

**T.C**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Ateroskleroz Araştırılması**

**Dr. Aylin ÇOŞKUN**  
**(UZMANLIK TEZİ)**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Aşlı ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ**



**İSTANBUL,2023**



**T.C**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Ateroskleroz Araştırılması**

**Dr. Aylin oşkun**  
**(UZMANLIK TEZİ)**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ash ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ**

**İSTANBUL,2023**



*Uzmanlık tezimi henüz 15 aylık olan ve hayata bambaşka bir pencereden bakmamı sağlayan sevgili oğlum Yavuz Kerem oşkun'a ithaf ediyorum.*

## I. TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık eğitimi sürecim boyunca her zaman bilgisi ve örnek davranışlarıyla bana yol gösteren; daha iyi bir hekim olarak yetişmemi sağlayan; tezimin konusu, araştırma süreci ve yazımı dahil tüm anlarında her zaman yardımını gördüğüm çok değerli tez hocam Prof. Dr. Aslı Çifcibaşı Örmeci'ye,

Bilgeliği, yüksek insani yönleri ve hekimliği ile bana her zaman örnek ve destek olan, hekimlik sanatı ve akademik bilgisiyle kendisinden çok şey öğrendiğim çok kıymetli sayın hocam Doç. Dr. Bilger Çavuş'a,

İç Hastalıklarında beraber çalıştığımız kendilerinden çok şey öğrendiğim uzman hekimlere, tezim noktasında desteklerini gördüğüm Dr. Sibel Zaralı ve Dr. Merve Güzel Dirim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, ekip olarak çalışmanın önemi ve güzelliklerini her zaman hissettiren İç hastalıkları ailesinin tüm hemşire ve personellerine,

Hayatıma girdiği ilk günden bu yana her zaman yanımda olan, hayatımı güzelleştiren, tez sürecimde de desteğini ve sevgisini hep hissettiğim sevgili eşim Enbiya Erdem Çoşkun'a

Bana emekleri sonsuz olan, her koşulda arkamda olduklarını bildiğim, eğitim sürecimin tümünde desteklerini gördüğüm canım annem, babam ve kardeşime; tanıştığımız ilk günden bu yana beni hep kızı olarak gören tez sürecimde de bana çok desteği olan çok sevgili kayınvalidem ve kayınpederime,

Prof. Dr. Aziz Sancar'ın dediği; *“İstanbul Tıp Fakültesi mezunu olmak bir ayrıcalıktır.”* sözünü fakülteye adımımı attığım ilk günden İç Hastalıkları ihtisasımı tamamladığım son güne kadar her zaman hissettiren başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı hocam ve rahmetli Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu hocam olmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan çok değerli tüm öğretim üyelerine,

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Aylin Çoşkun

İSTANBUL, 2023

## II. İÇİNDEKİLER

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| I.TEŞEKKÜR .....                                                        | iii  |
| II. İÇİNDEKİLER .....                                                   | iv   |
| III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER .....                                     | v    |
| IV.TABLolar DİZİNİ .....                                                | viii |
| V.ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                 | ix   |
| 1. ÖZET.....                                                            | 1    |
| 2) ABSTRACT.....                                                        | 2    |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                   | 2    |
| 4. GENEL BİLGİLER .....                                                 | 4    |
| 4.1 PRİMER BİLİYER KOLANJİT .....                                       | 4    |
| A. TARİHÇE .....                                                        | 4    |
| B. EPİDEMİYOLOJİ.....                                                   | 4    |
| C. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....                                          | 5    |
| 4.2 KLİNİK BULGULAR VE TANI .....                                       | 6    |
| 4.2 PROGNOZ VE RİSK DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....                    | 9    |
| A. SKORLAMA SİSTEMLERİ .....                                            | 10   |
| B. FİBROZİSİN SERUM MARKERLARI VE SKORLAMA ARAÇLARI .....               | 10   |
| C. TRANSİENT ELASTOGRAFİ İLE ÖLÇÜMLER.....                              | 11   |
| 4.3 KRONİK KOLESTAZ KOMPLİKASYONLARI.....                               | 12   |
| A. KEMİK MİNERAL METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI.....                        | 12   |
| B. VİTAMİN EKSİKLİKLERİ.....                                            | 12   |
| C. PORTAL HİPERTANSİYON VE SİROZ .....                                  | 13   |
| D. HİPERLİPİDEMİ .....                                                  | 13   |
| 4.4 TEDAVİ.....                                                         | 15   |
| A. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....                             | 16   |
| 4.5 ATEROSKLEROZ.....                                                   | 17   |
| A. SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS ARTER DOPPLER ..... | 18   |
| 4.6 PRİMER BİLİYER KOLANJİT VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ.....               | 19   |
| 5. MATERYAL VE METOT .....                                              | 20   |
| 5.1 HASTALAR VE YÖNTEM .....                                            | 20   |
| 5.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....                                        | 21   |

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| <b>5.3 ETİK KURUL.....</b>      | <b>22</b> |
| <b>6. BULGULAR .....</b>        | <b>23</b> |
| <b>7.TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b> | <b>49</b> |
| <b>8. KAYNAKÇA .....</b>        | <b>52</b> |



### **III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER**

PBK: Primer Biliyer Kolanjit

AMA: Antimitokondriyel antikor

CAP: Controlled Attenuation Parameter

HDL-K: High-density lipoprotein kolesterol

LDL-K: Low densitiy lipoprotein kolesterol

VLDL: Very low density lipoprotein

TG: Trigliserit

İKH: İskemik kalp hastalığı

SVO: Serebrovasküler olay

VKİ: Vücut kitle indeksi

ALP: Alkalen fosfataz

APRI: AST-trombosit oranı indeksi

UDKA: Ursodeoksikolik asit

IMT: İntima media kalınlığı

OR: Odds oranı

JAK-STAT: Janus kinaz sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü

ANA: Antinükleer antikor

Th: Yardımcı T hücreleri

ATP: Adenozin trifosfat

PDC: Pirüvat dehidrogenaz kompleksi

Ig: Immünglobulin

FXR: Farnesoid reseptör X

Lp-X: Lipoprotein X

FDA: Food and drug administration

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

HLA: Human lökosit antijen

RNA: Ribonükleik asit

siRNA: Small interfering Ribonükleik asit

miRNA: Micro Ribonükleik asit  
 snRNA: Small nuclear Ribonükleik asit  
 MMTV: Mouse mammary tumor virus  
 DILI: Drug induced liver injury  
 ALT: Alanin aminotransaminaz  
 AST: Aspartat aminotransaminaz  
 MRCP: Magnetik rezonans kolanjiyopankretografi  
 BRIC: Benign rekürren intrahepatik kolestaz  
 PFIC: Progresif familyal intrahepatic kolestaz  
 NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuvar  
 PIIINP: Prokollajen-III-peptid  
 MMP: Matriks metalloproteinaz  
 TIMP: Doku metalloprotenaz inhibitörü  
 TGF- $\beta$ : Transforming growth faktör  
 CTGF: Connective tissue growth factor  
 TNF: Tümör nekrozis faktör  
 IL: İnterlökin  
 NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı  
 ELF: Gelişmiş karaciğer fibrozu  
 HBV: Hepatit B virüsü  
 HCV: Hepatit C virüsü  
 FIB-4: Fibrozis-4  
 M: Medium  
 XL: X-large  
 S: Small  
 F: Fibrozis  
 MRG: Manyetik Rezonans görüntüleme

HCC: Hepatosellüler kanser

Wbc: Lökosit

Neut: Nötrofil

Hg: Hemoglobin

Plt: Trombosit

İ.Ü: İstanbul Üniversitesi

İTF: İstanbul Tıp Fakültesi

AACE: Amerika Klinik Endokrinoloji Birliği

ASE: Amerika Ekokardiyografi Derneği

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı

SS: Standart sapma

ANCOVA: Kovaryans analizi

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

ITP: İmmün trombositopenik purpura

HL: Hiperlipidemi

## IV.TABLolar DİZİNİ

|                                              |   |
|----------------------------------------------|---|
| <b>Tablo 1.</b> Kolestaz ayırıcı tanısı..... | 8 |
|----------------------------------------------|---|

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.</b> UDKA tedavisi alan PBK hastalarında biyokimyasal yanıtın değerlendirilmesi.....                                         | 16 |
| <b>Tablo 3.</b> Korelasyon analiz değerlendirmesi.....                                                                                  | 22 |
| <b>Tablo 4.</b> Kontrol ve hasta grubu olguların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı.....                                               | 23 |
| <b>Tablo 5.</b> AMA varlığına göre karşılaştırmalar.....                                                                                | 26 |
| <b>Tablo 6.</b> Başvuru anına göre UDKA tedavisi sonrası 1. Yıl ve son kontrol laboratuvar ölçümlerindeki değişimlerin incelenmesi..... | 27 |
| <b>Tablo 7.</b> UDKA yanıtına göre karşılaştırmalar.....                                                                                | 28 |
| <b>Tablo 8.</b> Hiperlipidemi varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.....                                            | 29 |
| <b>Tablo 9.</b> Hiperlipidemi varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.....                                            | 31 |
| <b>Tablo 10.</b> Hiperlipidemi varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.....                                           | 32 |
| <b>Tablo 11.</b> Hiperlipidemi varlığına göre IMT ölçümlerinin değerlendirilmesi.....                                                   | 34 |
| <b>Tablo 12.</b> Hiperlipidemi varlığına göre IMT düzeylerinin değerlendirilmesi.....                                                   | 37 |
| <b>Tablo 13.</b> PBK grubunda hipertrigliseridemi varlığına göre CAP skorunun değerlendirilmesi.....                                    | 38 |
| <b>Tablo 14.</b> Plak varlığına göre karşılaştırmalar.....                                                                              | 39 |
| <b>Tablo 15.</b> Plak varlığı üzerine etkili faktörlerin lojistik regresyon sonuçları.....                                              | 40 |
| <b>Tablo 16.</b> Sol ve sağ IMT ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler.....                                                               | 41 |
| <b>Tablo 17.</b> Sol ve sağ IMT ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler.....                                                               | 41 |
| <b>Tablo 18.</b> Model özeti.....                                                                                                       | 43 |
| <b>Tablo 19.</b> Risk faktörleri ile sol IMT değerleri arasındaki ilişki.....                                                           | 44 |
| <b>Tablo 20.</b> Model özeti.....                                                                                                       | 45 |
| <b>Tablo 21.</b> Risk faktörleri ile sağ IMT değerleri arasındaki ilişki.....                                                           | 45 |
| <b>Tablo 22.</b> Hasta grupta sol ve sağ IMT ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler.....                                                  | 46 |
| <b>Tablo 23.</b> Hasta gruptaki olguların sol ve sağ IMT ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler.....                                      | 47 |

## V.ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Safra asitlerinin biyosentezi ve enterohepatik sirkülasyonu..... | 14 |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 2.</b> İntima tabakasında birikimle karakterize aterosklerotik plak gelişimi... | 18 |
| <b>Şekil 3.</b> PBK grubu tanısal biyopsi dağılımı.....                                  | 24 |
| <b>Şekil 4.</b> Hastaların hastaneye ilk başvurusunda tanı anındaki semptom dağılımı.    | 24 |
| <b>Şekil 5.</b> PBK hastalarında ek otoimmün hastalık eşliği.....                        | 25 |
| <b>Şekil 6.</b> PBK grubunun lipit düşürücü tedavi kullanım durumları.....               | 30 |
| <b>Şekil 7.</b> PBK grubunda lipit düzeylerine göre CAP skoru dağılımı.....              | 33 |
| <b>Şekil 8.</b> Gruplara göre sol IMT dağılımı.....                                      | 35 |
| <b>Şekil 9.</b> Gruplara göre sağ IMT dağılımı.....                                      | 36 |
| <b>Şekil 10.</b> HiperTG varlığına göre CAP skoru dağılımı.....                          | 37 |

## 1. ÖZET

**Amaç:** Primer biliyer kolanjit (PBK) sıklıkla kadınları etkileyen küçük safra yollarında hasarla seyreden kronik otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. PBK lipit metabolizmasında değişikliklere neden olmakta ve hastaların %75'inde hiperkolesterolemi izlenmektedir. Ancak artmış hiperkolesterolemi görülme sıklığının kardiyovasküler risk artışı ve ateroskleroz ile sonuçlanmadığı düşünülmektedir. Bu çalışmayla PBK'da hiperkolesteroleminin ve subklinik aterosklerozun ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinden takipli 200 hasta dosyası incelendi ve overlap sendromu olanlar, vefat eden ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan olgular çalışmadan dışlandı. Çalışmaya PBK tanılı 60 hasta ve sağlıklı 44 kontrol grubu alındı. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, VKİ'leri, bel-kalça oranları, Fibroscan ile karaciğer CAP skorları, fibrozis evreleri ve HDL, total kolesterol, trigliserit, total bilirubin, ALP değerleri değerlendirildi. APRI ve Globe skorları hesaplandı, UDKA yanıt durumları değerlendirildi. Tüm hastalara subklinik aterosklerozu araştırmak için bilateral karotis doppler ultrasonografisi yapıldı. İntima-media kalınlığı (IMT) ölçümleri ve plak varlığı değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 104 kişiden total kolesterol  $\geq 240$  mg/dl olanlar ile lipit düşürücü tedavi alanlar lipit yüksek grup olarak değerlendirildi. Lipit yüksek PBK (n=39 kişi), lipit normal PBK (n=21 kişi), lipit yüksek kontrol (n=12 kişi) ve lipit normal kontrol (n=32 kişi) olmak üzere 4 grupta inceleme yapıldı. Demografik veriler için eşleşen lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grupları arasında IMT değerleri ( $0,75 \pm 0,21$  vs  $0,78 \pm 0,23$ ) ve plak varlığı (7 (%33,3) vs 14 (%35,9)) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=1,00). Plak varlığı üzerine değişkenlerin etkisi incelendiğinde; yaş (p=0,001, OR: 1,187) ve diyabetes mellitus varlığı (p=0,003, OR: 8,412) bağımsız risk faktörleriydi ve lipit seviyelerinin plak varlığına etkisi görülmedi. IMT üzerine yapılan regresyon analizlerinde yaş (p=0,001, OR: 0,006), cinsiyet (p=0,025, OR:0,177), ve VKİ (p=0,035, OR:0,009) risk faktörü olarak görüldü, lipit düzeylerinin etkisi gözlenmedi. Lipit yüksek ve lipit düşük PBK hastaları karşılaştırıldığında CAP skorları (p=0,099), APRI skorları (p=0,190), siroz varlığı (p=1,00), Fibrozis seviyeleri (p=0,551) ve UDKA yanıtları (p=0,694) arasında anlamlı farklılık görülmedi. Trigliserit yüksekliğine göre yapılan karşılaştırmada CAP skorları iki grup için benzer saptandı. (p=0,361)

**Sonuç:** Çalışmamızda PBK'da sıklıkla gözlenen hiperkolesteroleminin, subklinik ateroskleroz ile ilişkisi görülmedi. Hastalar komorbid hastalıkları ve yaşları göz önüne alınarak kardiyovasküler risk açısından takip edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Ateroskleroz, Hiperkolesterolemi, Hiperlipidemi, Primer biliyer kolanjit

## 2) ABSTRACT

**Background:** Primary biliary cholangitis is a chronic autoimmune cholestatic liver disease that mainly affects women. Cholestasis and also PBC-specific mechanisms result in hypercholesterolemia in up to %75 of patients. Because cardiovascular deaths are the first cause of death worldwide, so hyperlipidemia in PBC is an important issue. Our study aims to establish hyperlipidemia and subclinical atherosclerosis parameters in PBC.

**Materials and Methods:** This is a single-center cross-sectional study, 200 PBC patient files have been examined in Istanbul Faculty of Medicine. Those with overlap syndrome, deceased patients, and non-volunteers were excluded from the study. A total of 60 PBK patients and a control group of 44 over 18 years old without chronic liver disease were included. We noted demographic features, comorbidities, BMIs, Waist-to hip ratios, lipid profiles, ALP, bilirubin levels, UDCA responses, APRI scores, Globe scores, fibrosis, and CAP scores measured with Fibroscan. Radiologist measured intima-media thickness and plaque presence with bilateral carotid Doppler ultrasonography.

**Results:** A total of 104 people were categorized into four groups due to their lipid status. We defined hypercholesterolemia as the use of antihyperlipidemic treatment or total cholesterol level higher than 6.2 mmol/L. Hyperlipidemic PBC (n=39), normolipidemic PBC (n=21), hyperlipidemic control (n=12), and normolipidemic PBC (n=32) groups were compared. Between the demographically matched normolipidemic and hyperlipidemic PBC group, there was no significance for IMT values ( $0.75 \pm 0.21$  vs  $0.78 \pm 0.23$ ) and the presence of plaques (7 (33.3%) vs 14 (35.9%)), ( $p=1,00$ ). When the effect of the variables on the presence of plaque is examined; Age ( $p=0,001$ , OR: 1,187) and presence of diabetes mellitus ( $p=0,003$ , OR: 8,412) were independent risk factors and lipid levels had no effect on the presence of plaque. Age ( $p=0.001$ , OR: 0,006), gender ( $p=0,025$ , OR:0,177), and BMI ( $p=0,035$ , OR:0,009) were seen as risk factors in the regression analyses performed on IMT, the effect of lipid levels was not observed. When hyperlipidemic and normolipidemic PBC patients were compared, no significant difference was found between APRI scores ( $p=0,190$ ), Fibrosis levels ( $p=0,551$ ), CAP scores ( $p=0,099$ ), presence of cirrhosis ( $p=1,00$ ) and UDKA responses ( $p=0,694$ ). When the PBC group was separated according to the presence of hypertriglyceridemia, there was no difference in CAP scores between the two groups. ( $p=0,361$ )

**Conclusion:** In our study, hypercholesterolemia, which is frequently observed in PBC, was not associated with subclinical atherosclerosis parameters. Patients should be followed up in terms of cardiovascular risk, taking into account additional comorbid diseases and age.

**Key Words:** Atherosclerosis, Hypercholesterolemia, Hyperlipidemia, Primary biliary cholangitis

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer biliyer kolanjit (PBK) sıklıkla kadınları etkileyen kronik otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. Küçük safra yollarında hasar ile karakterize, granulom oluşumu ve duktopeninin izlendiği, kolestaz ve biliyer fibrozis ile sonuçlanabilecek bir hastalıktır. Kaşıntı ve halsizlik hastalığın en önemli semptomudur. Antimitokondriyel antikörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmünite, epigenetik faktörler ve biliyer epitelde immün tolerans kaybı hastalık patogenezinde karşımıza çıkmaktadır.

Primer biliyer kolanjitte serum lipitleri sıklıkla yüksek saptanmaktadır, hastaların %76'sında hiperkolesterolemi saptanmıştır [1]. Hastalarda Total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol yüksek bulunmuş ve trigliserit seviyelerinde hafif artış saptanmıştır [2]. Hiperkolesterolemi kardiyovasküler hastalıklar için geleneksel risk faktörlerindendir. PBK'da artmış sıklıkta görülen hiperkolesteroleminin hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olup olmadığı önemlidir. Kolestaz tablosu hiperkolesterolemiye neden olsa da PBK'ya özgü mekanizmaların da işin içinde olduğu düşünülmektedir. Mekanizması net ortaya konmamakla birlikte lipoprotein anormalliklerinin analiz edildiği 10 hastanın alındığı bir çalışmada hepatik trigliserit lipaz seviyelerinde azalma ve kolesterol ester transfer protein aktivitesinde artma saptanmıştır [3]. Hasarlı hepatositlerdeki fonksiyone LDL reseptörlerinde azalma da serum kolesterol miktarında artmaya sebep oluyor gibi gözükmemektedir [4]. Lipoprotein- X yüksekliği bu hastalara eşlik etmektedir ve anormal bir lipoprotein olan Lp-X'in ateroskleroza karşı koruyucu etkisi olduğu öne sürülmektedir [5].

PBK'da artan hiperlipidemi görülme sıklığının hızlanmış ateroskleroz ile ilişkisi net değildir. Bu konunun netlik kazanması artan yaşam süreleri, hastalığın daha erken yaşlarda tanınmaya başlamasıyla birlikte daha da önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda PBK'da hiperkolesteroleminin kardiyovasküler olaylarda risk artışına neden olmadığı gösterilmiştir [1, 2]. Bir başka çalışma da ise PBK'da kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm oranının %12 olduğu görülmüştür [6]. PBK'da koroner arter hastalığı gelişimini inceleyen çok az çalışma vardır ve bu çalışmaların örneklem sayıları yeterli değildir, bu sebeple daha çok çalışma ile bu konunun netlik kazanması önem arzeder [4]. Hastalık komplikasyonları açısından yakın takip gereken primer biliyer kolanjit hastalığı ursodeoksikolik asit başta olmak üzere gelişen diğer tedavi seçenekleriyle birlikte prognoz anlamında iyi yönlü gelişmeler yaşanan bir hastalıktır. Hastalarda ek aterosklerotik risk artışının olup olmadığının belirlenmesi amacıyla PBK'da lipit metabolizması üzerindeki etkinin subklinik ateroskleroz parametreleri ile araştırılması bu çalışmada planlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

Primer biliyer kolanjitte görülen hiperlipideminin ve ateroskleroza yol açıp açmadığının anlaşılabilmesi için hastalığın etyopatogenezi, hiperbilirubineminin lipit metabolizması üzerine etkisi, tedavi seçenekleri ve ateroskleroza ilişkin genel bilgiler aşağıda özetlenmiştir. Hastalık riski ve komplikasyonları arttıkça hiperlipideminin daha sık görülebileceği düşünüldüğünden PBK’da kullanılan skorlama sistemleri ve tedavi yanıt değerlendirmelerinden de aşağıda bahsedilmiştir.

### 4.1 PRİMER BİLİYER KOLANJİT

#### A. TARİHÇE

Hastalık muhtemelen ilk olarak Addison [7]’in “On a Certain Affectation of the Skin–Vitiligoidea – alpha plana, beta tuberosa” olarak tarif ettiği şekliyle karşımıza çıkmıştır [8]. Hastalığın eski ismi olan Primer biliyer siroz olarak ilk kez literatüre girmesi Ahrens Jr, Payne [9]’in yayınıyla olmuştur. Uzun yıllar boyunca Primer biliyer siroz olarak literatürde yer alan hastalık, artık erken asemptomatik dönemde tanı konma oranlarındaki artışla birlikte siroz ile karşımıza daha az çıkmaktadır. Ancak hastalığın isminde siroz olması özellikle hastalar için damgalama ve yanlış bilgilendirmeye yol açmaktaydı. 2015’te hastalığın ismi bu sebeple Primer biliyer kolanjit olarak güncellenmiştir [10].

