 2016;6(1):25906.
28. Podda M, Selmi C, Lleo A, Moroni L, Invernizzi P. The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun.* 01 Ekim 2013;46:81-7.
29. Neuberger J, Lombard M, Galbraith R. Primary biliary cirrhosis. *Gut.* Eylül 1991;Suppl(Suppl):S73-78.
30. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet Lond Engl.* 05 Temmuz 2003;362(9377):53-61.
31. Lohse AW, Weiler-Normann C. Not All PBC Is the Same! *Gastroenterology.* 01 Mart 2013;144(3):494-7.
32. Van de Water J, Gershwin ME, Leung P, Ansari A, Coppel RL. The autoepitope of the 74-kD mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis corresponds to the functional site of dihydrolipoamide acetyltransferase. *J Exp Med.* 01 Haziran 1988;167(6):1791-9.
33. Oertelt S, Rieger R, Selmi C, Invernizzi P, Ansari AA, Coppel RL, vd. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology Baltim Md.* Mart 2007;45(3):659-65.
34. Dubel L, Tanaka A, Leung PS, Van de Water J, Coppel R, Roche T, vd. Autoepitope mapping and reactivity of autoantibodies to the dihydrolipoamide dehydrogenase-binding protein (E3BP) and the glycine cleavage proteins in primary biliary cirrhosis. *Hepatology Baltim Md.* Nisan 1999;29(4):1013-8.
35. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. The Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* Ağustos 2018;22(3):443-55.
36. Björkland A, Festin R, Mendel-Hartvig I, Nyberg A, Lööf L, Tötterman TH. Blood and liver-infiltrating lymphocytes in primary biliary cirrhosis: increase in activated T and natural killer cells and recruitment of primed memory T cells. *Hepatology Baltim Md.* Haziran 1991;13(6):1106-11.

37. Krams SM, Van de Water J, Coppel RL, Esquivel C, Roberts J, Ansari A, vd. Analysis of hepatic T lymphocyte and immunoglobulin deposits in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepato* Baltim Md. Ağustos 1990;12(2):306-13.
38. Isse K, Harada K, Zen Y, Kamihira T, Shimoda S, Harada M, vd. Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepato* Baltim Md. Mart 2005;41(3):506-16.
39. Shimoda S, Harada K, Nihiro H, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, vd. CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepato* Baltim Md. Şubat 2010;51(2):567-75.
40. Harada K, Kakuda Y, Nakamura M, Shimoda S, Nakanuma Y. Clinicopathological significance of serum fractalkine in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. Ekim 2013;58(10):3037-43.
41. Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Coppel RL, Mackay IR, vd. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepato* Baltim Md. Mart 2009;49(3):871-9.
42. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. The genetics of primary biliary cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. Mart 2019;35(2):93-8.
43. Örnolfsson KT, Olafsson S, Bergmann OM, Gershwin ME, Björnsson ES. Using the Icelandic genealogical database to define the familial risk of primary biliary cholangitis. *Hepato* Baltim Md. Temmuz 2018;68(1):166-71.
44. Cordell HJ, Han Y, Mells GF, Li Y, Hirschfield GM, Greene CS, vd. International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways. *Nat Commun*. 22 Eylül 2015;6:8019.
45. Hirschfield GM, Liu X, Han Y, Gorlov IP, Lu Y, Xu C, vd. Variants at IRF5-TNPO3, 17q12-21 and MMEL1 are associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet*. Ağustos 2010;42(8):655-7.
46. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, Lu Y, Xie G, Lu Y, vd. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med*. 11 Haziran 2009;360(24):2544-55.
47. Hirschfield GM, Xie G, Lu E, Sun Y, Juran BD, Chellappa V, vd. Association of primary biliary cirrhosis with variants in the CLEC16A, SOCS1, SPIB and SIAE immunomodulatory genes. *Genes Immun*. Haziran 2012;13(4):328-35.
48. Juran BD, Hirschfield GM, Invernizzi P, Atkinson EJ, Li Y, Xie G, vd. ImmunoChip analyses identify a novel risk locus for primary biliary cirrhosis at 13q14, multiple independent associations at four established risk loci and epistasis between 1p31 and 7q32 risk variants. *Hum Mol Genet*. 01 Aralık 2012;21(23):5209-21.

49. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, vd. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 01 Şubat 2017;26(3):650-9.
50. Liu JZ, Almarri MA, Gaffney DJ, Mells GF, Jostins L, Cordell HJ, vd. Dense fine-mapping study identifies new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. *Nat Genet.* Ekim 2012;44(10):1137-41.
51. Liu X, Invernizzi P, Lu Y, Kosoy R, Lu Y, Bianchi I, vd. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet.* Ağustos 2010;42(8):658-60.
52. Mells GF, Floyd JAB, Morley KI, Cordell HJ, Franklin CS, Shin SY, vd. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. *Nat Genet.* 13 Mart 2011;43(4):329-32.
53. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, vd. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet.* 05 Ekim 2012;91(4):721-8.
54. Qiu F, Tang R, Zuo X, Shi X, Wei Y, Zheng X, vd. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis. *Nat Commun.* 20 Nisan 2017;8:14828.
55. Dong M, Li J, Tang R, Zhu P, Qiu F, Wang C, vd. Multiple genetic variants associated with primary biliary cirrhosis in a Han Chinese population. *Clin Rev Allergy Immunol.* Haziran 2015;48(2-3):316-21.
56. Invernizzi P, Ransom M, Raychaudhuri S, Kosoy R, Lleo A, Shigeta R, vd. Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis. *Genes Immun.* Eylül 2012;13(6):461-8.
57. Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M. Genetics and epigenetics in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clin J Gastroenterol.* Şubat 2018;11(1):11-8.
58. Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Sherlock S. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut.* Şubat 1984;25(2):133-7.
59. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* Temmuz 2010;53(1):162-9.
60. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, vd. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatol Baltim Md.* Kasım 2005;42(5):1194-202.

61. Howel D, Fischbacher CM, Bhopal RS, Gray J, Metcalf JV, James OF. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* Baltim Md. Mayıs 2000;31(5):1055-60.
62. Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, Ahmado I, Branch AD, Schiano TD, vd. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near Superfund toxic waste sites. *Hepatology* Baltim Md. Mart 2006;43(3):525-31.
63. Amano K, Leung PSC, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, vd. Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol* Baltim Md 1950. 01 Mayıs 2005;174(9):5874-83.
64. McNally RJQ, James PW, Ducker S, Norman PD, James OFW. No rise in incidence but geographical heterogeneity in the occurrence of primary biliary cirrhosis in North East England. *Am J Epidemiol*. 15 Şubat 2014;179(4):492-8.
65. Prince MI, Chetwynd A, Diggle P, Jarner M, Metcalf JV, James OF. The geographical distribution of primary biliary cirrhosis in a well-defined cohort. *Hepatology* Baltim Md. Aralık 2001;34(6):1083-8.
66. Rieger R, Leung PSC, Jeddeloh MR, Kurth MJ, Nantz MH, Lam KS, vd. Identification of 2-nonynoic acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. Ağustos 2006;27(1):7-16.
67. Tang R, Wei Y, Li Y, Chen W, Chen H, Wang Q, vd. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut*. Mart 2018;67(3):534-41.
68. Ryan PM, Stanton C, Caplice NM. Bile acids at the cross-roads of gut microbiome-host cardiometabolic interactions. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:102.
69. Li Y, Tang R, Leung PSC, Gershwin ME, Ma X. Bile acids and intestinal microbiota in autoimmune cholestatic liver diseases. *Autoimmun Rev*. Eylül 2017;16(9):885-96.
70. Melbye P, Olsson A, Hansen TH, Søndergaard HB, Bang Oturai A. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. Mart 2019;139(3):208-19.
71. 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*. Ocak 2019;69(1):394.
72. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med*. 22 Eylül 2005;353(12):1261-73.

73. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol WJG*. 07 Temmuz 2015;21(25):7683-708.
74. Newton JL, Jones DE. MODAFINIL IS AN EFFECTIVE TREATMENT FOR EXCESSIVE DAYTIME SOMNOLENCE AND FATIGUE IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (PBC): 1179. *Hepatology*. Ekim 2006;44:628A.
75. Jones DEJ, Bhala N, Burt J, Goldblatt J, Prince M, Newton JL. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut*. 01 Nisan 2006;55(4):536-41.
76. Jopson L, Jones DEJ. Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: Prevalence, Pathogenesis and Management. *Dig Dis*. 07 Aralık 2015;33(Suppl. 2):109-14.
77. van Os E, van den Broek WW, Mulder PGH, ter Borg PCJ, Bruijn JA, van Buuren HR. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 01 Haziran 2007;46(6):1099-103.
78. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet Lond Engl*. 07 Mayıs 2011;377(9777):1600-9.
79. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OFW. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. Haziran 2004;53(6):865-70.
80. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 01 Temmuz 2003;1(4):297-302.
81. Laurin JM, DeSotel CK, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. The Natural History of Abdominal Pain Associated with Primary Biliary Cirrhosis. | *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)* | EBSCOhost [İnternet]. C. 89. 1994 [a.yer 04 Şubat 2024]. s. 1840. Erişim adresi: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:16062888?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:16062888>
82. Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, vd. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatol Baltim Md*. Ağustos 2008;48(2):541-9.
83. Ros E, García-Pugés A, Reixach M, Cusó E, Rodés J. Fat digestion and exocrine pancreatic function in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. Temmuz 1984;87(1):180-7.
84. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2002. 706 s.

85. Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis.* 27 Ağustos 2023;2(4):149-71.
86. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis.* Kasım 2003;7(4):741-58.
87. Il'ichenko LI, Golovanova EV, Tsaregorodtseva TM, Serova TI, Gudkova RB. [Current understanding of primary biliary cirrhosis]. *Ter Arkh.* 2005;77(2):50-4.
88. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol WJG.* 07 Temmuz 2015;21(25):7683-708.
89. Chalifoux SL, Konyn PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver.* Kasım 2017;11(6):771-80.
90. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, vd. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* Haziran 2002;61(6):554-8.
91. Selmi C, Meroni PL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *J Autoimmun.* Ağustos 2012;39(1-2):34-42.
92. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, vd. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* Haziran 2015;48(2-3):192-7.
93. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, vd. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* Şubat 1988;15(2):202-5.
94. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. SEROLOGICAL TESTS IN DIAGNOSIS OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. *Lancet Lond Engl.* 17 Nisan 1965;1(7390):827-31.
95. Jiang XH, Zhong RQ, Yu SQ, Hu Y, Li WW, Kong XT. Construction and expression of a humanized M2 autoantigen trimer and its application in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* Haziran 2003;9(6):1352-5.
96. Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, Matsushita M, Kitazawa E, Kawaguchi N, vd. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. *Hepatology Baltim Md.* Ağustos 2001;34(2):243-8.

97. Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, vd. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. Mart 2005;42(3):386-92.
98. Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, Selmi C, Zuin M, Hitchman E, vd. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. Mayıs 2006;43(5):1135-44.
99. Yang WH, Yu JH, Nakajima A, Neuberg D, Lindor K, Bloch DB. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Aralık 2004;2(12):1116-22.
100. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, vd. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatol Baltim Md*. Şubat 2002;35(2):409-13.
101. Muratori P, Muratori L, Ferrari R, Cassani F, Bianchi G, Lenzi M, vd. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. Şubat 2003;98(2):431-7.
102. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis*. Kasım 2001;60(11):1046-9.
103. Rigopoulou EI, Davies ET, Pares A, Zachou K, Liaskos C, Bogdanos DP, vd. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut*. Nisan 2005;54(4):528-32.
104. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. Temmuz 2006;44(1):85-90.
105. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, vd. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. Ocak 2007;45(1):118-27.
106. Gu E li, Yao G bi. [The clinical characteristics of primary biliary cirrhosis in China: a systematic review]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol*. Kasım 2009;17(11):861-6.
107. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World J Gastroenterol*. 28 Temmuz 2014;20(28):9418-26.
108. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatol Baltim Md*. Temmuz 1989;10(1):1-7.