#### B. EPİDEMİYOLOJİ

PBK karaciğer hastalıkları içerisinde görülme sıklığı daha az olan bir gruptur. Genetik ve çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün bir karaciğer hastalığı olduğu için, hastalığın coğrafi dağılım sıklığı değişkenlik göstermektedir. En sık görüldüğü bölgelerden olan Kuzey Amerika’da prevalansı 100.000 hastada 40.2 [11] , İngiltere’de 100.000 hastada 24 [11] ve ülkemize yakın coğrafya olan Yunanistan’da 100.000 hastada 36.5 [12] olarak görülmüştür. 1:10 oranında kadınları etkileyen hastalığın Avrupa’daki prevalansı bir başka çalışmada milyonda 23 vaka olarak gösterilmiştir [13].

PBK prevalansında yıllar içerisinde artış olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir, bu artışın PBK’nın daha erken asemptomatik dönemde tanınmaya başlaması ile mi yoksa gerçek insidans artışı mı olduğu netlik kazanmamıştır [14].

## C. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Primer biliyer kolanjitin gelişiminde genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyiciler birlikte rol oynamaktadır. Antimitokondriyel antikörler (AMA) ile karakterize hastalıkta tüm hücrelerde mitokondri olmasına rağmen sadece biliyer epitel hücrelerinin etkilenmiş olması, biliyer epitelde immün tolerans kaybı ile ilişkilidir. T helper hücreler aracılıklı immün yanıt ve IL-12 ile JAK-STAT yoluyla burada önemli rol oynar. Biliyer epitel hücrelerinde yer alan  $Cl^-/HCO_3^-$  pompası ve glikokaliks tabakası safra asitlerinin yıkıcı etkilerinden biliyer epiteli korur. Bu pompada meydana gelen değişikliklerle bikarbonat salgısı azalır ve bu koruyuculuk ortadan kalkar [15]. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde artmış inflamatuvar yanıt,  $Th_{17}$  hücrelerinin devreye girmesi, fibroblastların aktifleşmesi fibrozis olarak karşımıza çıkmaktadır.

AMA, mitokondri iç membranında yer alan ATPaz ilişkili antijeni hedef almaktadır. Özellikle M2, M4, M8 ve M9 PBK spesifik olarak değerlendirilmektedir [16]. M4 ve M9'a yönelik yapılan çalışmada bunların hastalık etiyojisinin yer almadığı ölçümleme metotları ile ilişkili saptandıkları görülmüştür [17]. Dolayısıyla özellikle M2'nin hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksinin dihidrolipoamide transasetilaz (E2) komponentine (PDC-E2) tolerans kaybı gelişmesiyle başlayan inflamatuvar yanıt biliyer epitelde hasara sebep olmaktadır. Sıklıkla IgG<sub>3</sub> yapısında antimitokondriyel antikör PBK gelişiminde karşımıza çıkar.

Primer biliyer kolanjit patogeneğinde karşımıza çıkan ve tedavide de yararlandığımız Farnesoid reseptör X, safra asit metabolizmasının düzenleyicisi olarak görev yapan bir reseptördür. Vücutta karaciğer, bağırsaklar ve böbreklerde bulunur. Safra asit sentezi ve safranin enterohepatik dolaşımında rol oynar, aynı zamanda karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde de etkileri mevcuttur. Safra asitleri FXR'nin ligandıdır ve kolesterol 7-alfa hidroksilaz ekspresyonu üzerine etkisi vardır. Obetolik asit FXR agonisti olarak bu reseptöre bağlanır ve yapılan çalışmalarda PBK'da hastalık şiddeti üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında da kullanımı ile ilişkili çalışmalar mevcuttur [18].

Genetik yatkınlığı ortaya koymak için yapılan çalışmalar genetik biliminin ilerlemesiyle hız kazanmıştır. Hastaların birinci derece akrabalarında PBK görülme sıklığı artmıştır ve ailesel PBK kız kardeşlerde (%4,3) ve annelerde (%1,7) kontrollere kıyasla daha fazla gözlemlenmiştir [19]. Monozigotik ve dizigotik Primer biliyer kolanjit tanısıyla izlenen ikizleri ele alan çalışmada; genetik faktörün etkisi ortaya konmakla birlikte, epigenetik ve çevresel faktörlerin de önemi gösterilmiştir [20]. HLA polimorfizminin diğer birçok otoimmün hastalıkta (Behçet hastalığı, otoimmün hepatit, Çölyak hastalığı, sistemik lupus eritematozus vb.) olduğu gibi PBK'da da genetik yatkınlıkta rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Klasik HLA, class 2 (DR, DQ ve DP) genlerinde sorumlu aleller tespit edilmiştir. İtalya popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada; HLA-DRB1\*08, DRB1\*14 ve DPB1 alelleri PBK için predispozan risk aleli olarak bulunurken, DRB1\*11 aleli ise hastalığa karşı koruyucu olarak gösterilmiştir [21]. PBK hastalarında Sjögren başta olmak üzere romatizmal bağ doku hastalıkları, Hashimoto ve Çölyak

hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığında artış olması genetik yatkınlığı destekler niteliktedir.

Epigenetik faktörlerin de PBK gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Histon modifikasyonu, DNA metilasyonu ve düzenleyici kodlamayan RNA'lar (siRNA, miRNA, snRNA vb.) epigenetik modifikasyonlarda karşımıza çıkmaktadır. Epigenetik faktörlerin hastalık gelişimi yanı sıra hastalık gidişatı, UDKA yanıtı ve semptomlar üzerine etkisinin olduğu düşünülmektedir [22].

Genetik yatkınlığı olan bireylerin hepsinde hastalığın ortaya çıkmaması, tetiği geçen çevresel faktörlerin olduğunu düşündürmektedir. Suçlanan çevresel faktörler arasında toksinler, bakteriler *Escherichia coli* ve *Novosphingobium aromaticivorans*, MMTV gibi virüsler, sigara, saç boyaları ve radyasyon vardır. Bazı bakteriyel ve viral proteinlerin mitokondri iç membranında yer alan E2 proteinine benzer olduğu ve bu sebeple bu ajanların etiolojide yer alabileceği öne sürülmüştür. Eksojen östrojen kullanımı ve üriner sistem infeksiyonuna sebep olan patojenler PBK'da tetiği çekiyor olabilir [19]. Pestisid ve deterjanlarda bulunan halojenize hidrokarbonlar da bir dönem suçlanmış olsa da, bromoheksanat ester ile yapılan bir hayvan modelleme çalışmasında yüksek titrede AMA saptanmış olmasına rağmen karaciğer hasar bulguları gözlenmemiştir [23].

Tetiklenen otoimmüniteyle birlikte intrahepatik safra kanallarının kaybı, safranin salgılanmasını etkiler ve toksik maddelerin birikimine sebep olur. Gelişen kolestaz tablosu safra kanalları ve hepatositlerin hasarı ile sonuçlanır. Özetle PBK gelişiminde birçok faktörün birlikte rol oynadığı, etiolojisinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte hastalık tedavi seçenekleri ve prognozunda iyileşmelerin sağlanabileceği kompleks bir hastalıktır.

## 4.2 KLİNİK BULGULAR VE TANI

Hastaların çoğunluğunu asemptomatik başvuruda insidental saptanan karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tanı alan orta yaş kadın popülasyon oluşturmaktadır. Bunun yanında hastalığın en sık karşımıza çıkan semptomu; kaşıntı ve halsizliktir. Kaşıntı hastalarda sarılık gelişmeden de olabilir. Daha geri planda olmak kaydıyla sağ üst kadranda hassasiyeti, hafıza ve konsantrasyon kaybı da bazı hastalarda görülebilmektedir. Bazı daha ağır vakalarda prezentasyon sarılık ve siroz ile de olabilmektedir. Hastaların sicca semptomları; göz ve ağız kuruluğu, vajinal kuruluk açısından da sorgulanması önemlidir.

Her zaman olduğu gibi PBK tanısında da ayrıntılı anamnez, diğer kolestaz sebeplerine yönelik ayırıcı tanı açısından ayrıntılı değerlendirme, PBK'nın birlikte sık görüldüğü diğer otoimmün sendromlar açısından sorgulanma önemlidir. Sjögren sendromu, otoimmün tiroid hastalıkları, artrit ve skleroderma PBK'ya en sık eşlik eden otoimmün hastalıklardır. Kolestatik patternde enzim yüksekliği ile karşımıza çıkabilecek ampisilin, trimetoprim/sulfometaksazol ve sentetik steroidler gibi ilaçlar başta olmak üzere ilaç anamnezini detaylı almak, bitkisel ilaç kullanımı olup olmadığını sorgulamak gerekmektedir. Drug-induced liver injury (DILI) tanısı

alan hastaların %30'unda kolestatik patternde enzim yüksekliği görülmektedir [24]. Kolestaz ayırıcı tanısında karşımıza çıkabilecek hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tüm sistemleri içeren fizik muayene yapılmalıdır, hepatosplenomegali tayini için muayene önemlidir. Kolestazın bulguları olan hiperpigmentasyon, kaşıntı izleri ve subikter varlığı araştırılmalıdır. Kolestaz lipit metabolizmasını etkilediğinden sıklıkla görülen hiperkolesteroleminin neden olduğu ksantalezma ve ksantom açısından hastalar değerlendirilmelidir. Kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları olan palmar eritem, telenjektiaziler, tırnak anormallikleri, jinekomasti, spider hemanjiyom ve asit varlığı açısından detaylı inceleme gerekmektedir. Ancak hastalığın erken döneminde başvuran özellikle asemptomatik hastalarda fizik muayenenin tamamen normal olabileceği unutulmamalıdır.

Hastaların laboratuvar bulgularında alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, AMA ve PBK spesifik antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve hiperlipidemi ön planda karşımıza çıkar. Bu tabloya hafif ALT ve AST yüksekliği, hastalık tablosunun şiddetine bilirubin yüksekliği eşlik edebilmektedir. Aminotransferazda beş katı aşan belirgin yüksekliğin eşlik ettiği durumda akla otoimmün hepatitin eşlik ettiği primer biliyer kolanjit yani overlap sendrom gelmelidir.

PBK'nın başlıca spesifik otoantikoru AMA'dır. Hastalarda %90-95 oranında saptanmaktadır, literatürde AMA pozitif ile negatif vakalar arasında prognoz farkı ve tedavi yanıtı açısından fark görülmemiştir [25]. AMA'nın 1/40 ve üzeri titrede pozitifliği hastalıkla ilişkilidir. Sağlıklı popülasyonda da %1 civarı AMA pozitifliği görülebilmektedir. AMA negatif PBK olguları da literatürde mevcuttur, bu olgular otoimmün kolanjit ya da AMA negatif PBK olarak adlandırılırlar. PBK spesifik patternde ANA pozitifliği de hastalık tanısında yardımcı olmaktadır. PBK'da ANA pozitifliği %50 oranında görülmektedir [26]. Gp210 ve sp100'e karşı gelişen antinükleer antikorlar 'çoklu nükleer noktalı' ve 'sitoplazma retiküler' patternde boyanma gösterirler. Antisentromer tipi ANA, portal hipertansif fenotiple ilişkili olup prognostik öneme sahiptir [27]. Antitiroid antikorlar da artmış oranda saptanır, ancak PBK tanısında rol almadıkları gibi her zaman tiroid hastalığı varlığına işaret etmezler. Herhangi başka bulgusu olmayan hastalarda AMA pozitifliğinin PBK gelişimi için prediktif değerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [28].

Tanısal yaklaşımda ilk seçilecek görüntüleme yöntemi ultrasonografi olmalıdır. Safra yollarını iyi değerlendirmesi, noninvazif, kolay uygulanabilir bir yöntem olması önemlidir. Açıklanamayan kolestaz olgularında ikinci seçilecek görüntüleme yöntemi MRCP olabilir. Ekstrahepatik obstrüksiyonun olmadığı gösterildiğinde intrahepatik kolestaz sebepleri araştırılmaya başlanmalıdır. PBK'da portal hilusta lenfadenopati saptanabilmektedir.

Primer biliyer kolanjit tanısı; ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon ve karaciğeri etkileyen ek hastalık olmamak kaydı ile aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı ile konur [29].

- ⇒ Normal sınırın en az 1.5 kat üstünde ALP yüksekliği
- ⇒ 1/40 ve üzeri titrede AMA pozitifliği, AMA negatif ise sp100 ve gp210 gibi PBK spesifik diğer otoantikorların pozitifliği
- ⇒ PBK'nın histolojik olarak gösterilmesi (nonsupuratif destrukatif kolanjit ve interlobuler safra kanal hasarı)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hepatosellüler nedenler kaynaklı kolestaz</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Alkolik ya da nonalkolik hepatit<br>Viral hepatitler<br>Malign infiltrasyon (lenfoma, metastaz gibi)<br>Benign infiltrasyon (Amilodidoz gibi)<br>Metabolik hastalıklar (Galaktozemi, tirozinemi, kistik fibrozis gibi)<br>Damar problemlerine bağlı hastalıklar (Budd Chiari sendromu, Portal ven trombozu)<br>Sağ kalp yetmezliği |
| <b>Kanalikülleri ya da küçük safra yollarını etkileyen kolestaz</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Primer biliyer kolanjit<br>BRIC (Benign rekürren kolestaz)<br>PFIC (Progressif ailevi intrahepatik kolestaz)<br>Primer sklerozan kolanjit<br>Gilbert sendromu<br>Crigler Najjar sendromu<br>Dubin Johnson ve Rotor sendromu<br>IgG <sub>4</sub> ilişkili hastalık<br>Gebeliğin intrahepatik kolestazı                              |
| <b>Mekanik tıkanıklık sonucu gelişen kolestaz</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Safra yollarında taş<br>Kolanjiyokarsinom<br>Ampulla tümörleri<br>Metastatik maligniteler<br>Abseler<br>Primer sklerozan kolanjit<br>Sekonder sklerozan kolanjit                                                                                                                                                                   |
| <b>İlaçlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Hepatosellüler kolestaz yapanlar;</b> Hormon preperatları, amoksisilin-klavulunik asit, trimetoprim -sulfometaksazol, azatiopürin, siklosporin, NSAİ ilaçlar gibi<br><br><b>Duktular kolestaz yapanlar;</b> Allopürinol, amoksisilin-klavulunik asit, azatiopürin, barbitüratlar, kaptopril gibi                                |

**Tablo 1: Kolestaz ayırıcı tanısı**

Karaciğer biyopsisi tanı için nadiren gerekmektedir ancak hastalığın şiddetini gösterme anlamında büyük faydası olmaktadır. Özellikle otoimmün hepatitin eşlik ettiği düşünülen durumlarda ve tanının net olmadığı şüphelenilen olgularda karaciğer biyopsisi önem kazanmaktadır. Minimum 11 portal alan içermesi inceleme için gereklidir. ‘Florid duktus lezyonu’ PBK tanısı için patognomoniktir. Safra duktusunun etrafının lenfosit ve histiositlerle çevrelenmesi ve safra kanalında düzensiz kontur ile karakterize olan florid duktus lezyonu her PBK’da görülmez, özellikle erken evre hastalıkta karşımıza çıkar. İnterlobuler ve septal safra kanallarını ön planda etkileyen PBK non-supuratif inflamasyon özellikleri gösterir ve bazı erken evre vakalarda granulom oluşumları vardır. Daha ileri evre hastalıkta duktopeni, hepatositlerde köpüksü dejenerasyon ve fibrozis gözlenir.

Patolojik değerlendirmede evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Klasik olarak Scheuer ve Ludwig evrelemesi kullanılmaktadır; iki evreleme sistemi de histolojik olarak 4 evrede değerlendirme sunar. Dördüncü evre sirotik evredir. Scheuer evrelemesinde; evre 1 hastalıkta portal alanda inflamasyon, florid duktus lezyonu yer alır. Evre 2’de inflamatuvar infiltrasyonun devam ettiği ve safra kanaliküllerinde proliferasyona sebep olduğu gözlenir. Evre 3’te hepatositlerde ve duktuslarda hasar ve sayıca azalma görülürken periportal alanda fibrozis görülür. Evre 4 hastalığın yani siroz gelişiminin diğer etiyolojilerden ayırt edilmesi çok zordur. Klasik evreleme sistemlerinde portal inflamasyonun derecesi yer almamaktadır, bu sebeple son yıllarda nekroinflamatuvar aktivitenin derecelendirildiği Nakanuma evreleme sistemi önerilmiştir. Fibrozis, safra kanal kaybı ve kronik kolestaz varlığı evreleme kriterlerinde kullanılır ve 0 puan evre 1 hastalık, 1-3 puan evre 2 hastalık, 4-6 puan evre 3 hastalık ve 7-9 puan evre 4 hastalık olarak sınıflandırılır. Kolanjit aktivitesi ve hepatit aktivitesi 0-3 arası puanlanarak derecelendirmede kullanılmaktadır [30].

## 4.2PROGNOZ VE RİSK DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Primer biliyer kolanjit tanısı konulduktan sonra hastalar risk durumu ve prognoz açısından değerlendirilmelidir. Ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi sonrası hastalık seyrinde belirgin iyileşme görülmüştür. Ancak yine de hastalarda hiperlipidemi, metabolik kemik hastalıkları, vitamin emilim bozuklukları, siroz ve hepatoselüler kanser gelişimi görülebilmektedir. Son dönem hastalık bulguları açısından takibi belirlemek için risk durumunun değerlendirilmesi önemlidir. Prognoz değerlendirmesinde; tanı anında patolojik evreleme sistemleri, tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesi, başvuru anı ve tedavi sonrası total bilirubin ve ALP seviyeleri, hastanın semptomatik olup olmadığı, ANA pozitifliği, fibrozisin serum markerları ve transient elastografi ile ölçümler kullanılabilmektedir.

Daha genç yaşta tanı almak ve erkek cinsiyet kötü prognozla ilişkili gözükmemektedir. Erkekler daha ileri yaşta tanı almaktadır ve semptomları sebat eden hastaların tedavi yanıtının yetersiz olduğu düşünülmektedir. Tedavi öncesi ALP, total bilirubin, albümin ve aminotransferazların 6. ve 12. ayda tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [31]. PBK’nın patognomonik serolojik markerlarından AMA’nın prognostik faktörlerle ilişkili olmadığı görülmüştür ancak ANA’nın hastalık gidişatı ile ilgili bilgi verebileceği söyleyen çalışmalar

mevcuttur. Özellikle anti-gp210 pozitif grubun daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir [32]. Antisentromer pozitifliğinin de portal hipertansiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [33]. Hastalara tanı koymak için karaciğer biyopsisi yapılması muhakkak gerekli olmasa da tanının net olmadığı, overlap sendromu olabileceği düşünülen olgularda biyopsi gerekebilmektedir. Biyopsi ile hastalık şiddeti ve evresi hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. İleri evre hastalık, kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkar. Tedaviye yanıtız progresif hastalarda da tanı anında biyopsi yapılmamışsa karaciğer biyopsisi ile tekrar değerlendirme düşünülmelidir. Nakanuma evreleme sistemi siroz gelişim riski açısından karaciğer rezervi hakkında iyi bilgi verebilmektedir.

## A. SKORLAMA SİSTEMLERİ

Hastalık gidişatını öngörmeye kullanılmak üzere çok sayıda hasta içeren çalışmalarla skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri hastaların UDKA tedavisine biyokimyasal yanıtın değerlendirilmesiyle PBK'nın uzun dönem sonuçlarını göstermeleri açısından yararlıdır.

Globe skoru; UDKA tedavisi alan hastaların tedavinin 1. yılındaki albümin, ALP, total bilirubin ve trombosit değerleri ile hastaların UDKA tedavisi başladığı andaki yaşları baz alınarak geliştirilmiş, PBK hastalarında risk durumunu belirlemek için kullanılan bir araçtır. UDKA tedavisi ile izlenen 4119 hastanın yer aldığı uluslararası çok merkezli bir çalışmanın mevcutta var olan Barselona, Paris-1, Rotterdam, Toronto ve Paris-2 kriterleri ile Globe skorunun prognozu göstermedeki kabiliyeti değerlendirilerek oluşturulmuştur. UDKA tedavisi altındaki hastaların transplantsız sağkalımını ön görmede yardımcıdır. 0.3 üzerinde skoru olan hastalarda anlamlı olarak transplantsız sağkalımda azalma olduğu görülmüştür [34].

UK-PBC skoru; 1916 UDKA ile tedavi edilen hastanın değerlendirilmesi ile geliştirilen bu modelde 1. Yılda albümin, trombosit, ALP, bilirubin ve transaminaz değerlerine göre skorlama yapılmaktadır. Yüksek riskli hastalar belirlenerek yakın takip ve ikinci basamak tedavi seçeneklerine geçiş için değerlendirmede bu skorlama sistemi kullanılabilmektedir [35].

## B. FİBROZİSİN SERUM MARKERLARI VE SKORLAMA ARAÇLARI

Tüm kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi PBK'da da ileri evre karaciğer hastalığı siroz ile sonlanmaktadır. Fibrozisin en iyi şekilde gösterimi şüphesiz histopatolojik inceleme ile mümkündür ancak işlem komplikasyonları ve takipte kullanılamayacak olması nedeniyle fibrozisin serum göstergeleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Ekstrasellüler matriks proteinlerinden hyalürik asit, Tip 4 kollajen, tip 3 kollajenin propeptidi (PIIINP) vb, kollejenolitik süreçte rol oynayan MMP-2 ve MMP-9, TIMP-1 vb gibi markerlar, fibrozis sürecinde rol oynayan sitokinlerden TGF- $\beta$ , CTGF ve TNF- $\alpha$ , IL- 4,6,8 ve 18 ölçümlerinin invazif olmaması nedeniyle fibrozis göstergesi olarak kullanıp kullanılamayacakları ile ilgili

yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak bu markerların sensitivitesi düşüktür, fibrozis gidişini mi ileri evre fibrozisi mi gösterdikleri tam olarak bilinmemektedir bu nedenle ideal fibrozis göstergesi marker olarak değerlendirilmeleri güçtür [36]. Diğer organlardaki patolojilerden de etkilenebilmeleri nedeniyle karaciğere spesifik değildir. Bu da kullanım alanlarını sınırlandırmaktadır.