109. Cirrhosis WS (English version) for CPG for PB. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014;44(S1):71-90.
110. 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.* Temmuz 2017;67(1):145-72.
111. Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, Floreani A, Mayo MJ, van der Meer A, vd. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther.* Kasım 2019;50(10):1127-36.
112. Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial Antibody--Negative Primary Biliary Cirrhosis. | *American Journal of Gastroenterology* (Springer Nature) | EBSCOhost [İnternet]. C. 90. 1995 [a.yer 05 Şubat 2024]. s. 247. Erişim adresi: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:16061319?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:16061319>
113. Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G. Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid. *J Epidemiol.* 2006;16(1):30-4.
114. Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Krawczyk M, Rigopoulou EI, Kostrzewa K, Norman GL, vd. Assessment of health related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 01 Eylül 2016;40(4):471-9.
115. Taylor SL, Dean PJ, Riely CA. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Surg Pathol.* 01 Ocak 1994;18(1):91-9.
116. 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;28(2):296-301.
117. Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis: Long-Term Outcomes. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* Haziran 2007;102(6):1244.
118. Jahn CE, Schaefer EJ, Taam LA, Hoofnagle JH, Lindgren FT, Albers JJ, vd. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology.* Aralık 1985;89(6):1266-78.

119. O’Kane MJ, Lynch PLM, Callender ME, Trimble ER. Abnormalities of serum apo A1 containing lipoprotein particles in patients with primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis*. 01 Haziran 1997;131(2):203-10.
120. Puchois P, Kandoussi A, Fievet P, Fourrier JL, Bertrand M, Koren E, vd. Apolipoprotein A-I containing lipoproteins in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 01 Kasım 1987;68(1):35-40.
121. Clarke W, Marzinke M. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. Academic Press; 2020. 1070 s.
122. Nemes K, Åberg F, Gylling H, Isoniemi H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. *World J Hepatol*. 08 Ağustos 2016;8(22):924-32.
123. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol*. Eylül 2001;35(3):316-23.
124. Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, West J. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. Aralık 2006;131(6):1752-7.
125. Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S, vd. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. Nisan 2005;42(4):573-7.
126. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, vd. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. Ocak 2019;114(1):48.
127. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, vd. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatol Baltim Md*. Ekim 2005;42(4):762-71.
128. Guañabens N, Monegal A, Cerdá D, Muxí Á, Gifre L, Peris P, vd. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. Aralık 2013;58(6):2070-8.
129. Cavazza A, Caballería L, Floreani A, Farinati F, Bruguera M, Caroli D, vd. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. *Hepatol Baltim Md*. Ekim 2009;50(4):1162-8.

130. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. Baltimore, Md. Ekim 2012;56(4):1409-17.
131. Kew MC, Varma RR, Dos Santos HA, Scheuer PJ, Sherlock S. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. *Gut*. Ekim 1971;12(10):830-4.
132. Rawashdeh B, Couillard A, Rawshdeh A, Aziz H, Esteban J, Selim M. Primary Biliary Cholangitis, Liver Transplantation, and Hepatocellular Carcinoma: A Mini-review. *Gene Expr*. 26 Aralık 2022;21(2):34-40.
133. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, Dickson ER. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology*. Haziran 1990;98(6):1567-71.
134. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OFW. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. Haziran 2004;53(6):865-70.
135. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, vd. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. Aralık 2014;147(6):1338-1349.e5; quiz e15.
136. Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, Boynton J, Lindor KD. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology*. Baltimore, Md. Mayıs 1999;29(5):1396-8.
137. Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology*. Baltimore, Md. Kasım 1997;26(5):1138-42.
138. Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. Ocak 2012;56(1):218-24.
139. Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology*. Baltimore, Md. Aralık 2006;44(6):1564-71.
140. Poupon R, Ping C, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, Simon T, vd. Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. Aralık 2008;49(6):1038-45.
141. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, vd. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving

- Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. Aralık 2015;149(7):1804-1812.e4.
142. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, vd. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology*. Mart 2016;63(3):930-50.
 143. Cuperus FJC, Halilbasic E, Trauner M. Fibrate treatment for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol*. Mayıs 2014;30(3):279-86.
 144. Harms MH, Janssen QP, Adam R, Duvoux C, Mirza D, Hidalgo E, vd. Trends in liver transplantation for primary biliary cholangitis in Europe over the past three decades. *Aliment Pharmacol Ther*. Şubat 2019;49(3):285-95.
 145. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, vd. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology*. Ocak 2019;156(1):96-107.e1.
 146. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 18 Nisan 2006;47(8, Supplement):C7-12.
 147. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell*. 23 Şubat 2001;104(4):503-16.
 148. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, vd. Effect of Recombinant ApoA-I Milano on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 05 Kasım 2003;290(17):2292-300.
 149. Lewis GF, Rader DJ. New Insights Into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res*. 24 Haziran 2005;96(12):1221-32.
 150. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest*. Ekim 2002;110(7):905-11.
 151. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*. 20 Şubat 1986;314(8):488-500.
 152. Ritman EL, Lerman A. The dynamic vasa vasorum. *Cardiovasc Res*. 01 Eylül 2007;75(4):649-58.
 153. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, vd. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *Eur Heart J*. 01 Haziran 2004;25(12):1077-82.

154. Berman DS, Arnson Y, Rozanski A. Coronary Artery Calcium Scanning: The Agatston Score and Beyond*. JACC Cardiovasc Imaging. 01 Aralık 2016;9(12):1417-9.
155. Andersen KP, Gerke O. Assessing Agreement When Agreement Is Hard to Assess—The Agatston Score for Coronary Calcification. Diagnostics. 29 Kasım 2022;12(12):2993.
156. Tota-Maharaj R, Al-Mallah MH, Nasir K, Qureshi WT, Blumenthal RS, Blaha MJ. Improving the relationship between coronary artery calcium score and coronary plaque burden: Addition of regional measures of coronary artery calcium distribution. Atherosclerosis. 01 Ocak 2015;238(1):126-31.
157. Tota-Maharaj R, Joshi PH, Budoff MJ, Whelton S, Zeb I, Rumberger J, vd. Usefulness of Regional Distribution of Coronary Artery Calcium to Improve the Prediction of All-Cause Mortality. Am J Cardiol. 01 Mayıs 2015;115(9):1229-34.
158. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. Mayo Clin Proc. Mart 1999;74(3):243-52.
159. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet Lond Engl. 15 Mart 2014;383(9921):999-1008.
160. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 12 Mayıs 1998;97(18):1837-47.
161. Doycheva I, Chen C, Pan JJ, Levy C. Asymptomatic primary biliary cirrhosis is not associated with increased frequency of cardiovascular disease. World J Hepatol. 27 Nisan 2011;3(4):93-8.
162. Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, West J. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Primary Biliary Cirrhosis: A Population-Based Cohort Study. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. Kasım 2008;103(11):2784.
163. Van Dam GM, Gips CH. Primary Biliary Cirrhosis in The Netherlands: An Analysis of Associated Diseases, Cardiovascular Risk, and Malignancies on the Basis of Mortality Figures. Scand J Gastroenterol. 01 Ocak 1997;32(1):77-83.
164. Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, Kottke BA, Harrison JM, Murtaugh PA, vd. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk? Hepatol Baltim Md. Mayıs 1992;15(5):858-62.
165. Yamazaki K, Nakadate I, Suzuki K, Sato S, Masuda T. Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. Mart 1996;91(3):516-22.

166. Terasaki S, Nakanuma Y, Yamazaki M, Unoura M. Eosinophilic infiltration of the liver in primary biliary cirrhosis: a morphological study. *Hepatology* Baltim Md. Şubat 1993;17(2):206-12.



7. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-23-3969

3969-no’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde yapılması planlanan
“Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Ateroskleroz Riski” konulu çalışma incelenmiş olup,
Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

12/09/2023

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Ateroskleroz Riski
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
------------------	---

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Ateroskleroz Riski
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	
TELEFON	
FAKS	
E-POSTA	

BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Roni Atalay			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Bayram Uğur'un tezi olan)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı/ Adı Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Ateroskleroz Riski
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/3969/2023	Tarih: 12.09.2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı/ Adı Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Ateroskleroz Riski
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof.Dr.Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Prof.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç.Dr.Servet KOCAÖZ	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç.Dr.Alp ŞENER	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç.Dr.Nuran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
 Ünvanı/ Adı Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
 İmza:

EK 2. TUEK ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.02.2024-333988



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--333988
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

19.02.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 12.02.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 117 (yüz on yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığına
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