Fibrozisin göstergesi olarak serumda ölçülen karaciğer enzimlerinin kombine kullanımları non-invazif ölçüm yöntemleri olarak karşımıza çıkmaktadır. AST/ALT oranının 1 üzeri olduğu durumda siroz açısından anlamlıdır ancak alkolik karaciğer hastalığında ve NAFLD durumunda kullanımı önerilmemektedir. APRI skoru AST- trombosit oranıyla belirlenir ve skor ilk olarak kronik hepatit C hastalarında fibrozis seviyelerini ölçümlemek üzere geliştirilmiştir. Daha sonra NAFLD, primer biliyer kolanjit gibi diğer kronik karaciğer hastalıkları için de kullanımına ilişkin çalışmalar yapılmıştır. APRI skorunun 1.5 ve üzeri olması ciddi fibrozis varlığı açısından anlamlı gözükmemektedir. ELF skorunda da hyalürik asit, N-terminal propeptid tip 3 kollajen ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörlerini içeren bir hesaplama sistemi kullanılmaktadır. HBV ve HCV hastalarında biyopsi gerekliliğini göstermede yaş, AST, ALT ve trombosit sayısının kullanıldığı FIB-4 skoru kullanılabilmektedir.

### C. TRANSİENT ELASTOGRAFI İLE ÖLÇÜMLER

Yumuşak dokuların elastikiyetinin ölçümleme teknikleri arasında statik elastografi, dinamik elastografi, uzaktan elastografi ve transient elastografi bulunmaktadır. Meme ve prostat için ultrason ve MRI ile elastografi ölçümlerinde kullanılan diğer teknikler lezyon karakteri hakkında bilgi verebilmekte ve cerrahi sınır belirlenmesinde fayda sağlamaktadır. Nitekim bu yöntemlerin karaciğer gibi sabit tutulamayan ve solunumla hareket eden organlarda kullanımı sınırlıdır. Transient elastografi ile ölçümleme Fibroscan ile yapılmakta ve düşük frekans ve amplitüde titreşimler yollayan ultrason probu kullanılmaktadır. Karaciğerin sağ lobuna 9.- 11. interkostal aralıklardan ulaşılarak ölçümler alınır. Transvers dalgalar karaciğer biyopsisi ile ulaşılabilenden 100 kat daha büyük bir karaciğer dokusuna ulaşmaktadır. Standart olarak M probu ile ölçüm alınır, obez hastalar için XL probu, pediatrik hasta grubu için S probu mevcuttur.

Karaciğer sertliği ölçümünde 2-75 kpa arasında bir sonuç vermektedir, 2-7 arası sonuçlar normal kabul edilmektedir. F<sub>1</sub>-F<sub>4</sub> olarak fibrozis derecesi 4 evrede değerlendirilmektedir. Primer biliyer kolanjit ve Primer sklerozan kolanjit hastalarında fibroscan sonuçlarının karaciğer biyopsi sonuçları ile korele olduğu gösterilmiştir [37]. Fibroscan ile karaciğer yağlanması ölçümü de yapılabilmektedir. CAP (Controlled Attenuation Parameter) ile kronik karaciğer hastalığı varlığından bağımsız olarak ultrason ile karaciğer yağ miktarı ölçümlenmektedir. Normal karaciğer dokusu referans doku alınarak ultrason dalgalarındaki amplitud ve yoğunluktaki azalma miktarı ile ölçüm yapılmaktadır. MR ile yapılan elastografi ölçümleri yağlanmayı belirlemede ultrason tekniğinden daha iyi olmakla beraber kolay uygulanabilir ve ucuz olması ile ultrason kullanımı öne çıkmaktadır [38]. 100-

400 dB/m aralığında ölçüm sonuçları verilmektedir. 238 dB/m altı normal kabul edilirken steatoz evrelemesi S1-S2-S3 olarak yapılmaktadır.

### **4.3KRONİK KOLESTAZ KOMPLİKASYONLARI**

Kronik kolestaz sonucunda yağda eriyen vitaminlerin emilim problemleri, lipit metabolizmasında değişiklikler görülebilmektedir. Osteopeni ve osteoporoz PBK'da artan sıklıkta saptanmakta olup patogenezi net değildir. Kronik kolestaz nedeniyle hepatositlerde başlayan hasar ve inflamasyonun sonucunda fibroblast aktivitesi ile gelişen fibrozis siroza neden olabilmekte ve bu hastalar sirozun komplikasyonları ile karşılaşabilmektedirler. Portal hipertansiyon, hepatosellüler karsinom bunlar arasında sayılabilir.

#### **A. KEMİK MİNERAL METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI**

PBK'da osteopeni mekanizması net olmasa da hastaların yaklaşık %30'unda azalmış kemik mineral yoğunluğu görülmektedir [39]. İleri evre PBK'larda ise bu oran %50'ye yaklaşmaktadır [40]. Serum kalsiyum seviyeleri normal saptansa da yağda eriyen vitaminlerden D ve K vitaminlerinin olası eksikliğinin ya da hiperbilirubineminin ve sirotik karaciğer dokusunun osteoblastik aktivite üzerine inhibitör etkisinin bu duruma sebep olabileceği öne sürülen hipotezlerdir. Daha çok osteoblastik aktivitede azalma osteoporoz gelişiminde rol oynasa da artmış kemik yıkımı da katkıda bulunabilmektedir.

Takibi yapılan her PBK hastasının kırık riski için FRAX skoru hesaplanmalı ve kalsiyum, fosfor ve D vitamini için laboratuvar testleri yapılmalıdır. Vitamin- mineral eksiklikleri saptanırsa tedavi edilmesi, hastaların günlük diyetlerinde yeterli alım yapması önerilmektedir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır, osteoporoz saptanan hastalar alendronat, ibandronat, etidronat ile tedavi edilebilirler [41]. Ancak özofagus varisleri olan hastalarda oral bifosfanat kullanımına özofajit ve gastrit yapabildikleri için dikkat edilmelidir. Bu grupta intravenöz bifosfanatlar kullanılabilir [27]. Hastaların alkol, sigara kullanımı, yetersiz egzersiz ve uygunsuz diyet kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörleri varsa bu risk faktörleri kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.

#### **B. VİTAMİN EKSİKLİKLERİ**

Primer biliyer kolanjit tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu 1960lı yıllarda steatore ve belirgin kilo kaybı ile kendini göstermekteydi. Nutrientlerin emiliminde rol oynayan safra tuzlarında azalma bu duruma neden olmaktaydı. Tedavi seçeneklerinin artmasıyla bu semptomlar belirgin olarak azalmıştır, günümüzde yağda eriyen vitaminlerden A, D, E ve K vitamininin eksiklikleri az sayıda hastada görülebilmektedir. A ve D vitaminlerinin emiliminde

bozulma ileri evre hastalık ve total bilirubin seviyeleri  $>2$  mg/dl üstü olduğunda daha sık gözlenmektedir [42]. Ciddi kolestazı olan hastalarda girişimsel işlemler öncesinde profilaktik K vitamini uygulanması önerilmektedir [27].

### C. PORTAL HİPERTANSİYON VE SİROZ

Primer biliyer kolanjit hastalarında siroz gelişmeden presinüzoidal portal hipertansiyon gelişebilmektedir. Rejenerasyon nodüllerinin oluşturduğu portal venöz tıkanıklık bu duruma neden olmaktadır ve portal hipertansiyon gelişimi kötü prognozla ilişkilidir [43].

Karaciğerin çatısında bozulma ve rejeneratif nodüllerin gelişimiyle karakterize olan siroz gelişimi kronik hepatik inflamasyon ya da kronik kolestaz nedeniyle gerçekleşebilir. Siroz gelişimi nedeniyle hastalarda portal hipertansiyon bununla ilişkili assit ve özofagus varis kanamaları görülebilmekte ve siroz gelişimi sonrası hepatosellüler kanser sıklığı artmaktadır. Biliyer siroz gelişimi PBK’da kötü prognoz ile ilişkilidir, MELD skoru 14 üzerinde, HCC’nin transplantasyon kriterlerini karşıladığı durumlarda karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir. Nakil sonrası PBK rekürrensi 5 yılda %22 ve 10 yılda %36 civarındadır [44].

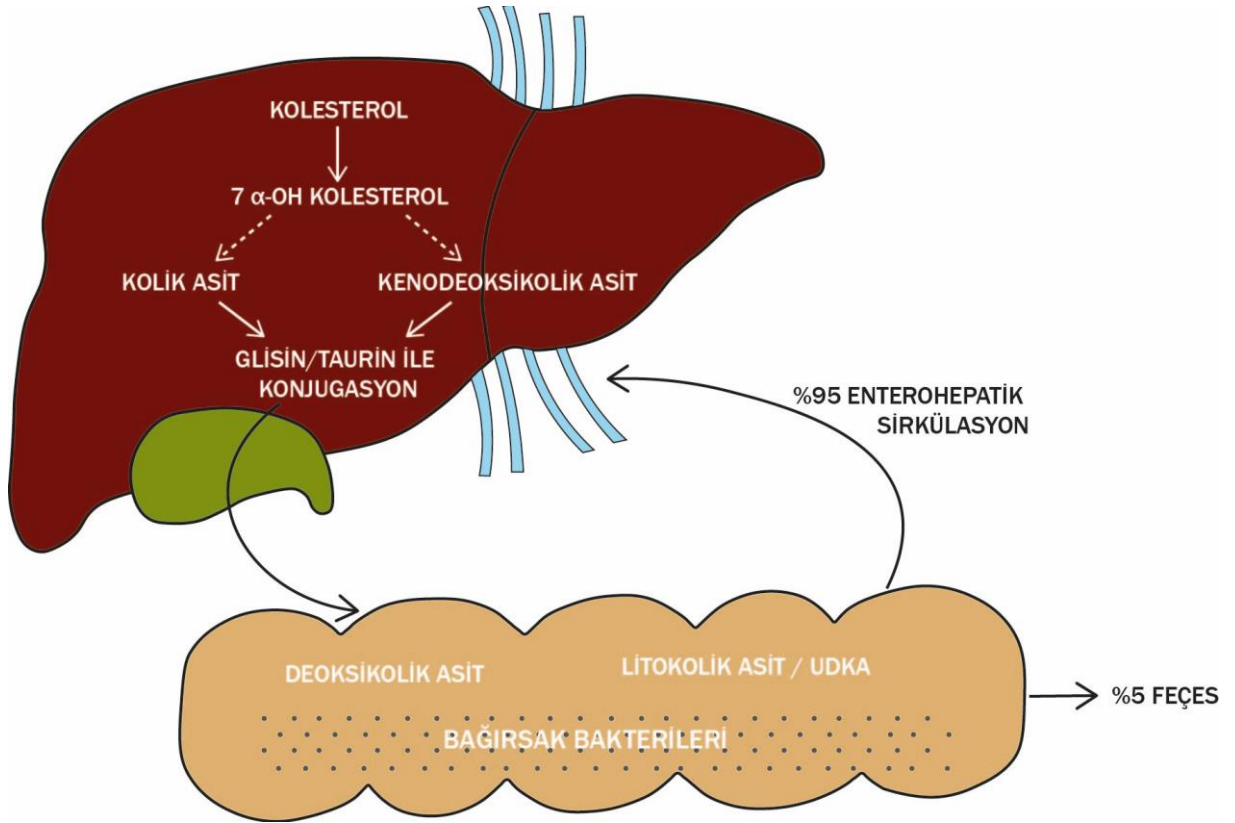
### D. HİPERLİPİDEMİ

Vücutta neredeyse tüm dokularda sentezlenen kolesterol, safra tuzlarının öncüsüdür. Karaciğer kolesterol metabolizması üzerinde çok önemli rol üstlenir. Diyetle alınan kolesterol ve dokulardan sentezlenen kolesterol ile bağırsak lümenine salgılanan safra tuzları, safranin içerisindeki kolesterol ve periferik dokulara gönderilen lipoproteinler arasında kolesterolün yapım ve kullanım dengesi mevcuttur. Safranin içeriğinde kolesterol, safra tuzları ve fosfatidilkolin bulunmaktadır. Kolestaz gelişimi sonucu safra tuzlarının salgılanması ve safra içerisindeki kolesterol metabolizmasındaki değişiklikler hiperkolesterolemi ile sonuçlanmaktadır. Bu mekanizmayı daha iyi anlamak için kolesterol ve safra tuzu sentezi mekanizmalarına göz atalım.

Kolesterol sentezi iki asetil KoA molekülünün tiyolaz enzimi ile birleşmesi ile başlar. Oluşan asetoasetil KoA molekülüne bir asetik KoA’nın daha eklenmesi ile Hmg KoA oluşmaktadır. Klinikte sıkça kullanılan Hmg KoA redüktaz enzim inhibitörleri olan statinler Hmg KoA’nın mevalonata dönüşümünü engellerler. Hmg KoA redüktaz enzimi kolesterol sentezinin düzenleyicisidir; insülin, tiroid hormonları enzim aktivitesini arttırırken, glukagon ve glukokortikoidler enzim üzerine inhibitör etkiye sahiptir.

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenmektedir. Primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Peroksizomlarda glisin ya da sisteinden elde edilen taurin ile konjuge olduklarında safra tuzları olarak adlandırılırlar. Bu sayede daha hidrofilik ve çözülebilir hale gelmiş olurlar. Safra tuzları; glikolik asit, glikokenodeoksikolik asit,

taurokolik asit ve taurokenodeoksikolik asittir. Oluşan bu safra tuzları kolesterolün vücuttan atılımı için en önemli mekanizmadır. Primer safra asitlerinden hidroksil grubunun ayrılmasıyla sekonder safra asitleri meydana gelir ki bunlar; deoksikolik asit ve litokolik asittir, bağırsak bakterileri tarafından gerçekleştirilir. Primer safra asitleri ve safra tuzları %95 oranında enterohepatik sirkülasyona girer, litokolik asit ise hidrofobik olması nedeniyle genellikle enterohepatik sirkülasyona girmez ve feçeşle atılır. (Şekil 1) Enterohepatik sirkülasyona girerek karaciğere dönen safra asitleri tersiyer safra asitleri olarak adlandırılırlar, bunlardan biri de klinikte de kullanılan ursodeksikolik asittir. UDKA kenodeoksikolik asidin 7-hidroksi epimeridir, bu da daha hidrofilik özellik kazanmasını sağlamaktadır.



**Şekil 1. Safra asitlerinin biyosentezi ve enterohepatik sirkülasyonu**

Kolestaz tablosunda safra asit sekresyonu azalır, miçel oluşmaz ve bağırsaktan kolesterol emilimi azalır. Bu durum intrahepatik kolestaz sentezinde uyarılma ve LDL'nin karaciğer tarafından alımında azalma ile sonuçlanır. Safra asitlerinin kolestaz sonucu sistemik dolaşıma girmesi artar ve safra asitlerinin deterjan etkisini nötralize etmek üzere kolesterol ve fosfolipit seviyelerinde koruyucu bir artış meydana gelir [45]. Bu hastaların plazmalarında artmış LDL, HDL ve VLDL kolesterol ile lipoprotein X saptanır. Trigliserit seviyelerinde de hafif artma görülebilmektedir [46]. Lipoprotein X; kolestaz tablosunda saptanan safra asitleri, albümin ve esterleşmemiş kolesterol ile fosfolipitler içeren anormal bir LDL partikülüdür. Lp-X; Apo-A1, Apo-E ve Apo-C gibi apolipoproteinler içerebilir ancak LDL'de bulunan Apo-B'yi

içermediğinden LDL reseptörlerine bağlanamaz [45]. Lp-X molekülünün yoğunluğu LDL ile benzer olduğundan, biyokimyasal ölçüm metotlarında LDL’de yanlış yükseklik olarak ölçümlemeye neden olabilmektedir [47].

Kolastatik karaciğer hastalıklarında safra obstrüksiyonu ilişkili hiperlipidemi görülebilir ancak primer biliyer kolanjitte ek farklı mekanizmalar da etkili gibi gözükmektedir. Mekanizması net ortaya konmamış olsa da lipoprotein anormalliklerinin analiz edildiği 10 hastanın alındığı bir çalışmada hepatik trigliserit lipaz seviyelerinde azalma ve kolesterol ester transfer protein aktivitesinde artma saptanmıştır [3]. Hasarlı hepatositlerdeki fonksiyone LDL reseptörlerinde azalma da serum kolesterol miktarında artmaya sebep oluyor gibi gözükmektedir [4].

PBK’da artan total kolesterol çoğunlukla esterleşmemiş kolesteroldür [48]. Aterosklerotik plakların içerisinde ise esterleşmiş kolesterol bulunmaktadır. PBK hastalarında da dolaşımda artan safra asitlerinin periferik hücre zarı ve endotel hücrelerine vereceği zararı önlemek üzere koruma mekanizması olarak zararlarını nötralize etmek üzere kolesterol artışı olmaktadır. HDL’de de artış olması ve LDL reseptörüne bağlanamayan Lipoprotein X artışı nedeniyle kolesterol artışının komplikasyonlara neden olmadığı görülmektedir. PBK’nın erken döneminde HDL ve LDL kolesterol birlikte yüksek izlenirken, hastalık ilerledikçe HDL seviyelerinde azalma izlenebilmektedir [27].

#### 4.4TEDAVİ

Primer biliyer kolanjit tanısı konduktan sonra hastaların diğer karaciğeri etkileyebilecek riskler açısından korunması önerilmelidir. Hepatit A ve B için aşılama, alkol alımından kaçınmak, diyabet gibi sistemik hastalığı olanlarda kronik hastalık kontrolünün sağlanması ve obezite varsa kilo verilmesi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. Primer biliyer kolanjit için FDA onaylı tedavi seçenekleri ursodeoksikolik asit ve obetikolik asittir. İmmün süpresif tedavi seçenekleri ile yapılan çalışmalarda yarar gösterilmemiştir [49]. Obetikolik asit nispeten daha yeni bir tedavidir ve dünya çapında ulaşılabilirliği daha azdır. Başlangıç tedavisi olarak UDKA 13 – 15 mg/kg dozda kullanımı önerilmektedir [27, 29].

UDKA karaciğerden sentezlenen tersiyer safra asididir. Karaciğerden kolesterol sentezini ve bağırsaktan safra asidi sentezini azaltarak safra asidi içeriğindeki kolesterol sentezini azaltır. Hepatositlerde hasara neden olabilecek hidrofilik safra asit sentezini azaltır. UDKA tedavisi sonrası PBK hastalık gidişatında belirgin iyileşme yaşanmıştır [50].

Obetikolik asit, farsenoid reseptör X’e bağlanarak etkisini gösteren safra asidi analogudur. UDKA tedavisine yanıtız hasta grubunda kombine tedavi olarak [51] ya da UDKA tedavisini kullanamayan hastalarda monoterapi olarak [52] kullanımı önerilmektedir. 5 mg/gün dozunda başlanır, istenmeyen etki ile karşılaşılmaz ise 10 mg/gün hedef dozuna altı ay içerisinde çıkılır. Obetikolik asidin kontraendikasyonları; komplet biliyer obstrüksiyon, dekompanse siroz ve portal hipertansiyonun eşlik ettiği kompanse sirozdur.

PPAR agonistleri olan fibratlar (bezofibrat, fenofibrat gibi) PBK hastalarında onaylı tedavi seçenekleri arasında yer almasa da yetersiz UDKA yanıtı olan hastalarda tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir. Biyokimyasal yanıt oluşturdıkları gözlenmiştir bunu da muhtemelen safra asit sentezinde azalma sağlayarak yapmaktadırlar [53].

Hepatik ilk geçiş ile belirgin olarak presistemik eliminasyona uğrayan sistemik yan etkisi az olan budesonid bir glikokortikoiddir. PBK hastalarında kullanımı denense de etkisine dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır.

## A. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

PBK'da tedavi yanıtının değerlendirilmesi, eklenecek tedavi stratejilerini ve gelişebilecek komplikasyonları öngörmek için önemlidir. UDKA tedavisi sonrası biyokimyasal yanıtın ölçülmesi ve hastaların risk durumunun belirlenmesi için çalışmalarla önerilen birkaç tanım bulunmaktadır. Bu farklı tanımlamalar tablo 2'de özetlenmiştir.

|                          | <b>Tedavi yanıtsızlığı</b>                                  | <b>Değerlendirme zamanı</b> | <b>Sonlanım noktası ve hasta sayısı</b>                         |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Rochester [54]</b>    | ALP $\geq$ 2 kat / Mayo skoru $\geq$ 4.5                    | 6. ay                       | Varis gelişimi / Ölüm<br>n=180                                  |
| <b>Barselona [55]</b>    | ALP normalizasyonu yokluğu / ALP düşüşü $\leq$ %40          | 12. ay                      | Nakil / ölüm<br>n=192                                           |
| <b>Paris- I [56]</b>     | ALP $\geq$ 3 kat / AST $\geq$ 2 kat / Bilirubin $>$ 1 mg/dl | 12. ay                      | Nakil / Ölüm<br>n=292                                           |
| <b>Toronto [57]</b>      | ALP $>$ 1.67 kat                                            | 24. ay                      | Histolojik evrede ilerleme<br>n=69                              |
| <b>Paris- II [58]</b>    | ALP ve ya AST $>$ 1.5 kat / Bilirubin $>$ 1 mg/dl           | 12. ay                      | Siroz gelişimi / Siroz dekompanseasyonu / Nakil / Ölüm<br>n=165 |
| <b>Momah/Lindor [59]</b> | ALP $>$ 1.67 kat / bilirubin $>$ 1 mg /dl                   | 12. ay                      | Siroz dekompanseasyonu / Nakil / Ölüm<br>n=73                   |

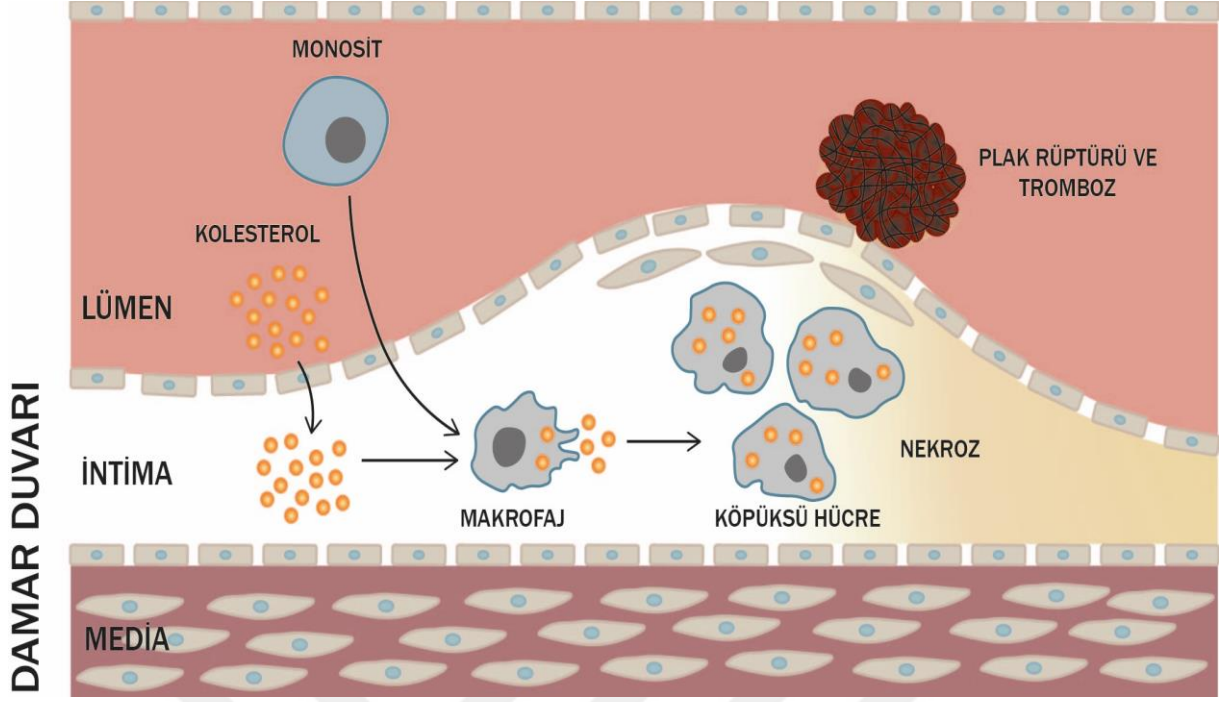
**Tablo 2. UDKA tedavisi alan PBK hastalarında biyokimyasal yanıtın değerlendirilmesi**

Paris- II tanımlamasının diğer tanımlama sistemlerinden en önemli farkı erken evre hasta grubunda yapılmış olması ve siroz gelişimini de sonlanım noktası olarak almasıdır. Gün geçtikçe PBK hastalarında erken tanı artmakta bu durumda hastalığın erken evresinde daha çok hasta ile karşılaşmamız anlamına gelmektedir. Rochester ve Toronto sınıflaması histolojik evreyi de içine alması ile diğer tanımlamalardan ayrılmaktadırlar. Sadece Toronto sınıflaması prospektif bir çalışmaya dayanmaktadır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde çalışmalarda ortak sonuç ALP ve total bilirubin seviyelerinin önemli olduğudur. UDKA yanıtıslığı hangi tanımlayıcı sistemin kullanıldığına göre değişmekle birlikte %25- %50 oranında görülebilmektedir [27].

#### 4.5ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, yağlı çizgilenme ile başlayan koroner, serebral, periferik arterleri ve aortu ön planda etkileyen damar duvarında birikimle karakterizedir, dünyada birinci sırada ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların başlıca sorumlu faktörü olarak görülmektedir. Dolaşımdaki kolesterolün okside olarak intima tabakasındaki makrofajlarda depolanması ve tetiklenmiş inflamasyon T lenfositler ile sitokinler patogeneizde rol oynamaktadır. Bu sürecin en önemli risk faktörleri arasında; yaş, sigara içiciliği, diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, artmış VKİ, genetik faktörler ve kronik inflamasyon yer almaktadır.

Dislipidemi ateroskleroz gelişiminde önemli yere sahiptir. Dolaşımdaki LDL seviyelerinde yükseklik ve LDL oksidasyonu ile makrofaflarda birikim, köpüksü hücre oluşumuna neden olur. LDL'nin endotel hücrelerine zarar vermemesi için makrofajlarca alınması koruyucu bir mekanizma olarak düşünülmektedir ancak köpüksü hücrelerde biriken kolesterol mitokondriyel stres başlatarak sürecin tetikleyicisi olmaktadır [60]. İntimada tabakasındaki düz kas hücrelerinde proliferasyon, ekstrasellüler matriks ve lipit birikimi fibröz plak olarak adlandırılır [61]. Fibröz plakların arter lümeninde üstünü örten düz kas ve bağ dokusu içeren kısmı fibröz başlık olarak adlandırılır, bu başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabildir. Kardiyovasküler olaylar aterosklerotik plaklarda rüptür sonucu gerçekleşir ki inflamatuvar hücrenin ve lipit miktarının fazla düz kas hücrelerinin az olduğu fibröz başlıklı plaklarda risk daha yüksektir (Şekil 2).



**Şekil 2. İntima tabakasında birikimle karakterize aterosklerotik plak gelişimi**

## **A. SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS ARTER DOPPLER**

Aterosklerozun arter duvarının intima tabakasında birikimle karakterize olması ve intima-media kalınlığının ultrasonografi ile ölçümlenebilmesi subklinik ateroskleroz hakkında erken bilgi vermesine olanak sağlamaktadır. Ultrasonografi güvenli, ucuz ve kolay bir metottur. Karotis arter ultrasonografisi, ulaşılabilirlik kolaylığı ve sistemik aterosklerozun iyi bir göstergesi olması nedeniyle önemlidir.

Karotis intima- media kalınlığı, karotis arter duvarının iki alanının B- mod ultrason görüntülemesi ile ölçülmektedir. En iyi ölçümlenebildiği karotis arter segmenti, ana karotis arterin distal segmentidir [62]. İntima- media kalınlığı çocukluk çağından itibaren ölçümlenebilirken, kardiyovasküler riskin diğer bir göstergesi olan plak oluşumu ise daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır [62]. 963 hastanın incelendiği bir çalışmada, karotis arter intima-media kalınlığı ile vasküler hadiseler arasında güçlü bir korelasyon görülmüştür [63]. Rotterdam çalışmasının sonuçları da karotis intima- media kalınlığının sistemik aterosklerozun göstergesi olduğunu bize göstermiştir [64]. Sistemik ateroskleroz koroner, serebral ve periferik arterleri ve angina pectoris ile myokard infarktüsü riskini içermektedir. Karotis arter intima-media kalınlığının maksimum ve ortalama ölçümünün ikisi de kardiyovasküler riski yansıtmaktadır [65].

Plak varlığı daha geç dönemde ortaya çıksa da kardiyovasküler olayları göstermede önemli yere sahiptir, karotis plak varlığı koroner arter hastalığı varlığı ile ilişkilidir [66]. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), orta düzeyde kardiyovasküler risk taşıyan kişilerde ki

asemptomatik orta yaşı bireylerin büyük kısmı bu kategoridedir ve hipertansiyonu olan bireylerde ultrasonografi ile İMT ölçümü ve plak varlığı araştırılmasını önermektedir [67]. Saptanan subklinik ateroskleroz sonrası düzeltilebilir risk faktörlerinde düzeltme ile kardiyovasküler hastalık riskinde azalma sağlanabilmektedir.

#### 4.6PRİMER BİLİYER KOLANJİT VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Hiperlipidemi klasik kardiyovasküler risk artışı yapan sebeplerdendir ve primer biliyer kolanjitte artan sıklıkta görülen hiperlipideminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi merak konusudur. Bu alanda yapılan çalışmalarda PBK’da görülen hiperlipideminin kardiyovasküler risk artışıyla ilişkili olmadığı görülmüştür.

312 PBK hastasının 7.4 yıl prospektif olarak izlendiği bir çalışmada 128 hasta izlem süresinde ölmüştür [46]. Ancak vefat eden hastaların kardiyovasküler olaylar nedeniyle ölüm oranları benzer yaş ve cinsiyet uyumlu popülasyondaki ölüm oranlarıyla benzer saptanmıştır. Hastaların artmış total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol saptanmıştır, trigliserit seviyeleri normal ya da hafif artmış olarak bulunmuştur. İleri evre hastalıkta hiperlipideminin daha fazla olduğu görülmüştür. Hiperlipidemi seviyelerinde artma olduğu görülmüş ancak bu artışın aterosklerotik ölümlerde artışa neden olmadığı görülmüştür.

İtalya popülasyonunda yapılan bir çalışmada 400 PBK hastası ortalama 6.2 yıl izleme tabii tutulmuş ve kardiyovasküler hadise geliştirip geliştirmedikleri takip edilmiştir. [1]. Hastaların %76’sında artmış total kolesterol seviyeleri görülmüştür ancak kardiyovasküler olay geçirme oranları genel popülasyonla benzer bulunmuştur. Hastaların total kolesterol oranları yüksek, HDL kolesterolleri düşük bulunmuştur.

Hollanda’da yapılan bir çalışmada PBK hastalarının %12’sinin kardiyovasküler hadiseler nedeniyle vefat ettiği görülmüştür [6]. 103 PBK hastasının incelendiği 37 hastada ciddi hiperkolesterolemi saptandığı bir başka çalışmada karotis arterde plak varlığı ve intima-media kalınlıkları incelenmiş. Hiperlipidemisi mevcut kontrol grubunda daha yüksek intima-media kalınlığı olduğu ve PBK grubunda subklinik ateroskleroz göstergelerinde artış olmadığı görülmüştür [2].

Karaciğerde yağlanma miktarı aterosklerozun bir göstergesidir, artmış karaciğer yağlanması ile artmış kardiyovasküler olay sıklığı arasında ilişki mevcuttur [68]. PBK’da bozulan lipit metabolizmasına rağmen hepatik steatoz birikiminde artma gözlenmemektedir [69]. PBK’da koroner arter hastalık gelişimini inceleyen çok az çalışma vardır ve bu çalışmaların örneklem sayıları yeterli değildir, lipit düşürücü tedavinin katkısını da belirlemek için daha çok çalışma ile bu konunun netlik kazanması önem arzeder [4].

## 5. MATERİYAL VE METOT

### 5.1 HASTALAR VE YÖNTEM

Kesitsel olarak kurgulanan tek merkezli çalışmamız, Ekim 2022- Nisan 2023 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Primer biliyer kolanjit tanısı ile İstanbul Tıp Fakültesi gastroenterohepatoloji polikliniğinde takipli, 1990-2021 tarihleri arasında tanı alan 200 hastanın poliklinik dosyaları incelendi. Vefat eden hastalar, overlap sendromu olan hastalar ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bilinen karaciğer hastalığı olmayan ve 18 yaş üzeri kontrol grubu alındı, kontrol grubu hastanede çalışan sağlık çalışanlarından gönüllük esasıyla seçildi. Toplam 60 gönüllü PBK hastası ile 44 gönüllü kontrol çalışmaya alındı, tüm kişilerden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastaların poliklinik dosyaları incelenerek demografik verileri, karaciğer biyopsisi yapıp yapılmadığı, sigara-alkol kullanım durumu, aile öyküsü, ek hastalık varlığı, tanı yaşı, hastalık yaşı, lipit profili, albümin, hemogram değerleri (wbc, neut, Hg, plt) , Alt, Ast, Alp, Ggt, Bilirubin, Crp, Sedimentasyon, ANA, AMA, AMA M2, nakil durumu, Başlangıçta UDKA kullanımı ve beraberinde kullanılan diğer tedaviler, takip süresinde tedavi yanıtının değerlendirilmesi, hastaların kardiyovasküler hadise geçirip geçirmediği incelenmiştir. Hastaların tanı anındaki, UDKA tedavisinin 1. yılındaki ve son poliklinik kontrollerindeki laboratuvar verileri incelenmiştir. Hastaların laboratuvar tetkikleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Hastanesi Klinik Merkez Biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. Hastaların verileri kullanılarak; başvuru anındaki APRI skorları, 1. yıldaki Globe skorları ve Paris- II tanımlamasına göre UDKA yanıt durumları hesaplanmıştır. Total kolesterol  $\geq$  240 mg/dl üzeri olması ya da lipit düşürücü ajan kullanımı lipit yüksek grup olarak tanımlandı. Trigliserit  $>$  150 mg/dl veya fibrat tedavisi alanlar hipertrigliseridemik grup ve HDL  $<$  50 mg/dl HDL-K düşüklüğü olarak sınıflandırıldı. Bu değerlendirmeler AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) Ateroskleroza önleme ve dislipidemi tedavi grubunun önerileri baz alınarak yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna karotis doppler ultrasonografiyle sağ ve sol intima-media kalınlıkları ve plak varlığı ölçümlenmiştir. Tüm ultrasonografiler İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji ABD'da uzman radyolog tarafından yapıldı. Ultrasonografi yüksek rezolüsyonlu 9 mHz lineer transducer prob ile yapıldı (GE logiq E9), B-mod ultrasonografisi ve color ve power doppler inceleme kullanıldı. İncelemeler bilateral olarak yapıldı, intima-media kalınlığı ölçümleri ortalama değer olarak karşılaştırıldı ve ASE (American Society of Echocardiology) önerileri doğrultusunda 75. Persantil üstü yüksek riskli olarak değerlendirildi. Plak varlığı; arteriyel lümene en az 0,5 mm veya çevreleyen intima-media kalınlığının %50'si kadar yayılan veya 1,5 mm'ye eşit veya daha büyük lümene doğru tümsek yapısı olarak tanımlandı.

Hastaların vizit sırasında, boy (cm) ve ağırlık (kg) ölçümleri alınarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Aterosklerotik lezyonlar için risk faktörü olduğundan bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Bel çevreleri umbilicus hizasından yapıldı, kalça çevresi ölçümünde ise en geniş kısımdan ölçüm alındı. İki ölçümün birbirine bölünmesi ile bel-kalça oranı hesaplandı. Tüm hasta ve kontrol grubuna FibroScan® Expert 630 cihazı (Echosens, Paris, Fransa) ile karaciğer sertliği ve yağlanma oranı ölçümü yapılması planlandı. 6 hasta Fibroscan randevu gününde hastaneye gelemedikleri için ölçüm sağlanamadı. Cihazın otomatik yönlendirmesine göre obez hastalarda XL prob, diğer hastalarda M probu kullanıldı. Her hastadan minimum 10 ölçüm alındı ve ölçümlerin IQR/med oranı  $\leq 30\%$  idi. 2-7 kPa arası değerler F1, 7-10 kPa arası değerler F2, 10-14 kPa arası değerler F3 ve 14 kPa üzeri değerler F4 fibrozis olarak değerlendirildi.

## 5.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler SPSS 24 (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı) programı kullanılarak yapıldı. Yaş, laboratuvar değerleri gibi değerlendirmeler için tanımlayıcı istatistik metotları olan (ortalama, standart sapma, medyan, yüzde, minimum ve maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıklarının incelenmesinde Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler kullanıldı. İki grup arasındaki nicel değişkenlerin karşılaştırmaları için; normal dağılım gösterenlerde Student-t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U test kullanıldı. İki'den fazla grup arası karşılaştırmalarında normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerde Dunn- Bonferroni ve Kruskal-Wallis test kullanıldı. Nicel değişkenler normal dağılım gösterdiği takdirde, grup içi karşılaştırmaları, Tekrarlı ölçümler varyans analizi ve ikili karşılaştırmaların değerlendirmeleri Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Fisher's exact test, Pearson ki-kare test ve Fisher- Freeman-Halton test nitel verilerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Nicel değişkenlerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.  $P < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

| <b>r</b>    | <b>Yorum</b> |
|-------------|--------------|
| 0.00 — 0.19 | Çok Zayıf    |
| 0.20 — 0.39 | Zayıf        |
| 0.40 — 0.59 | Orta         |
| 0.60 — 0.79 | Güçlü        |
| 0.80 — 1.00 | Çok Güçlü    |

**Tablo 3. Korelasyon analiz değerlendirme**

(Tablo- Kaynak: Evans, J. D. (1996). Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing [70] )

### 5.3 ETİK KURUL

Bu çalışma için İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alınmıştır. Etik kurul onay sayı numarası 1671979'dur.

## 6. BULGULAR

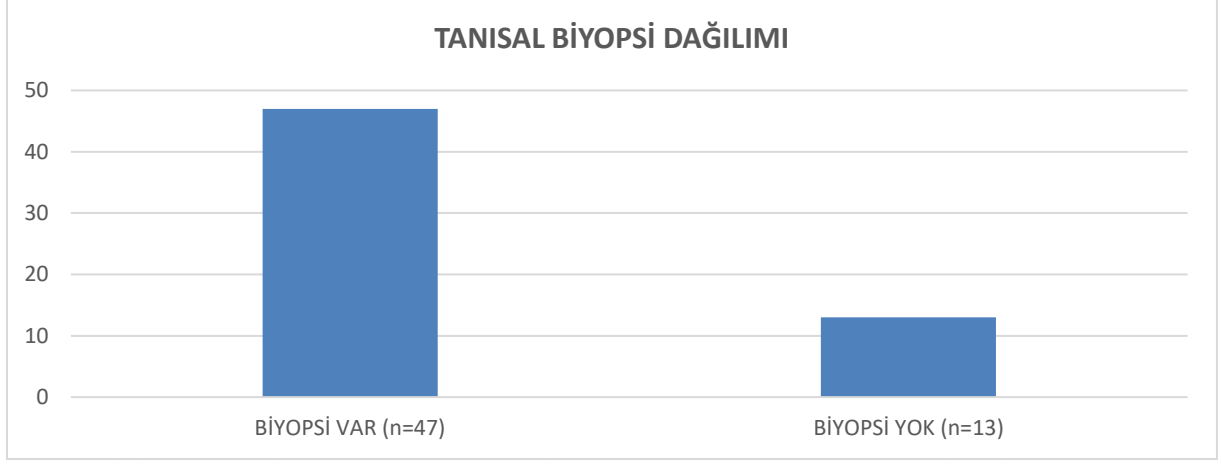
Çalışma Ekim 2022- Nisan 2023 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %57,7'si (n=60) PBK hastası, %42,3'ü (n=44) kontrol toplam 104 olguyla yapılmıştır.

**Tablo 4: Kontrol ve Hasta Grubu Olguların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı**

|                                 |                   | Grup              |                   |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 |                   | Kontrol (n=44)    | Hasta (n=60)      |
| <b>Cinsiyet</b>                 | <b>Kadın</b>      | 43 (97,7)         | 55 (91,7)         |
|                                 | <b>Erkek</b>      | 1 (2,3)           | 5 (8,3)           |
| <b>Yaş</b>                      | Ort±Ss            | 43,91±8,23        | 56,48±12,1        |
|                                 | Medyan (Min-Mak)  | 43,5 (27-64)      | 57 (22-83)        |
| <b>Boy</b>                      | Ort±Ss            | 161,73±6,45       | 160,32±6,94       |
|                                 | Medyan (Min-Mak)  | 163 (150-178)     | 160 (150-180)     |
| <b>Kilo</b>                     | Ort±Ss            | 69,21±11,38       | 70,77±12,87       |
|                                 | Medyan (Min-Mak)  | 69 (47-94)        | 69 (51-106)       |
| <b>VKİ</b>                      | Ort±Ss            | 26,52±4,54        | 27,51±4,49        |
|                                 | Medyan (Min-Mak)  | 26,48 (20,1-38,3) | 27,12 (17,9-40,7) |
| <b>Bel-kalça oranı</b>          | Ort±Ss            | 0,88±0,08         | 0,93±0,08         |
|                                 | Medyan (Min-Mak)  | 0,87 (0,8-1,2)    | 0,93 (0,7-1,2)    |
| <b>Sigara kullanımı</b>         |                   | 9 (20,5)          | 11 (18,3)         |
| <b>Alkol kullanımı</b>          |                   | 0 (0,0)           | 1 (1,7)           |
| <b>DM</b>                       |                   | 0 (0,0)           | 20 (33,3)         |
| <b>HT</b>                       |                   | 2 (4,5)           | 32 (53,3)         |
| <b>Hiperkolesterolemi</b>       |                   | 12 (27,3)         | 39 (65,0)         |
| <b>Hipertrigliseridemi</b>      |                   | 15 (34,1)         | 12 (20,0)         |
| <b>HDL Düşüklüğü</b>            |                   | 9 (20,5)          | 25 (41,7)         |
| <b>İKH</b>                      |                   | 0 (0,0)           | 5 (8,3)           |
| <b>SVO</b>                      |                   | 0 (0,0)           | 3 (5,0)           |
| <b>APRI skoru</b>               | Ort±Ss            | 0,16±0,07         | 0,43±0,57         |
|                                 | Medyan (Min-Mak)  | 0,13 (0,1-0,4)    | 0,24 (0,1-2,8)    |
| <b>Karaciğer fibrozis (kPa)</b> | Ort±Ss            | 4,72±1,42         | 13,24±12,08       |
|                                 | Medyan (Min-Mak)  | 4,7 (1,7-8)       | 8,05 (2,5-52,1)   |
| <b>Fibrozis Evrelemesi</b>      | <b>F0-F2</b>      | 44 (100,0)        | 36 (66,7)         |
|                                 | <b>F3-F4</b>      | 0 (0,0)           | 18 (33,3)         |
| <b>CAP skoru</b>                | Ort±Ss            | 227,84±50,52      | 244,59±59,07      |
|                                 | Medyan (Min-Maks) | 217,5 (157-361)   | 248,5 (136-400)   |

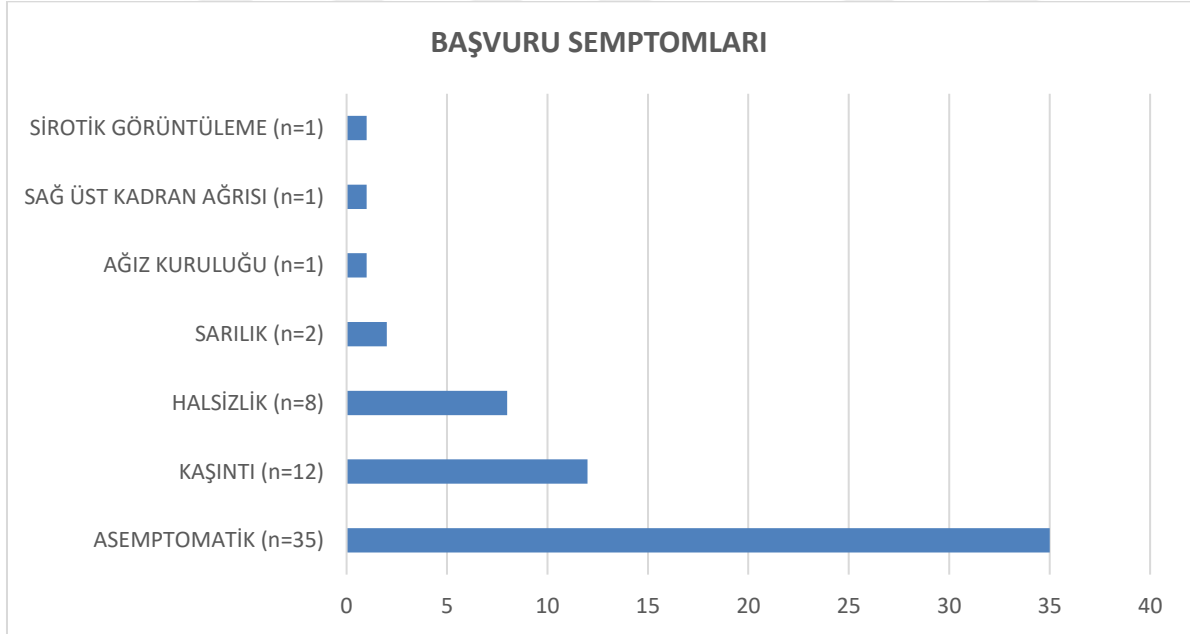
### PBK Grubunun Özelliklerinin İncelenmesi

Hastalarımızın tanı yaşı ortalaması  $45,4 \pm 10,16$  idi.