S NO		GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
				formu içeriğinin netleştirilmesi gerektiği, istatistiksel analiz yöntemlerinin net ifade edilmesi gerektiği değerlendirilmiş olup, belirtilen hususlarda yapılacak revizyon sonrası tekrar müracaat edilmesi gerekmektedir.
34	Dr. Fatma ÖZTÜRK	Ankara Şehir SUAM	Diyabetik Nefropati Saptanan Hastalarda Tiroid Hastalıklarının Değerlendirilmesi *	Kabul Edildi.
35	Dr. Ayşe Gökçen KONAĞÇI	Ankara Şehir SUAM	Hashimoto tirodit olan hastalarda, serum endokan düzeyi ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
36	Dr. Teoman Bekir ŞENAT	Ankara Şehir SUAM	Renal Transplantasyonlu Kadın Hastalarda HPV Sıklığı ve Alt Tiplerinin Sağlıklı Kadınlarla Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
37	Dr. Mustafa Emre AYDINLI	GTF Tıbbi Biyokimya AD.Bşk.İği	Yağlı karaciğer ve siroz tanısı almış hastalarda karaciğeri değerlendirilmek için kullanılan non invazif skorların retrospektif olarak incelenmesi	Kabul Edildi.
38	Dr. Abdullah DUMAN	GTF Beyin ve Sinir Cerr.AD.Bşk.İği	Confluence sinuum' anatomik ve radyolojik varyasyonlarının incelenmesi: kadavra çalışması	Kabul Edildi.
39	Dr. İsmail Cüneyd GÖKTAŞ	Ankara Şehir SUAM	Arter Kan Gazı Alımı Esnasında Sanal Gerçeklik Kullanımının Hasta Ağrısı ve Anksiyetesi Üzerindeki Etkileri: Randomize Kontrollü Bir Araştırma	Kabul Edildi.
40	Dr. Kayra CANGÖZ	Ankara Şehir SUAM	Tanısal meme biyopsilerinde sklerozan adenozis tanısı alan hastalarda lezyonda eş zamanlı meme kanseri saptanmasını etkileyen preoperatif faktörlerin araştırılması	Kabul Edildi.
41	Dr. Muhammed Aziz ULUSOY	Ankara Şehir SUAM	Kadınlarda Östrojen, Progesteron, FSH, LH ve Prolaktin düzeyinin hepatosteatoz ile ilişkisi	Kabul Edildi.
42	Dr. Kerem ÇEKİNEL	Ankara Şehir SUAM	Spinal kord hasarı olan hastalarda suprapubik USG ile ölçülen detrüsrör ve mesane duvar kalınlığının ürodinamik parametrelerle korelasyonu	Kabul Edildi.
43	Dr. Cansu Ezgi SAYINER	Ankara Şehir SUAM	Dow Sendromu tanısı alan 0-5 yaş arası çocukların karşılanmamış hizmet gereksinimlerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
44	Dr. Neslihan ÖZKAN GÜRSOY	Ankara Şehir SUAM	Transkater Yöntemle MFO Cihazı ile Ventriküler Septal Defekt Kapama Yapılan Hastaların Anjio Sonrası Dönemde Holter Sonuçlarının Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
45	Dr. Özge ARGA ABDULALİYEV	GTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Bşk.İği	Air-Q3 LMA ile Proseal LMA'nın Cerrah Konforu ve Etkatif Havayolu Sağlamadaki Etkinliklerinin Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
46	Dr. Bayram UĞUR	Ankara Şehir SUAM	Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Ateroskleroz Riski	Kabul Edildi.
47	Dr. Kübra SÜNBÜL	Ankara Şehir SUAM	"Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde menenjit tanısı ile izlenen hastaların değerlendirilmesi "	Kabul Edildi.
48	Dr. Funda ÖZDEMİR ŞARLAYAN	Ankara Şehir SUAM	Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarının Erişkin Kliniğine Geçiş Sürecinin Değerlendirilmesi *	Kabul Edildi.
49	Dr. Esra ÖZYURT	Ankara Şehir SUAM	Hiperbilirubinemi ölçümünde farklı analiz yöntem kullanmasının etkisi *	Kabul Edildi.
50	Dr. Güler GÖZÜDELİ	Ankara Şehir SUAM	"Kronik Hastalığı Olan Çocukların Uzun Süreli Hastane Yatışlarının Sağlıklı Kardeşleri Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.

bu belge elektronik imza ile onaylanmıştır.

8. ÖZ GEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler:

İsim-Soyisim: Bayram UĞUR

Yabancı Dil: İngilizce

2. Eğitim

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2019

DR. Yusuf Azizoğlu Silvan Devlet Hastanesi 27/09/2019-01/06/2020

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 15/06/2020-Halen

3. Sıfatları

Pratisyen Doktor

Asistan Doktor