**Şekil 3: PBK grubu tanısal biyopsi dağılımı**

Hastaların tanısal biyopsi yapılma oranı %78,3'tü. 13 hastaya tanısal biyopsi gerekliliği görülmemişti.

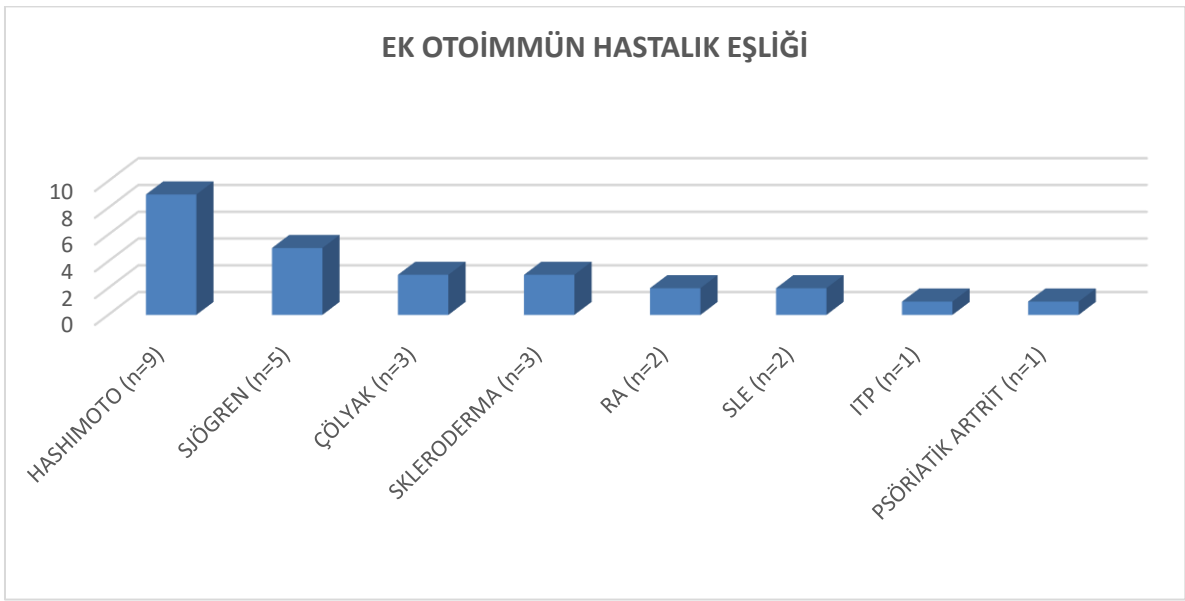


**Şekil 4: Hastaların hastaneye ilk başvurusunda tanı anındaki semptom dağılımı**

Hastaların %58,3'ü asemptomatik dönemde tanı almıştı, bu hastalar başka bir sebeple hastane başvurusu sırasında görülen karaciğer enzim yükseklikleri nedeniyle tetkik sonrası tanı alan hastalardı.

Kaşıntı (%20) ve halsizlik (%13,3) ile başvuru en sık görülen semptomlardı. 2 kişi sarılıkla başvurusunda, 1 kişi sirotik görüntüleme sonrası PBK tanısı alan hastalardı. 1 kişide sağ üst kadrın ağrısı ilk semptom olarak görüldü.

Ağız kuruluğu ile başvuran 1 hasta hem PBK hem Sjögren hastalığı tanısı almıştı.



**Şekil 5: PBK hastalarında ek otoimmün hastalık eşliği**

60 PBK hastasının %43,3'üne (n=26) ek otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. En sık saptanan otoimmün hastalık %34,6 ile Hashimotoydu. Sıklık sırasıyla diğer otoimmün hastalıklar Sjögren (%19,2), Çölyak hastalığı (%11,5), Skleroderma (%11,5), Romatoid Artrit (%7,7), İmmun trombositopenik purpura (%3,8), Psöriatik Artrit (%3,8) olarak görüldü.

**Tablo 5: AMA Varlığına Göre Karşılaştırmalar**

|                          |                   | AMA              |                 | p                         |
|--------------------------|-------------------|------------------|-----------------|---------------------------|
|                          |                   | Yok (n=17)       | Var (n=42)      |                           |
| <b>Yaş</b>               | Ort±Ss            | 52,88±14,77      | 58,05±10,83     | <sup>f</sup> <b>0,142</b> |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 56 (22-76)       | 58,5 (26-83)    |                           |
| <b>Cinsiyet</b>          | <b>Kadın</b>      | 17 (100,0)       | 37 (88,1)       | <sup>e</sup> <b>0,308</b> |
|                          | <b>Erkek</b>      | 0 (0,0)          | 5 (11,9)        |                           |
| <b>APRI skoru</b>        | Ort±Ss            | 0,36±0,5         | 0,44±0,6        | <sup>d</sup> <b>0,880</b> |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 0,24 (0,2-2,3)   | 0,24 (0,1-2,8)  |                           |
| <b>Kc fibrozis (kpa)</b> | n                 | 15               | 38              | <sup>d</sup> <b>0,170</b> |
|                          | Ort±Ss            | 10,53±12,18      | 13,38±10,77     |                           |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 6,9 (2,5-51,7)   | 8,2 (3,5-52,1)  |                           |
| <b>CAP skoru</b>         | n                 | 15               | 38              | <sup>d</sup> <b>0,161</b> |
|                          | Ort±Ss            | 225,67±62,84     | 253,05±56,99    |                           |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 220 (136-352)    | 252,5 (160-400) |                           |
| <b>Globe skoru</b>       | Ort±Ss            | -0,82±0,92       | -0,45±0,81      | <sup>d</sup> <b>0,096</b> |
|                          | Medyan (Min-Maks) | -1,05 (-2,6-1,2) | -0,4 (-2,3-0,9) |                           |
| <b>Sol IMT</b>           | Ort±Ss            | 0,69±0,13        | 0,8±0,25        | <sup>d</sup> <b>0,167</b> |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 0,7 (0,5-0,9)    | 0,7 (0,5-1,5)   |                           |
| <b>Sağ IMT</b>           | Ort±Ss            | 0,71±0,17        | 0,77±0,21       | <sup>d</sup> <b>0,309</b> |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 0,7 (0,5-1)      | 0,7 (0,5-1,5)   |                           |
| <b>Siroz</b>             | <b>Yok</b>        | 15 (88,2)        | 35 (83,3)       | <sup>e</sup> <b>1,000</b> |
|                          | <b>Var</b>        | 2 (11,8)         | 7 (16,7)        |                           |

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test<sup>e</sup>Fisher's Exact Test<sup>f</sup>Student-t Test

\*p&lt;0,05

\*\*p&lt;0,01

AMA varlığına göre yapılan kıyaslamada hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

AMA pozitif ve negatif hastaların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel benzer dağılım göstermektedir (p>0,05).

AMA pozitif ve negatif hastaların siroz görülme oranları APRI, karaciğer fibrozis derecesi, CAP ve Globe skorları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05).

AMA pozitif ve negatif hastaların subklinik ateroskleroz parametreleri sol ve sağ IMT ölçümleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

**Tablo 6: Başvuru Anına Göre UDKA Tedavi Sonrası 1.Yıl ve Son Kontrol Laboratuvar Ölçümlerindeki Değişimlerin İncelenmesi**

|                            |                   | Başvuru                            | Tedavi sonrası 1.yıl | Son Kontrol      | p                           |
|----------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|
| <b>ALP</b>                 | Ort±Ss            | 332,88±261,77                      | 194,61±117,37        | 149,28±76,57     | <sup>g</sup> <b>0,001**</b> |
|                            | Medyan (Min-Maks) | 250 (57-1295)                      | 164 (51-594)         | 124 (45-371)     |                             |
| <b>Total Bilurubin</b>     | Ort±Ss            | 0,66±0,42                          | 0,6±0,39             | 0,64±0,66        | <sup>g</sup> <b>0,007**</b> |
|                            | Medyan (Min-Maks) | 0,5 (0,1-2)                        | 0,5 (0-2)            | 0,5 (0,2-5,2)    |                             |
| <b>HDL-K</b>               | Ort±Ss            | 59,74±20,34                        | 58,55±15,73          | 58,18±20,12      | <sup>h</sup> <b>0,328</b>   |
|                            | Medyan (Min-Maks) | 59 (23-118)                        | 57 (28,6-99)         | 55 (0,5-110)     |                             |
| <b>LDL-K</b>               | Ort±Ss            | 137,83±41,18                       | 131,72±43,37         | 122,62±40,36     | <sup>h</sup> <b>0,003**</b> |
|                            | Medyan (Min-Maks) | 140 (50-243)                       | 128 (34-223)         | 115 (42-215)     |                             |
| <b>Total Kolesterol</b>    | Ort±Ss            | 220,78±50,38                       | 213,81±55,76         | 196,63±53,07     | <sup>h</sup> <b>0,001**</b> |
|                            | Medyan (Min-Maks) | 222 (129-336)                      | 209 (88-371)         | 195,5 (12,3-335) |                             |
| <b>Trigliserit</b>         | Ort±Ss            | 133,63±71,83                       | 135,47±93,99         | 116,64±48,57     | <sup>g</sup> <b>0,226</b>   |
|                            | Medyan (Min-Maks) | 117 (45-369)                       | 117 (42-702)         | 101 (50-279)     |                             |
| <sup>g</sup> Friedman Test |                   | <sup>h</sup> Repeated Measure Test |                      | *p<0,05          | **p<0,01                    |

Hastaların başvuru anına göre tedavi sonrası ve son kontrol ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüş görülmüştür (p=0,001; p<0,01). Başvuru anındaki ALP değerine göre tedavi sonrası değerindeki ortalama 136,48±220,36 birimlik ve son kontrol değerindeki ortalama 182,46±244,09 birimlik düşüşler anlamlıdır (p=0,001; p=0,001; p<0,01).

PBK grubunun başvuru anına göre tedavi sonrası ve son kontrol total bilirubin değerleri arasında anlamlı bir düşüş görülmüştür (p=0,007; p<0,01). Başvuru anındaki total bilirubin seviyesi tedavi sonrası ortalama 0,07±0,26 birim düşmüştür ve bu düşüş istatistiki değerlendirmede anlamlı saptanmıştır (p=0,009; p<0,01).

Başvuru anına göre tedavi sonrası ve son kontrol HDL ve trigliserit ölçümleri istatistiki açıdan benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

PBK grubunun başvuru anına göre tedavinin 1. yılı ve son kontrol LDL ölçümleri arasında anlamlı düşüş mevcuttur ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ). Başvuru anındaki LDL ile son kontrol arasında ortalama  $19,16\pm 39,40$  birimlik düşüş görülmektedir ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ).

Hasta grubun başvuru anına göre tedavinin 1. yılı ve son kontrol total kolesterol ölçümleri arasında farklılık görülmüştür ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Başvuru anındaki ve tedavi sonrası 1. yıldaki total kolesterol değerine göre son kontrol değerindeki ortalama  $28,55\pm 50,69$  birimlik ve ortalama  $22,10\pm 52,40$  birimlik düşüşler anlamlıdır ( $p=0,001$ ;  $p=0,009$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablo 7: UDKA Yanıtına Göre Karşılaştırmalar**

|                          |                   | UDKA Yanıtı        |                  | p                           |
|--------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|
|                          |                   | Yok (n=22)         | Var (n=38)       |                             |
| <b>Yaş</b>               | Ort±Ss            | 51,18±11,71        | 59,55±11,37      | <sup>f</sup> <b>0,009**</b> |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 53 (22-68)         | 59,5 (26-83)     |                             |
| <b>Cinsiyet</b>          | <b>Kadın</b>      | 22 (100,0)         | 33 (86,8)        | <sup>e</sup> <b>0,148</b>   |
|                          | <b>Erkek</b>      | 0 (0,0)            | 5 (13,2)         |                             |
| <b>APRI skoru</b>        | Ort±Ss            | 0,74±0,84          | 0,25±0,14        | <sup>d</sup> <b>0,004**</b> |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 0,29 (0,1-2,8)     | 0,21 (0,1-0,7)   |                             |
| <b>Kc fibrozis (kpa)</b> | n                 |                    |                  | <sup>d</sup> <b>0,404</b>   |
|                          |                   | 21                 | 33               |                             |
|                          | Ort±Ss            | 16,53±16,27        | 11,15±8,04       |                             |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 10 (2,5-52,1)      | 7,1 (3,5-34,4)   |                             |
| <b>CAP skoru</b>         | n                 | 21                 | 33               | <sup>d</sup> <b>0,922</b>   |
|                          | Ort±Ss            | 242,62±63,78       | 245,85±56,86     |                             |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 248 (136-391)      | 249 (141-400)    |                             |
| <b>Globe skoru</b>       | Ort±Ss            | -0,55±0,93         | -0,54±0,81       | <sup>d</sup> <b>0,854</b>   |
|                          | Medyan (Min-Maks) | -0,58 (-2,34-0,92) | -0,5 (-2,6-1,16) |                             |
|                          |                   |                    |                  |                             |
| <b>Sol IMT</b>           | Ort±Ss            | 0,74±0,25          | 0,79±0,21        | <sup>d</sup> <b>0,097</b>   |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 0,7 (0,5-1,4)      | 0,8 (0,5-1,5)    |                             |
| <b>Sağ IMT</b>           | Ort±Ss            | 0,67±0,15          | 0,8±0,21         | <sup>d</sup> <b>0,011*</b>  |
|                          | Medyan (Min-Maks) | 0,7 (0,5-1,1)      | 0,8 (0,5-1,5)    |                             |
| <b>Siroz</b>             | <b>Yok</b>        | 16 (72,7)          | 34 (89,5)        | <sup>e</sup> <b>0,149</b>   |
|                          | <b>Var</b>        | 6 (27,3)           | 4 (10,5)         |                             |

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

<sup>e</sup>Fisher's Exact Test

<sup>f</sup>Student-t Test

\* $p<0,05$

\*\* $p<0,01$

UDKA yanıt varlığına göre yapılan karşılaştırmada yanıtı olan hastaların yaşları, yanıtı olmayanlara nazaran anlamlı şekilde daha yüksektir ( $p=0,009$ ;  $p<0,01$ ).

UDKA yanıtına göre cinsiyet dağılımları arasında fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

UDKA yanıtı olan PBK hastalarının APRI skorları, yanıtı olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır ( $p=0,004$ ;  $p<0,01$ ).

UDKA yanıtına göre olguların karaciğer fibrozis dereceleri, CAP ve Globe skorları, siroz görülme oranları benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

UDKA yanıtına göre hastalar değerlendirildiğinde sol IMT ölçümleri arasında fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

UDKA yanıtı olanların sağ IMT değeri, yanıtı olmayanlardan göre daha anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0,011$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablo 8: Hiperlipidemi Düzeylerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

|                    |                   | Grup                        |                             |                         |                         | p                    |
|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
|                    |                   | Lipit Normal Kontrol (n=32) | Lipit yüksek Kontrol (n=12) | Lipit Normal PBK (n=21) | Lipit Yüksek PBK (n=39) |                      |
| Cinsiyet           | Kadın             | 31 (96,9)                   | 12 (100,0)                  | 20 (95,2)               | 35 (89,7)               | <sup>a</sup> 0,648   |
|                    | Erkek             | 1 (3,1)                     | 0 (0,0)                     | 1 (4,8)                 | 4 (10,3)                |                      |
| Yaş                | Ort±Ss            | 40,88±6,98                  | 52±5,43                     | 55±15,87                | 57,28±9,65              | <sup>b</sup> 0,001** |
|                    | Medyan (Min-Maks) | 39 (27-56)                  | 51 (44-64)                  | 52 (22-83)              | 58 (30-82)              |                      |
| VKI                | Ort±Ss            | 26,15±5,11                  | 27,5±2,34                   | 27,64±5,02              | 27,44±4,25              | <sup>b</sup> 0,293   |
|                    | Medyan (Min-Maks) | 25,2 (20,1-38,3)            | 26,8 (23,4-32)              | 28,1 (17,9-38,1)        | 26,8 (20,2-40,7)        |                      |
| Bel-kalça oranı    | Ort±Ss            | 0,87±0,08                   | 0,91±0,06                   | 0,93±0,07               | 0,93±0,09               | <sup>b</sup> 0,001** |
|                    | Medyan (Min-Maks) | 0,85 (0,8-1,2)              | 0,89 (0,8-1)                | 0,93 (0,8-1,1)          | 0,93 (0,7-1,2)          |                      |
| Sigara kullanımı   |                   | 8 (25,0)                    | 1 (8,3)                     | 4 (19,0)                | 7 (17,9)                | <sup>a</sup> 0,728   |
| Alkol kullanımı    |                   | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                 | 1 (2,6)                 | <sup>a</sup> 1,000   |
| Diyabetes Mellitus |                   | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                     | 1 (4,8)                 | 19 (48,7)               | <sup>a</sup> 0,001** |
| Hipertansiyon      |                   | 1 (3,1)                     | 1 (8,3)                     | 7 (33,3)                | 25 (64,1)               | <sup>a</sup> 0,001** |

<sup>a</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>b</sup>Kruskal Wallis Test

\* $p<0,05$

\*\* $p<0,01$

İncelemeye alınan 4 grup arasında cinsiyet dağılımları benzer olarak görülmüştür ( $p>0,05$ ), ancak gruptaki kişilerin yaşları arasında anlamlı istatistiki farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

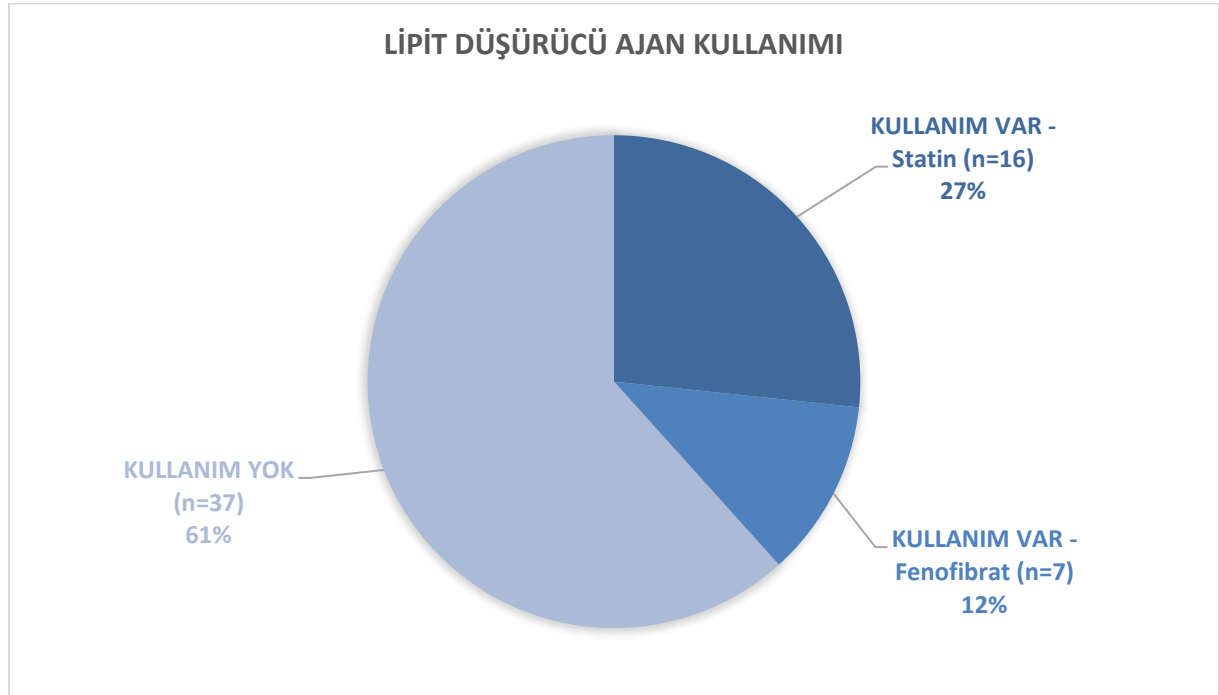
Lipit normal kontrol grubundaki olgular, lipit yüksek kontrol, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubuna göre istatistiki olarak daha gençtirler ( $p=0,023$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ).

4 grup arasında VKI ölçümleri, sigara ve alkol kullanım oranları farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Çalışma grubunun bel- kalça oranı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit normal kontrol grubundaki olguların bel- kalça oranları, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubuna kıyasla daha düşüktür ( $p=0,004$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Diyabet görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit yüksek PBK grubundaki olgularda diyabet görülme oranı anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır.

Hipertansiyon görülme oranları arasında farklılık vardır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit yüksek PBK grubundaki olgularda hipertansiyon görülme oranı lipit normal kontrol, lipit yüksek kontrol ve lipit normal PBK grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Aynı şekilde Lipit normal PBK grubundaki olgularda hipertansiyon görülme oranı lipit normal kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.



**Şekil 6: PBK grubunun lipit düşürücü tedavi kullanım durumları**

PBK hasta grubunun %27'si statin, %12'si fenofibrat kullanmaktaydı. Lipit düşürücü ajan kullanımı olmayan n=37 (%61) kişi mevcuttu.

**Tablo 9: Hiperlipidemi Düzeylerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

|                      |                   | Grup                        |                             |                         |                         | p                          |
|----------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
|                      |                   | Lipit Normal Kontrol (n=32) | Lipit yüksek Kontrol (n=12) | Lipit Normal PBK (n=21) | Lipit Yüksek PBK (n=39) |                            |
| <b>Trigliserit</b>   | Ort±Ss            | 101,98±57,4                 | 161,25±64,31                | 99,88±40,38             | 125,66±50,66            | <sup>b</sup> <b>0,004*</b> |
|                      | Medyan (Min-Maks) | 88 (29,5-264)               | 164 (56-248)                | 91 (50-211)             | 112 (66-279)            |                            |
| <b>HiperTg</b>       | <b>Yok</b>        | 25 (78,1)                   | 4 (33,3)                    | 21 (100,0)              | 27 (69,2)               | <sup>c</sup> <b>0,001*</b> |
|                      | <b>Var</b>        | 7 (21,9)                    | 8 (66,7)                    | 0 (0,0)                 | 12 (30,8)               |                            |
| <b>HDL</b>           | Ort±Ss            | 58,88±12,54                 | 60,08±9,96                  | 57,98±18,99             | 58,28±20,94             | <sup>b</sup> <b>0,712</b>  |
|                      | Medyan (Min-Maks) | 59 (33-88)                  | 63,5 (36-70)                | 55 (25,6-100)           | 54 (0,5-110)            |                            |
| <b>HDL Düşüklüğü</b> | <b>Yok</b>        | 25 (78,1)                   | 10 (83,3)                   | 11 (52,4)               | 24 (61,5)               | <sup>c</sup> <b>0,121</b>  |
|                      | <b>Var</b>        | 7 (21,9)                    | 2 (16,7)                    | 10 (47,6)               | 15 (38,5)               |                            |
| <b>İKH</b>           |                   | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                 | 5 (12,8)                | <sup>a</sup> <b>0,051</b>  |
| <b>SVO</b>           |                   | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                     | 1 (4,8)                 | 2 (5,1)                 | <sup>a</sup> <b>0,612</b>  |
| <b>ANA</b>           | <b>Negatif</b>    | -                           | -                           | 13 (65,0)               | 22 (57,9)               | <sup>c</sup> <b>0,599</b>  |
|                      | <b>Pozitif</b>    | -                           | -                           | 7 (35,0)                | 16 (42,1)               |                            |
| <b>AMA/ M2</b>       | <b>Yok</b>        | -                           | -                           | 7 (35,0)                | 10 (25,6)               | <sup>a</sup> <b>0,757</b>  |
|                      | <b>AMA</b>        | -                           | -                           | 6 (30,0)                | 10 (25,6)               |                            |
|                      | <b>M2</b>         | -                           | -                           | 1 (50,0)                | 5 (12,8)                |                            |
|                      | <b>AMA + M2</b>   | -                           | -                           | 6 (30,0)                | 14 (35,9)               |                            |

<sup>a</sup>Fisher Freeman Halton Test <sup>b</sup>Kruskal Wallis Test <sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

\*p<0,05

\*\*p<0,01

4 grup arası değerlendirmede trigliserit değerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir (p=0,004; p<0,01). Lipit yüksek PBK grubunun trigliserit değerleri, lipit normal kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksektir (p=0,017; p<0,05).

Hipertrigliseridemi görülme oranları arasında da anlamlı farklılık görülmüştür ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit yüksek kontrol grubunda hiperTg görülme oranı, lipit normal kontrol ve lipit yüksek PBK grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubunun değerlendirmesinde HDL ölçümleri ve HDL düşüklüğü görülme oranları arasında farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

İKH, SVO, ANA ve AMA/M2 dağılımları gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10: Hiperlipidemi Düzeylerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

|                          |                    | Grup                        |                             |                         |                         | p                          |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
|                          |                    | Lipit Normal Kontrol (n=32) | Lipit yüksek Kontrol (n=12) | Lipit Normal PBK (n=21) | Lipit Yüksek PBK (n=39) |                            |
| <b>APRI skoru</b>        | Ort±Ss             | 0,15±0,06                   | 0,18±0,09                   | 0,52±0,66               | 0,38±0,52               | <b><sup>b</sup>0,001**</b> |
|                          | Medya              |                             |                             |                         |                         |                            |
|                          | n (Min-Maks)       | 0,1 (0,08-0,33)             | 0,2 (0,1-0,4)               | 0,3 (0,2-2,8)           | 0,2 (0,1-2,5)           |                            |
|                          | <0,8               | 32 (100,0)                  | 12 (100,0)                  | 18 (85,7)               | 36 (92,3)               |                            |
|                          | >0,8               | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                     | 3 (14,3)                | 3 (7,7)                 |                            |
| <b>Kc fibrozis (kpa)</b> | Ort±Ss             | 4,66±1,34                   | 4,90±1,68                   | 13,93±14,58             | 12,90±10,8              | <b><sup>b</sup>0,001**</b> |
|                          | Medya              |                             |                             |                         |                         |                            |
|                          | n (Min-Maks)       | 4,6 (1,7-7,3)               | 4,9 (2,6-8,0)               | 6,9 (3-52,1)            | 8,5 (2,5-51,7)          |                            |
|                          | F0-F2              | 32 (100,0)                  | 12 (100,0)                  | 11 (61,1)               | 25 (69,4)               |                            |
|                          | F3-F4              | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                     | 7 (38,9)                | 11 (30,6)               |                            |
| <b>CAP Skoru</b>         | Ort±Ss             | 220,16±52,11                | 248,33±41,15                | 228,33±61,94            | 252,72±56,72            | <b><sup>b</sup>0,022*</b>  |
|                          | Medya              |                             |                             |                         |                         |                            |
|                          | n (Min-Maks)       | 205 (157-361)               | 251 (169-320)               | 212,5 (136-400)         | 254 (141-400)           |                            |
|                          | <250               | 25 (78,1)                   | 6 (50,0)                    | 16 (76,2)               | 19 (48,7)               |                            |
|                          | >250               | 7 (21,9)                    | 6 (50,0)                    | 5 (23,8)                | 20 (51,3)               |                            |
| <b>Globe Skoru</b>       | Ort±Ss             | -                           | -                           | -0,86±1,03              | -0,37±0,69              | <b><sup>d</sup>0,040*</b>  |
|                          | Medya n (Min-Maks) | -                           | -                           | -1,2 (-2,6-1,2)         | -0,4 (-1,4-0,9)         |                            |
| <b>Hastalık Yaşı</b>     | Ort±Ss             | -                           | -                           | 12,33±8,34              | 10,41±7,71              | <b><sup>d</sup>0,406</b>   |
|                          | Medya n (Min-Maks) | -                           | -                           | 11 (2-34)               | 9 (1-27)                |                            |
| <b>Siroz varlığı</b>     | Yok                | -                           | -                           | 18 (85,7)               | 32 (82,1)               | <b><sup>e</sup>1,000</b>   |
|                          | Var                | -                           | -                           | 3 (14,3)                | 7 (17,9)                |                            |

|               |            |   |   |           |           |              |
|---------------|------------|---|---|-----------|-----------|--------------|
| <b>UDKA</b>   | <b>Yok</b> | - | - | 7 (33,3)  | 15 (38,5) | <b>0,694</b> |
| <b>Yanıtı</b> | <b>Var</b> | - | - | 14 (66,7) | 24 (61,5) |              |

<sup>a</sup>Fisher Freeman Halton Test <sup>b</sup>Kruskal Wallis Test <sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

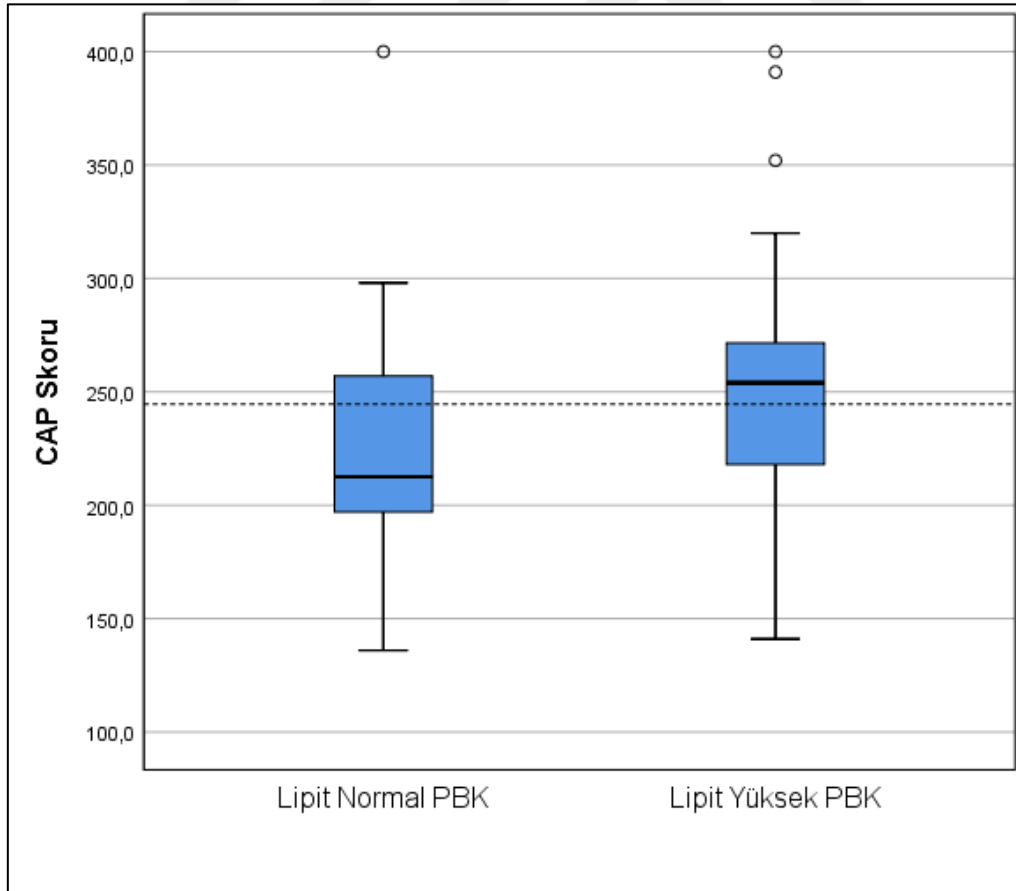
<sup>e</sup>Fisher's Exact Test \*p<0,05

\*\*p<0,01

Gruplar arasında APRI skorları farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Lipit normal kontrol grubu olguların APRI skoru, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubuna göre daha düşüktür (p=0,001; p=0,001; p<0,01). Aynı şekilde lipit yüksek kontrol grubu olguların APRI skoru, lipit normal PBK grubu olgulara göre daha düşük olarak görülmüştür (p=0,019; p<0,05).

Fibroscan ile karaciğer fibrozis değerlendirmesinde gruplar arasında farklılık mevcuttur (p=0,001; p<0,01). Lipit normal kontrol grubunun fibrozis dereceleri, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubuna göre belirgin daha düşüktür (p=0,001; p=0,001; p<0,01). Lipit yüksek kontrol grubunun fibrozis derecesi, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubuna nazaran daha düşük olarak görülmüştür (p=0,045; p=0,003; p<0,05).

CAP skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,022; p<0,05). Lipit normal kontrol grubunun CAP skoru, lipit yüksek PBK grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür (p=0,029; p<0,05).



**Şekil 7: PBK Grubunda Lipit Düzeylerine Göre CAP Skoru Dağılımı**

Lipit yüksek PBK grubu olguların Globe skoru, lipit normal PBK grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,040$ ;  $p<0,05$ ).

PBK grubunun lipit yüksekliğine göre değerlendirmesinde hastalık yaşlarının dağılımlarının benzer olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ).

PBK grubunun lipit yüksekliği varlığına göre kıyaslanmasında iki grup arasında siroz ve UDKA yanıtı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

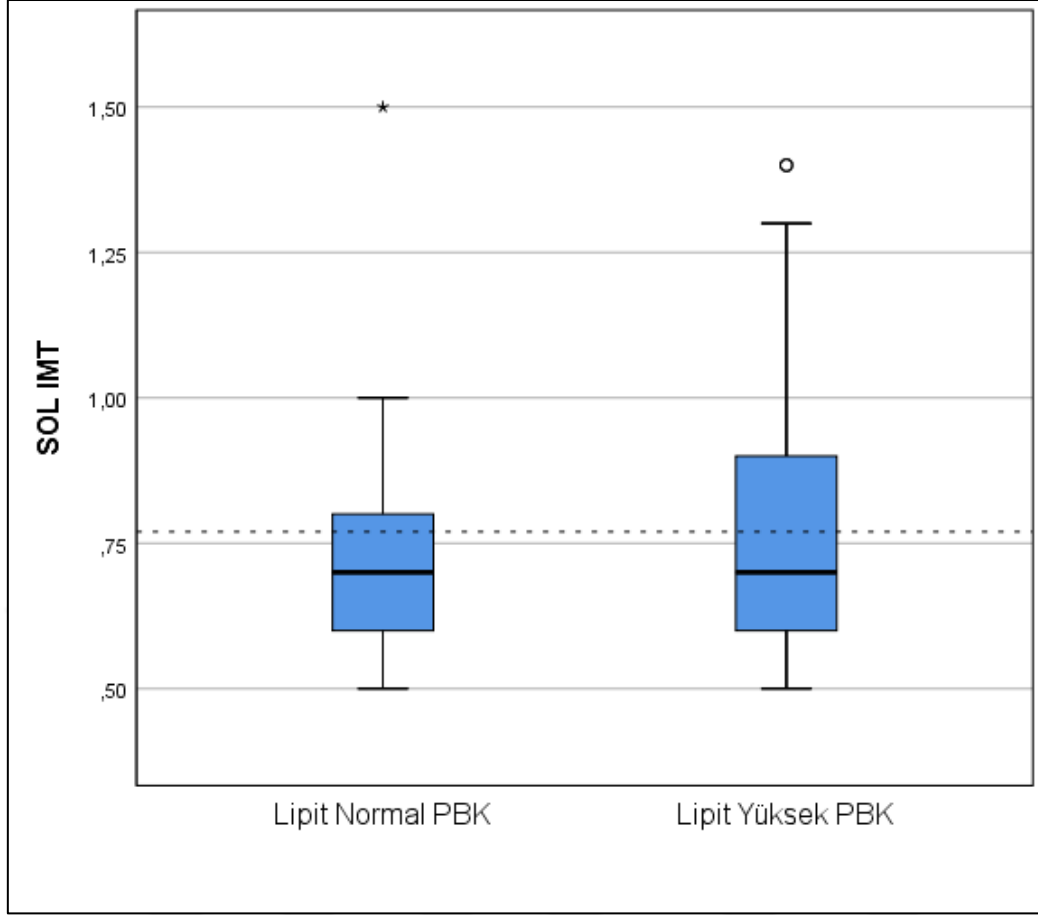
**Tablo 11: Hiperlipidemi Düzeylerine Göre IMT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi**

|             |                   | Grup                        |                             |                         |                         | p                          |
|-------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
|             |                   | Lipit Normal Kontrol (n=32) | Lipit yüksek Kontrol (n=12) | Lipit Normal PBK (n=21) | Lipit Yüksek PBK (n=39) |                            |
| <b>Sol</b>  | Ort±Ss            | 0,59±0,12                   | 0,71±0,17                   | 0,75±0,21               | 0,78±0,23               | <b><sup>b</sup>0,001**</b> |
| <b>IMT</b>  | Medyan (Min-Maks) | 0,6 (0,4-0,9)               | 0,65 (0,5-1,1)              | 0,7 (0,5-1,5)           | 0,7 (0,5-1,4)           |                            |
| <b>Sağ</b>  | Ort±Ss            | 0,59±0,11                   | 0,72±0,13                   | 0,72±0,19               | 0,77±0,20               | <b><sup>b</sup>0,001**</b> |
| <b>IMT</b>  | Medyan (Min-Maks) | 0,6 (0,4-0,8)               | 0,7 (0,5-1,0)               | 0,7 (0,5-1,1)           | 0,8 (0,5-1,5)           |                            |
| <b>Plak</b> | <b>Yok</b>        | 32 (100,0)                  | 11 (91,7)                   | 14 (66,7)               | 25 (64,1)               | <b><sup>a</sup>0,001**</b> |
|             | <b>Var</b>        | 0 (0,0)                     | 1 (8,3)                     | 7 (33,3)                | 14 (35,9)               |                            |

<sup>a</sup>Fisher Freeman Halton Test <sup>b</sup>Kruskal Wallis Test

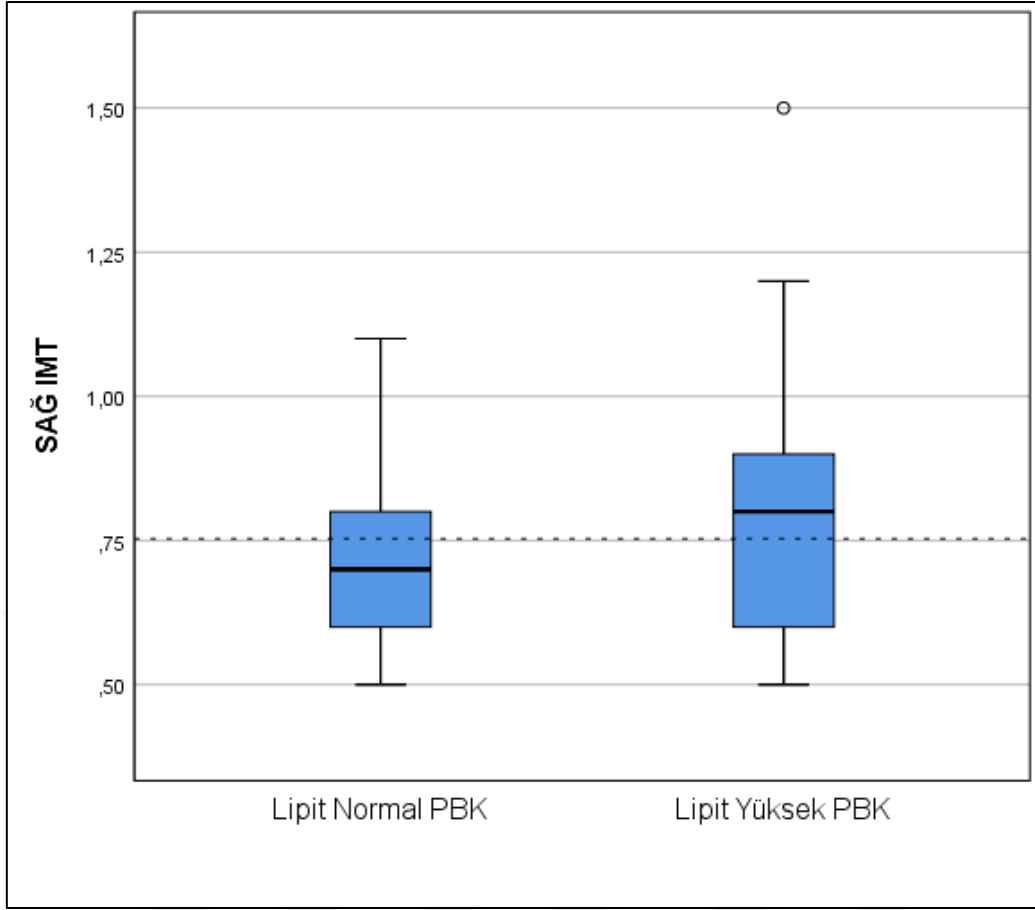
\*\* $p<0,01$

4 grubun değerlendirilmesinde sol IMT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit normal kontrol grubu olguların sol IMT değeri, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubu olgulara göre anlamlı düşük saptanmıştır ( $p=0,008$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit Normal Kontrol grubu olgularla lipit yüksek kontrol grubu arasında sol IMT ölçümleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,234$ ;  $p>0,05$ ). Lipit yüksek kontrol grubu olgular ile lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubu olgular arasında sol IMT ölçümleri bakımından farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ;  $p>0,05$ ). Lipit normal PBK grubu olgular ile lipit yüksek PBK grubu olgular arasında sol IMT ölçümleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ;  $p>0,05$ ).



**Şekil 8: Gruplara göre Sol IMT Dağılımı**

4 grup arasında karşılaştırmada sağ IMT ölçümleri arasında farklılık olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit kontrol grubu olguların sol IMT değeri, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubuna göre belirgin daha düşüktür ( $p=0,048$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). Lipit Normal Kontrol grubu olgular ile lipit yüksek kontrol grubu olgular arasında sağ IMT ölçümleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,080$ ;  $p>0,05$ ). Lipit yüksek kontrol grubu olgular ile lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubu olgular arasında sağ IMT ölçümleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ;  $p>0,05$ ). Lipit normal PBK grubu olgular ile lipit yüksek PBK grubu olgular arasında sağ IMT ölçümleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ;  $p>0,05$ ).



**Şekil 9: Gruplara göre Sağ IMT Dağılımı**

Plak görülme oranları arasında gruplar arası farklılık mevcuttur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubu olgularda plak görülme oranı, lipit normal kontrol grubundan daha yüksek olarak görülmektedir ( $p=0,006$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Lipit yüksek Kontrol grubu olgular ile lipit normal kontrol, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grupları arasında plak görülme oranları benzer olarak görülmüştür ( $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ;  $p=0,498$ ;  $p>0,05$ ). Lipit normal PBK grubu olgular ile lipit yüksek PBK grubu olgular arasında plak görülme oranları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ;  $p>0,05$ ).

**Tablo 12: Hiperlipidemi Düzeylerine Göre IMT Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

|            |               | Grup                                 |                                      |                                  |                                  | p              |
|------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
|            |               | Lipit<br>Normal<br>Kontrol<br>(n=32) | Lipit<br>yüksek<br>Kontrol<br>(n=12) | Lipit<br>Normal<br>PBK<br>(n=21) | Lipit<br>Yüksek<br>PBK<br>(n=39) |                |
|            |               | n (%)                                | n (%)                                | n (%)                            | n (%)                            |                |
| <b>Sol</b> | <b>Normal</b> | 29 (90,6)                            | 8 (66,7)                             | 12 (57,1)                        | 23 (59,0)                        | <b>0,016*</b>  |
| <b>IMT</b> | <b>Artmış</b> | 3 (9,4)                              | 4 (33,3)                             | 9 (42,9)                         | 16 (41,0)                        |                |
| <b>Sağ</b> | <b>Normal</b> | 29 (90,6)                            | 8 (66,7)                             | 13 (61,9)                        | 19 (48,7)                        | <b>0,003**</b> |
| <b>IMT</b> | <b>Artmış</b> | 3 (9,4)                              | 4 (33,3)                             | 8 (38,1)                         | 20 (51,3)                        |                |

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

\*\*p<0,01

Gruplara göre olgularda sol IMT düzeyinin artma oranları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,016; p<0,05). Lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubu olgularda artmış IMT oranı, lipit normal kontrol grubu olgulardan yüksek saptanmıştır (p=0,042; p=0,009; p<0,05). Lipit yüksek Kontrol grubu olgular ile lipit normal kontrol, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grupları arasında sol IMT düzeyinin artmış olma oranları bakımından fark görülmemiştir (p=0,450; p=1,000; p=1,000; p>0,05). Lipit normal PBK grubu olgular ile lipit yüksek PBK grubu olgular arasında sol IMT düzeyinin artmış olma oranları bakımından fark görülmemiştir (p=1,000; p>0,05).

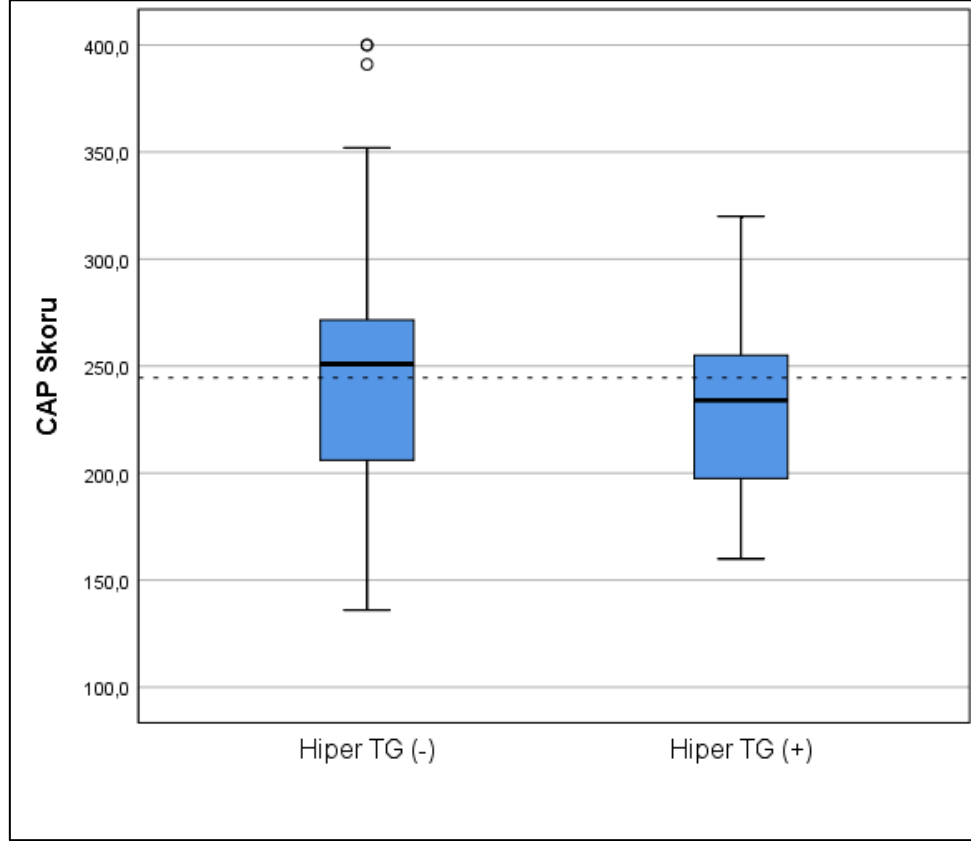
Olgularda sağ IMT düzeyinin artma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003; p<0,01). Lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grubu olgularda artmış IMT oranı, lipit normal kontrol grubu olgulardan yüksek saptanmıştır (p=0,017; p=0,001; p<0,05). Lipit yüksek Kontrol grubu olgular ile lipit normal kontrol, lipit normal PBK ve lipit yüksek PBK grupları arasında sağ IMT düzeyinin artmış olma oranları benzer olarak görülmüştür (p=0,450; p=1,000; p=1,000; p>0,05). Lipit normal PBK grubu olgular ile lipit yüksek PBK grubu olgular arasında sağ IMT düzeyinin artmış olma oranları bakımından farklılık görülmemiştir (p=1,000; p>0,05).

**Tablo 13: PBK Grubunda Hipertrigliseridemi Varlığına Göre CAP Skorumun Değerlendirilmesi**

|                  |                   | Hipertrigliseridemi |               | p                  |
|------------------|-------------------|---------------------|---------------|--------------------|
|                  |                   | Yok                 | Var           |                    |
| <b>CAP skoru</b> | n                 | 43                  | 11            | <sup>d</sup> 0,361 |
|                  | Ort±Ss            | 248,33±61,81        | 230,00±46,43  |                    |
|                  | Medyan (Min-Maks) | 251 (136-400)       | 234 (160-320) |                    |

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

PBK grubunda hipertrigliseridemi varlığına göre hastalar ayrıldığında iki grup arasında CAP skorları benzer olarak görülmüştür ( $p>0,05$ )



**Şekil 10: Hiper TG Varlığına Göre CAP Skoru Dağılımı**

Tablo 14: Plak Varlığına Göre Karşılaştırmalar

|                   |                   | Plak              |                   | p                    |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
|                   |                   | Yok (n=82)        | Var (n=22)        |                      |
| Yaş               | Ort±Ss            | 47,72±10,41       | 64±10,21          | <sup>f</sup> 0,001** |
|                   | Medyan (Min-Maks) | 48 (22-68)        | 62,5 (48-83)      |                      |
| Cinsiyet          | Kadın             | 78 (95,1)         | 20 (90,9)         | <sup>e</sup> 0,604   |
|                   | Erkek             | 4 (4,9)           | 2 (9,1)           |                      |
| DM                | Yok               | 75 (91,5)         | 9 (40,9)          | <sup>e</sup> 0,001** |
|                   | Var               | 7 (8,5)           | 13 (59,1)         |                      |
| HL                | Yok               | 46 (56,1)         | 7 (31,8)          | <sup>e</sup> 0,043*  |
|                   | Var               | 36 (43,9)         | 15 (68,2)         |                      |
| VKI               | Ort±Ss            | 26,54±4,49        | 29,13±4,09        | <sup>f</sup> 0,016*  |
|                   | Medyan (Min-Maks) | 26,26 (17,9-38,3) | 27,91 (23,2-40,7) |                      |
| Bel-kalça oranı   | Ort±Ss            | 0,89±0,09         | 0,96±0,05         | <sup>f</sup> 0,003** |
|                   | Medyan (Min-Maks) | 0,88 (0,7-1,2)    | 0,94 (0,9-1,1)    |                      |
| Total Kolesterol  | Ort±Ss            | 200,23±42,33      | 197,04±65,52      | <sup>f</sup> 0,830   |
|                   | Medyan (Min-Maks) | 190 (118-335)     | 199,5 (12,3-312)  |                      |
| HDL               | Ort±Ss            | 58,65±16,24       | 58,47±20,14       | <sup>f</sup> 0,966   |
|                   | Medyan (Min-Maks) | 59 (0,5-99,9)     | 56 (29-110)       |                      |
| Trigliserit       | Ort±Ss            | 112,84±54         | 133,81±59,25      | <sup>f</sup> 0,116   |
|                   | Medyan (Min-Maks) | 96,05 (29,5-264)  | 114 (64-279)      |                      |
| APRI skoru        | Ort±Ss            | 0,33±0,5          | 0,24±0,1          | <sup>d</sup> 0,176   |
|                   | Medyan (Min-Maks) | 0,18 (0,1-2,8)    | 0,23 (0,1-0,5)    |                      |
| Kc fibrozis (kpa) | n                 | 79                | 19                | <sup>d</sup> 0,001** |
|                   | Ort±Ss            | 8,81±10,25        | 11,94±8,25        |                      |
| CAP skoru         | Medyan (Min-Maks) | 5,6 (1,7-52,1)    | 8,3 (2,5-34,4)    | <sup>d</sup> 0,039*  |
|                   | n                 | 79                | 19                |                      |
| Globe skoru       | Ort±Ss            | 232,01±56,59      | 258,11±47,88      | <sup>d</sup> 0,348   |
|                   | Medyan (Min-Maks) | 220 (136-400)     | 249 (160-400)     |                      |
|                   | n                 | 39                | 21                |                      |
|                   | Ort±Ss            | -0,62±0,91        | -0,4±0,72         |                      |
|                   | Medyan (Min-Maks) | -0,67 (-2,6-1,2)  | -0,43 (-1,4-0,9)  |                      |

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test<sup>d</sup>Mann Whitney U Test<sup>e</sup>Fisher's Exact Test<sup>f</sup>Student-t Test

\*p&lt;0,05

\*\*p&lt;0,01

Plak olan olguların yaşları, plak olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Plak varlığına göre kişilerin cinsiyet dağılımları benzerdir ( $p>0,05$ ).

Plak olan hastalarda diyabet görülme oranı, plak olmayan olgulara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Plak olan hastalarda hiperlipidemi görülme oranı, plak olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksektir ( $p=0,043$ ;  $p<0,05$ ).

Plak gözlenen olgularda VKİ ve bel-kalça oranı değeri, plak olmayanlara göre daha yüksektir ( $p=0,016$ ;  $p=0,003$ ;  $p<0,05$ ).

Plak varlığına göre olguların son kontrol total kolesterol, HDL ve trigliserit ölçümleri, APRI ve Globe skorları istatistiksel olarak benzerdir ( $p>0,05$ ).

Plak gözlenen hastaların karaciğer fibrozis dereceleri ve CAP skorları, plak gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,039$ ;  $p<0,05$ ).

### Plak Varlığına İlişkin Lojistik Regresyon Analizi

Plak gelişimine etki eden risk faktörlerinden yaş, DM, HL, VKİ, bel-kalça oranı, TG, APRI, fibrozis derecesi ve CAP skoru değişkenlerini dahil ederek lojistik regresyon analizi ile değerlendirme yapıldı.

**Tablo 15: Plak varlığı üzerine etkili faktörlerin lojistik regresyon sonuçları**

|     | p              | ODDS  | 95% C.I. for ODDS |        |
|-----|----------------|-------|-------------------|--------|
|     |                |       | Lower             | Upper  |
| Yaş | <b>0,001**</b> | 1,187 | 1,082             | 1,302  |
| DM  | <b>0,003**</b> | 8,412 | 2,045             | 34,607 |

\*\* $p<0,01$

Plak varlığı üzerine değişkenlerin etkilerini değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı olduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%87,8) çok iyi düzeyde olduğu görüldü. Yaş ve DM modelde anlamlı değişken olarak yer almakta olup bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

Diyabet olanların ODDS oranı 8,412 (%95 CI: 2,045-34,607) kat, yaştaki bir birim artışın plak varlığı üzerine etkisinin ODDS oranı 1,187 (%95 CI:1,082-1,302) kat arttırdığı görülmektedir.

**Tablo 16: Sol ve Sağ IMT Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler**

|                                  |                         | Sol IMT   |                          |                            | Sağ IMT   |                          |                            |
|----------------------------------|-------------------------|-----------|--------------------------|----------------------------|-----------|--------------------------|----------------------------|
|                                  |                         | Ort±Ss    | Medyan<br>(Min-<br>Maks) | p                          | Ort±Ss    | Medyan<br>(Min-<br>Maks) | p                          |
| <b>Cinsiyet</b>                  | <b>Kadın<br/>(n=98)</b> | 0,69±0,18 | 0,7 (0,4-<br>1,4)        | <b><sup>d</sup>0,058</b>   | 0,69±0,16 | 0,7 (0,4-<br>1,2)        | <b><sup>d</sup>0,077</b>   |
|                                  | <b>Erkek<br/>(n=6)</b>  | 0,95±0,38 | 0,85 (0,5-<br>1,5)       |                            | 0,90±0,33 | 0,85 (0,6-<br>1,5)       |                            |
| <b>DM</b>                        | <b>Yok<br/>(n=84)</b>   | 0,68±0,17 | 0,6 (0,4-<br>1,5)        | <b><sup>d</sup>0,008**</b> | 0,67±0,16 | 0,65 (0,4-<br>1,1)       | <b><sup>d</sup>0,014*</b>  |
|                                  | <b>Var<br/>(n=20)</b>   | 0,85±0,29 | 0,75 (0,5-<br>1,4)       |                            | 0,81±0,24 | 0,8 (0,5-<br>1,5)        |                            |
| <b>HL</b>                        | <b>Yok<br/>(n=53)</b>   | 0,66±0,18 | 0,6 (0,4-<br>1,5)        | <b><sup>d</sup>0,004**</b> | 0,64±0,16 | 0,6 (0,4-<br>1,1)        | <b><sup>d</sup>0,001**</b> |
|                                  | <b>Var<br/>(n=51)</b>   | 0,77±0,22 | 0,7 (0,5-<br>1,4)        |                            | 0,76±0,19 | 0,7 (0,5-<br>1,5)        |                            |
| <sup>d</sup> Mann Whitney U Test |                         |           | *p<0,05                  |                            |           | **p<0,01                 |                            |

Cinsiyetlere göre Cinsiyete göre değerlendirmede olguların sol ve sağ IMT ölçüm değerleri, istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Diyabeti olanların sol ve sağ IMT değerleri, diyabeti olmayanlara kıyasla daha yüksek saptanmıştır (p=0,008; p=0,014; p<0,05).

Hiperlipidemisi olan hastaların sol ve sağ IMT değeri, hiperlipidemisi olmayanlara göre daha yüksek olarak görülmüştür (p=0,004; p=0,001; p<0,01).

**Tablo 17: Sol ve Sağ IMT Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler**

|                         |          | IMT            |                |
|-------------------------|----------|----------------|----------------|
|                         |          | Sol            | Sağ            |
| <b>Yaş</b>              | <b>r</b> | 0,413          | 0,561          |
|                         | <b>p</b> | <b>0,001**</b> | <b>0,001**</b> |
| <b>VKI</b>              | <b>r</b> | 0,319          | 0,304          |
|                         | <b>p</b> | <b>0,001**</b> | <b>0,002**</b> |
| <b>Bel-kalça oranı</b>  | <b>r</b> | 0,339          | 0,372          |
|                         | <b>p</b> | <b>0,001**</b> | <b>0,001**</b> |
| <b>Total Kolesterol</b> | <b>r</b> | 0,066          | -0,049         |

|                          |          |                |                |
|--------------------------|----------|----------------|----------------|
|                          | <b>p</b> | <b>0,505</b>   | <b>0,623</b>   |
| <b>HDL</b>               | <b>r</b> | -0,143         | -0,063         |
|                          | <b>p</b> | <b>0,146</b>   | <b>0,524</b>   |
| <b>Trigliserit</b>       | <b>r</b> | 0,223          | 0,056          |
|                          | <b>p</b> | <b>0,023*</b>  | <b>0,570</b>   |
| <b>APRI skoru</b>        | <b>r</b> | 0,187          | 0,217          |
|                          | <b>p</b> | <b>0,057</b>   | <b>0,027*</b>  |
| <b>Kc fibrozis (kpa)</b> | <b>n</b> | 98             | 98             |
|                          | <b>r</b> | 0,293          | 0,318          |
|                          | <b>p</b> | <b>0,003**</b> | <b>0,001**</b> |
| <b>CAP skoru</b>         | <b>n</b> | 98             | 98             |
|                          | <b>r</b> | 0,308          | 0,344          |
|                          | <b>p</b> | <b>0,002**</b> | <b>0,001**</b> |
| <b>Globe skoru</b>       | <b>n</b> | 60             | 60             |
|                          | <b>r</b> | 0,099          | 0,221          |
|                          | <b>p</b> | <b>0,451</b>   | <b>0,089</b>   |

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı \*p<0,05

\*\*p<0,01

Çalışma grubunun yaşları ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça IMT değeri artan) 0,413'lük orta düzeydeki ilişki anlamlı olarak görülmüştür (r=0,413; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılanların VKİ ölçümleri ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,319 düzeyinde anlamlı ilişki bulunmuştur bu ilişki zayıf ilişkidir (r=0,319; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılanların bel- kalça oran ölçümleri ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,339 düzeyindeki zayıf ilişki bulunmuştur (r=0,339; p=0,001; p<0,01).

Çalışma grubunun trigliserit ölçümleri ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,223 düzeyindeki zayıf ilişki saptanmıştır (r=0,223; p=0,023; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların fibrozis dereceleri arasında ölçümleri ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,293 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,293; p=0,003; p<0,01).

Çalışmaya katılan kişilerin CAP ölçümleri ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,308 düzeyindeki zayıf ilişki görülmüştür (r=0,308; p=0,002; p<0,01).

Çalışmaya katılan olguların total kolesterol, HDL, APRI ve Globe ölçümleri ile sol IMT arasında ilişki görülmemiştir (p>0,05).

Çalışmaya katılanların yaşları ve sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,561'lik orta düzeyde ilişki görülmüştür ( $r=0,561$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Çalışmaya katılan kişilerin VKİ ölçümleri ile sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,304 düzeyindeki zayıf ilişki bulunmuştur ( $r=0,304$ ;  $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ).

Olguların bel-kalça oranı ölçümleri ile sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,372 düzeyindeki zayıf ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=0,372$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Çalışmaya katılan olguların APRI skorları ile sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,217 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $r=0,217$ ;  $p=0,027$ ;  $p<0,05$ ).

Hastaların fibrozis dereceleri ile sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,318 düzeyindeki zayıf ilişki olduğu görülmektedir ( $r=0,318$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

CAP skorları ile sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,344 düzeyindeki zayıf ilişki saptanmıştır ( $r=0,344$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Çalışmaya katılanların total kolesterol, HDL, trigliserit seviyeleri ve Globe ölçümleri ile sağ IMT ölçümleri arasında ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

### **Risk Faktörlerinin Sol IMT üzerine Etkilerinin Regresyon Analizi Uygulaması**

Cinsiyet, DM, HL, HT, yaş, VKİ, Bel-kalça oranı, HDL, TG, APRI, Fibroscan ile fibrozis ve CAP skorunun univariate analizde Sol IMT üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri olduklarını görüldüğünden, multivariate etkilerini göstermek amacıyla Lineer Regresyon analizi yapıldı.

Tablo 18'de risk faktörlerinin sol IMT üzerine etki dereceleri görülmektedir. ( $R^2 = 0,279$ ) risk faktörleri sol IMT değerini %27,9 oranında etkilemektedir.

**Tablo 18: Model Özeti**

| Model | R     | R Kare | Düz R Kare | Std. Hata |
|-------|-------|--------|------------|-----------|
| 9     | 0,529 | 0,279  | 0,256      | 0,1810    |

Risk faktörlerinin sol IMT değerine etkileri regresyon analiziyle test edildi, anlamlılık sütunundaki değerden ( $F=12,144$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

**Tablo 19: Risk Faktörleri ile Sol IMT Değerleri Arasındaki İlişki**

| Model        | Unstandardized Coefficients |                | 95,0% Confidence Interval for B |             |
|--------------|-----------------------------|----------------|---------------------------------|-------------|
|              | B                           | p              | Lower Bound                     | Upper Bound |
| 9 (Constant) | -0,031                      | <b>0,821</b>   | -0,300                          | 0,239       |
| Yaş          | 0,006                       | <b>0,001**</b> | 0,003                           | 0,009       |
| Cinsiyet     | 0,177                       | <b>0,025*</b>  | 0,022                           | 0,332       |
| VKI          | 0,009                       | <b>0,035*</b>  | 0,001                           | 0,018       |

Yapılan analiz sonucunda yaş, cinsiyet ve VKİ değerinin modele anlamlı etkileri olduğu görülmektedir. Modelde en önemli etkinin cinsiyetten kaynaklandığı görülmektedir. Yaşın etkileri  $p<0,01$  düzeyinde anlamlı bulunurken; cinsiyet ve VKİ  $p<0,05$  düzeyinde etkili olarak saptanmıştır.

Regresyon Modeli;

$$\text{Sol IMT} = -0,031 + 0,006 (\text{Yaş}) + 0,177 (\text{Cinsiyet}) + 0,009 (\text{VKI})$$

### Risk Faktörlerinin Sağ IMT Üzerine Etkilerinin Regresyon Analizi Uygulaması

Cinsiyet, DM, HL, HT, yaş, VKİ, bel-kalça oranı, HDL, TG, APRI, Fibroscan ile fibrozis ve CAP skorunun univariate analizde Sağ IMT üzerine ayrı ayrı etkili risk faktörleri oldukları görülmesi sonrası risk faktörlerinin multivariate etkilerini göstermek için ise Lineer Regresyon analizi uygulandı.

Tablo 20’de risk faktörlerinin sağ IMT üzerine etki dereceleri modeli görülmektedir. Buna göre ( $R^2=0,364$ ) risk faktörleri sağ IMT değerini %36,4 oranında etkilemektedir.

**Tablo 20: Model Özeti**

| Model | R     | R Kare | Düz R Kare | Std. Hata |
|-------|-------|--------|------------|-----------|
| 8     | 0,603 | 0,364  | 0,350      | 0,1463    |

Risk faktörlerinin sağ IMT değerine etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, anlamlılık sütunundaki değerden ( $F=27,165$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır

**Tablo 21: Risk Faktörleri ile Sağ IMT Değerleri Arasındaki İlişki**

| Model        | Unstandardized Coefficients |                | 95,0% Confidence Interval for B |             |
|--------------|-----------------------------|----------------|---------------------------------|-------------|
|              | B                           | p              | Lower Bound                     | Upper Bound |
| 8 (Constant) | 0,146                       | <b>0,084</b>   | -0,020                          | 0,311       |
| Yaş          | 0,008                       | <b>0,001**</b> | 0,006                           | 0,011       |
| Cinsiyet     | 0,135                       | <b>0,034*</b>  | 0,010                           | 0,260       |

Regresyon analizi sonucunda yaş ve cinsiyetin modele anlamlı etkileri olduğu görülmektedir. Modelde en önemli etkinin cinsiyetten kaynaklandığı görülmektedir. Yaşın etkileri  $p<0,01$  düzeyinde anlamlı bulunurken; cinsiyet  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı olarak görülmüştür.

Regresyon Modeli;

**Sağ IMT** =  $0,146 + 0,008 (\text{Yaş}) + 0,135 (\text{Cinsiyet})$

Tablo 22: Hasta Grupta Sol ve Sağ IMT Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

| Hasta Grup                       |                         | Sol IMT   |                          |                           | Sağ IMT   |                          |                          |
|----------------------------------|-------------------------|-----------|--------------------------|---------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|
|                                  |                         | Ort±Ss    | Medyan<br>(Min-<br>Maks) | p                         | Ort±Ss    | Medyan<br>(Min-<br>Maks) | p                        |
| <b>Cinsiyet</b>                  | <b>Kadın<br/>(n=55)</b> | 0,75±0,20 | 0,7 (0,5-<br>1,4)        | <b><sup>d</sup>0,025*</b> | 0,74±0,17 | 0,7 (0,5-<br>1,2)        | <b><sup>d</sup>0,093</b> |
|                                  | <b>Erkek<br/>(n=5)</b>  | 1,04±0,34 | 0,9 (0,7-<br>1,5)        |                           | 0,96±0,34 | 0,9 (0,6-<br>1,5)        |                          |
| <b>DM</b>                        | <b>Yok<br/>(n=40)</b>   | 0,73±0,18 | 0,7 (0,5-<br>1,5)        | <b><sup>d</sup>0,166</b>  | 0,73±0,17 | 0,7 (0,5-<br>1,1)        | <b><sup>d</sup>0,273</b> |
|                                  | <b>Var<br/>(n=20)</b>   | 0,85±0,29 | 0,75 (0,5-<br>1,4)       |                           | 0,81±0,24 | 0,8 (0,5-<br>1,5)        |                          |
| <b>HL</b>                        | <b>Yok<br/>(n=21)</b>   | 0,75±0,21 | 0,7 (0,5-<br>1,5)        | <b><sup>d</sup>0,687</b>  | 0,72±0,19 | 0,7 (0,5-<br>1,1)        | <b><sup>d</sup>0,392</b> |
|                                  | <b>Var<br/>(n=39)</b>   | 0,78±0,23 | 0,7 (0,5-<br>1,4)        |                           | 0,77±0,20 | 0,8 (0,5-<br>1,5)        |                          |
| <sup>d</sup> Mann Whitney U Test |                         |           | *p<0,05                  |                           |           | **p<0,01                 |                          |

İstatistiki anlamlı olarak erkeklerin sol IMT değeri, kadınlara göre yüksek saptanmıştır (p=0,025; p<0,05).

Cinsiyetlere göre değerlendirmede sağ IMT ölçümleri farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Diyabet varlığına göre kişilerin sol ve sağ IMT değeri, anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Hiperlipidemi varlığına göre kişilerin sol ve sağ IMT değeri, farklılık göstermemektedir (p>0,05).

**Tablo 23: Hasta Gruptaki Olguların Sol ve Sağ IMT Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler**

| n=60              |   | IMT            |                |
|-------------------|---|----------------|----------------|
|                   |   | Sol            | Sağ            |
| Yaş               | r | 0,275          | 0,442          |
|                   | p | <b>0,033*</b>  | <b>0,001**</b> |
| VKİ               | r | 0,354          | 0,261          |
|                   | p | <b>0,006**</b> | <b>0,044*</b>  |
| Bel-kalça oranı   | r | 0,323          | 0,303          |
|                   | p | <b>0,012*</b>  | <b>0,019*</b>  |
| Total Kolesterol  | r | 0,058          | -0,197         |
|                   | p | <b>0,658</b>   | <b>0,132</b>   |
| HDL               | r | -0,081         | -0,035         |
|                   | p | <b>0,537</b>   | <b>0,792</b>   |
| Trigliserit       | r | 0,253          | 0,011          |
|                   | p | <b>0,051</b>   | <b>0,934</b>   |
| APRı skoru        | r | -0,078         | 0,000          |
|                   | p | <b>0,554</b>   | <b>1,000</b>   |
| Kc fibrozis (kpa) | n | 54             | 54             |
|                   | r | -0,046         | 0,038          |
|                   | p | <b>0,740</b>   | <b>0,786</b>   |
|                   |   |                |                |
| CAP skoru         | n | 54             | 54             |
|                   | r | 0,205          | 0,222          |
|                   | p | <b>0,136</b>   | <b>0,106</b>   |
|                   |   |                |                |
| Globe skoru       | r | 0,099          | 0,221          |
|                   | p | <b>0,451</b>   | <b>0,089</b>   |

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

\*p<0,05

\*\*p<0,01

Çalışmaya katılan olguların yaşları ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça IMT değeri artan) 0,275 düzeyindeki zayıf ilişki olduğu görülmektedir (r=0,275; p=0,033; p<0,05).

Çalışma grubunun VKİ ölçümleri ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,354 düzeyindeki zayıf ilişki saptanmıştır (r=0,354; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılanların bel-kalça oranı ölçümleri ile sol IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,323 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=0,323; p=0,012; p<0,05).

Çalışmaya katılan olguların total kolesterol, HDL, TG, APRI, fibrozis dereceleri, CAP ve Globe skorları ile sol IMT ölçümleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05).

Çalışmaya katılanların yaşları ile sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,442'lik orta düzeydeki ilişki mevcuttur (r=0,442; p=0,001; p<0,01).

Çalışmaya katılanların VKİ ölçümleri ile sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,261 düzeyindeki zayıf ilişki saptanmıştır ( $r=0,261$ ;  $p=0,044$ ;  $p<0,05$ ).

Çalışmaya katılan olguların bel- kalça oranı ölçümleri ile sağ IMT ölçümleri arasında pozitif yönlü 0,303 düzeyindeki zayıf ilişki görülmektedir ( $r=0,303$ ;  $p=0,019$ ;  $p<0,05$ ).

Çalışmaya katılan olguların total kolesterol, HDL, trigliserit, APRI skorları, Fibroscan ile karaciğer fibrozis ölçümleri, CAP ve Globe ölçümleri ile sağ IMT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ( $p>0,05$ ).



## 7.TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer biliyer kolanjit, 10:1 oranında kadınları etkileyen ve tetiklenmiş otoimmünitenin küçük safra yollarında başlattığı hasar ile karakterize kronik otoimmün karaciğer hastalığıdır. Kronik kolestazın, safra atımında azalmaya ve dolayısıyla kolesterol atımında azalmaya sebep olması, hasarlı hepatositlerin LDL-K reseptörlerinde azalma ile dolaşımdaki LDL-K'yı karaciğer içerisine alamaması, Lipoprotein-X artışının LDL-K şeklinde biyokimyasal olarak ölçümlenmesi ve hepatositlerde hepatik trigliserit lipaz azalma ve kolesterol ester transfer protein aktivitesinde artma klinikte artmış sıklıkta hiperkolesterolemi görülmesinin öne sürülen mekanizmalarıdır. PBK hastalarında %76'ya varan oranda görülen hiperkolesterolemi ve hafif miktarda artmış saptanan trigliserit seviyeleri klinikte artmış ateroskleroz ve hepatosteatoz açısından kaygılandırıcıdır. Bu konunun aydınlatılması amaçlanarak yaptığımız tek merkezli kesitsel çalışmamıza 60 PBK hastası ve 44 kontrol hastası alındı.

PBK grubumuzun demografik verileri incelendiğinde %91,7'si kadın hastalardan oluşmaktadır, literatürdeki 10:1 oranıyla benzer sonuçlar taşımaktadır [71]. Hastaların %65'inde hiperkolesterolemi mevcuttu ve trigliserit yüksekliği hastaların %20'sine eşlik etmekteydi. Hastaların %58,3'ü asemptomatik dönemde tanı almıştı, rastlantısal saptanan karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tetkik sonrası tanı alan hastalardı. Kaşıntı (%20) ve halsizlik (%13,3) ile başvuru en sık görülen semptomlardı. Literatürde son dekadda erken tanı oranının arttığı ve bir çalışmada yaklaşık %60 oranında asemptomatik hasta başvurusu olduğu saptanmıştır [72]. 770 PBK hastasının alındığı bir çalışmada tanı anında en sık görülen semptomların kaşıntı (%18,9) ve halsizlik (%21) olduğu görülmüştür [73]. PBK grubumuzun hastalık ilişkili verileri literatür verileriyle benzerdir, bu sebeple çalışmaya gönüllü katılan PBK hastalarının homojen dağılımı olduğunu ve PBK'yı iyi yansıttığını düşünmekteyiz.

Hastalığa spesifitesi oldukça yüksek olan hastaların yaklaşık %90'ında pozitif saptanan AMA'nın ölüm ve karaciğer nakli açısından prognostik öneminin olmadığı görülmüştür [74]. AMA negatif ve pozitif hastaların karşılaştırılmasında klinik ve prognostik verilerinin benzer olduğu görülmüştür [16]. Hastaların AMA pozitif ya da negatif olma durumlarına göre yaptığımız değerlendirmede iki grubun Globe skorlarının, APRI skorlarının, siroz varlığı durumlarının, Fibroscan ile karaciğer fibrozis ve CAP skorlarının benzer olduğu görülmektedir.

UDKA tedavisinin 1. Yılında ve hastaların son kontrol vizitlerinde ALP, total bilirubin, LDL -K, total kolesterol seviyelerinde anlamlı farklılık seviyesinde düşüş saptanmıştır. Trigliserit ve HDL-K seviyelerinin ortalamasında düşüş olmuştur ancak bu düşüş istatistiksel anlamlı düzeyde değildir. UDKA tedavisinin PBK'da önemli değerlendirme ölçütü olan total bilirubin ve ALP seviyelerinde azalmaya sebep olması UDKA tedavi etkinliğini göstermektedir [75]. UDKA tedavisi sonrası özellikle total kolesterol ve LDL-K gibi lipit parametrelerinde düşüş olması, kolestaz tablosunu ve hastalık şiddetini azaltıcı etkisinden ya da UDKA'nın lipit metabolizması üzerindeki direkt etkisinden kaynaklanıyor olabilir. NAFLD tedavisinde kullanılabilen UDKA'nın 174 hasta üzerinde 6. Aydaki etkisinin incelendiği bir çalışmada karaciğer enzim normalizasyonu ve lipit profilinde düzelme sağladığı görülmüştür [76].

Hastalarımızın UDKA yanıt durumu Paris II tanımlamasıyla değerlendirildiğinde, %36,6 oranında UDKA yanıtı olmadığı görüldü. UDKA yanıtı olan hastalar anlamlı olarak daha yaşlıydı, bu durum muhtemelen UDKA yanıtı olan hastaların sağ IMT değerinin daha yüksek saptanmasına neden olduğu düşünüldü. İki grubun Globe skorları, siroz varlığı, fibroscan değerleri ve cinsiyetleri benzerdi. Tedavi yanıtı varlığı grubunda APRI skorlarının daha düşük olduğu görüldü. UDKA yanıtı olmadığı grubunda %40 düzeylerinde saptandığı bir çalışmada, erken evre PBK'da UDKA yanıtının orta-ileri ve ileri evre PBK'ya göre daha fazla olduğu görülmüştür [77]. Prognostik değerlendirmelerimizin benzer olması UDKA yanıt durumuna göre ayırdığımız grupların evrelerine göre subgrup analizi yapmamış olmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Lipit yüksek PBK grubunda 5 kişide kronik iskemik kalp hastalığı ve 2 kişide serebrovasküler olay geçmişi mevcuttu, lipit normal PBK grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı. ( $p=0,051$  ve  $p=0,612$ ) 312 PBK hastasının alındığı prospektif çalışmada kardiyovasküler hadiseler nedeniyle ölüm oranlarında artış saptanmamıştır [46]. İtalya popülasyonunda 400 PBK hastasının ortalama 6.2 yıl izlendiği bir başka çalışmada kardiyovasküler olay sayısı genel popülasyonla benzer oranda bulunmuştur. [1].

Çalışmamızda lipit yüksek PBK ve lipit normal PBK grupları arasında sol IMT, sağ IMT ve plak görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p=1,00$  ,  $>0,05$ ) Hiperkolesterolemi hastaların %65'inde mevcuttu ve subklinik ateroskleroz parametrelerinde artmaya neden olduğu gözlenmedi. Plak varlığına ilişkin yapılan lojistik regresyon analizinde Diyabetes mellitus varlığı ODDS oranı 8,412 (%95 CI) ve bir birim yaş artışının plak varlığını ODDS oranı 1,187 (%95 CI) kat arttırdığı görüldü, lipit seviyelerinin etkisi görülmedi. Sağ IMT artışına dair regresyon analizlerinde yaş ve cinsiyet, Sol IMT artışına dair regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve VKİ anlamlı olduğu görüldü. 103 PBK hastasının kesitsel incelendiği, 37 hastada ciddi hiperkolesterolemi saptandığı bir çalışmada hastaların karotis arterde plak varlığı ve intima-media kalınlıkları incelenmiştir. Hiperlipidemisi mevcut kontrol grubunda daha yüksek intima-media kalınlığı olduğu ve PBK grubunda subklinik ateroskleroz göstergelerinde artış olmadığı görülmüştür [2].

Lipit yüksek PBK grubunda HT ve DM görülme oranı istatistiksel anlamlı düzeyde lipit normal PBK ve kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Buna rağmen lipit yüksek PBK grubu ile lipit normal PBK arasında, IMT artışı ve plak görülme oranı arasında anlamlı düzeyde fark olmayışı bu grupta DM ve HT daha fazla olmasına rağmen subklinik ateroskleroz parametrelerinin benzer olması lipit yüksek grupta Lp-X gibi antiaterosklerotik, koruyucu faktörlerin etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmüştür. PBK hastalarının ve kontrol grubunun LDL'lerinin izole edildiği ve okdisatif etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada lipoprotein-X, endotel hasarına sebep olmamak için LDL oksidasyonunu engelleyerek LDL aterojenitesini azalttığı öne sürülmüştür [5].

Çalışmamızda lipit normal kontrol grubu hasta grubuna göre belirgin daha gençti ve komorbid hastalıkları yoktu, bu grubu referans grup olarak aldık. Lipit yüksekliği görülen 12 kişilik kontrol grubu ile lipit yüksek PBK grubunun yaş, cinsiyet gibi demografik verileri eşleşmekteydi ancak komorbid hastalıklar lipit yüksek PBK grubunda daha yüksek oranda

gözükmekteydi. Lipit yüksek kontrol grubunun komorbid hastalıklarının (DM ve HT gibi) yokluğuna rağmen lipit yüksek PBK grubuna göre subklinik ateroskleroz belirteçlerinin istatistiksel anlamlılık oluşturmayacak şekilde benzer olması, lipit normal kontrol grubunda PBK'ya kıyasla lipit yüksekliğinin daha riskli olduğunu gösterme açısından anlamlı olabilir.

Lipit yüksekliği, Mayo risk skoru ile değerlendirildiğinde hastalığın ileri evresinde ve kolestaz tablosunda artışla daha sık gözlenmektedir [1]. Bizim çalışmamızda Globe skoru ile yapılan değerlendirmede, lipit yüksek PBK'ların Globe skorlarının lipit normal PBK'dan anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. ( $p=0,04$ ) Globe skoru -0.8'den daha düşük olması yüksek sağkalımla ilişkili olduğu düşünüldüğünde, lipit yüksek PBK grubunun daha kötü sağkalım verilerine sahip olduğu görüldü. Ancak hastalık ilişkili diğer veriler incelendiğinde hastalık yaşları, APRI skorları, Fibroscan ile karaciğer fibrozis skorları ve UDKA yanıtlarının istatistiksel anlamlılık oluşturmayacak şekilde benzer olduğunu gördük.

Hepatosteatoz günümüzde obezite ve Diyabetes mellitus sıklığında artmayla birlikte çok önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer sirozunun basta gelen sebeplerinden olması hastalığın ciddiyetini ortaya koymaktadır. Karaciğerde yağlanma miktarı aterosklerozun bir göstergesidir, artmış karaciğer yağlanması ile artmış kardiyovasküler olay sıklığı arasında ilişki saptanmıştır [68]. Bu sebeple trigliserit yüksekliğinin eşlik ettiği ve etmediği PBK grubu ve lipit yüksek PBK ve lipit normal PBK grupları arasında CAP skorlarının benzer olduğunu saptadık. PBK'da bozulan lipit metabolizmasına rağmen hepatik steatoz birikiminde artma gözlenmemektedir [69]. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı PBK, kronik hepatit B, Hepatit C, NAFLD ve sağlıklı kontrol grubunun CAP skorlarının karşılaştırıldığı çalışmada en düşük CAP skoru ( $p<0,001$ ) PBK grubunda saptanmıştır.

PBK'da kardiyovasküler riski inceleyen çok az çalışma vardır ve bu çalışmaların örneklem sayıları yeterli değildir, lipit düşürücü tedavinin katkısını da belirlemek için daha çok çalışma ile bu konunun netlik kazanması önem arz eder [4].

## 8. KAYNAKÇA

1. Longo, M., et al., Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 2002. **51**(2): p. 265-269.
2. Allocca, M., et al., Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 2006. **55**(12): p. 1795-1800.
3. Hiraoka, H., et al., Decrease of hepatic triglyceride lipase levels and increase of cholesteryl ester transfer protein levels in patients with primary biliary cirrhosis: Relationship to abnormalities in high-density lipoprotein. *Hepatology*, 1993. **18**(1): p. 103-110.
4. Sorokin, A., J.L. Brown, and P.D. Thompson, Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2007. **194**(2): p. 293-299.
5. Chang, P.-Y., et al., Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. *Journal of lipid research*, 2004. **45**(11): p. 2116-2122.
6. Van Dam, G. and C. Gips, Primary biliary cirrhosis in the Netherlands: an analysis of associated diseases, cardiovascular risk, and malignancies on the basis of mortality figures. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1997. **32**(1): p. 77-83.
7. Addison, T., On a certain affection of the skin-vitiligoidea- $\alpha$  plana,  $\beta$  tuberosa. *Guy's Hosp Rep*, 1851. **7**: p. 265.
8. Heathcote, E.J., Primary biliary cirrhosis: historical perspective. *Clin Liver Dis*, 2003. **7**(4): p. 735-40.
9. Ahrens Jr, E., et al., Primary biliary cirrhosis. *Medicine*, 1950. **29**(4): p. 299-364.
10. Beuers, U., et al., Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Gut*, 2015. **64**(11): p. 1671-1672.
11. Kim, W.R., et al., Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*, 2000. **119**(6): p. 1631-1636.
12. Koulentaki, M., et al., Geoepidemiology and space-time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. *Liver International*, 2014. **34**(7): p. e200-e207.
13. Triger, D., P. Berg, and J. Rodes, Epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Liver*, 1984. **4**(3): p. 195-200.
14. Lleo, A. and F. Colapietro, Changes in the epidemiology of primary biliary cholangitis. *Clinics in liver disease*, 2018. **22**(3): p. 429-441.
15. Lleo, A., et al. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review. in *Seminars in Liver Disease*. 2020. Thieme Medical Publishers.

16. Muratori, L., et al., Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clinics in liver disease*, 2008. **12**(2): p. 261-276.
17. Davis, P.A., et al., M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena? *Hepatology*, 1992. **16**(5): p. 1128-1136.
18. Ali, A.H., E.J. Carey, and K.D. Lindor, Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Annals of translational medicine*, 2015. **3**(1).
19. Gershwin, M.E., et al., Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*, 2005. **42**(5): p. 1194-1202.
20. Selmi, C., et al., Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*, 2004. **127**(2): p. 485-492.
21. Invernizzi, P., et al., Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis. *Genes & Immunity*, 2012. **13**(6): p. 461-468.
22. Joshita, S., et al., Genetics and epigenetics in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2018. **11**: p. 11-18.
23. Leung, P.S., et al., Immunization with a xenobiotic 6-bromohexanoate bovine serum albumin conjugate induces antimitochondrial antibodies. *The Journal of Immunology*, 2003. **170**(10): p. 5326-5332.
24. Liver, E.A.F.T.S.O.T., EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology*, 2009. **51**(2): p. 237-267.
25. Colapietro, F., A. Lleo, and E. Generali, Antimitochondrial antibodies: from bench to bedside. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2021: p. 1-12.
26. Worman, H.J. and J.-C. Courvalin, Antinuclear antibodies specific for primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity reviews*, 2003. **2**(4): p. 211-217.
27. Hirschfield, G.M., et al., EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*, 2017. **67**(1): p. 145-172.
28. Metcalf, J.V., et al., Natural history of early primary biliary cirrhosis. *The Lancet*, 1996. **348**(9039): p. 1399-1402.
29. Lindor, K.D., et al., Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2019. **69**(1): p. 394-419.

30. Nakanuma, Y., et al., Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathology international*, 2010. **60**(3): p. 167-174.
31. Gazda, J., et al., Prognostic Factors in Primary Biliary Cholangitis: A Retrospective Study of Joint Slovak and Croatian Cohort of 249 Patients. *Journal of Personalized Medicine*, 2021. **11**(6): p. 495.
32. Muratori, P., et al., Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*, 2003. **98**(2): p. 431-437.
33. Nakamura, M., et al., Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2007. **45**(1): p. 118-127.
34. Lammers, W.J., et al., Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*, 2015. **149**(7): p. 1804-1812. e4.
35. Carbone, M., et al., 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*, 2016. **63**(3): p. 930-950.
36. Liu, T., et al., Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomarker insights*, 2012. **7**: p. BMI. S10009.
37. Gomez-Dominguez, E., et al., Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2008. **27**(5): p. 441-447.
38. Hsu, C., et al., Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019. **17**(4): p. 630-637. e8.
39. Guañabens, N., et al., Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Journal of hepatology*, 2005. **42**(4): p. 573-577.
40. Glass, L.M. and G.L.-C. Su, Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology Clinics*, 2016. **45**(2): p. 333-343.
41. Guañabens, N., et al., Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*, 2003. **98**(10): p. 2268-2274.
42. Kaplan, M.M., et al., Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1988. **95**(3): p. 787-792.

43. Kew, M., et al., Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 1971. **12**(10): p. 830-834.
44. Rawashdeh, B., et al., Primary Biliary Cholangitis, Liver Transplantation, and Hepatocellular Carcinoma: A Mini-review. *Gene Expression*, 2022. **21**(2): p. 34-40.
45. Reshetnyak, V.I. and I.V. Maev, Features of Lipid Metabolism Disorders in Primary Biliary Cholangitis. *Biomedicines*, 2022. **10**(12): p. 3046.
46. Crippin, J.S., et al., Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk? *Hepatology*, 1992. **15**(5): p. 858-862.
47. Donato, L.J. and J.W. Meeusen, Lipids and lipoproteins, in *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. 2020, Elsevier. p. 487-506.
48. Jahn, C.E., et al., Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis: association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology*, 1985. **89**(6): p. 1266-1278.
49. Lindor, K.D., et al., Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2009. **50**(1): p. 291-308.
50. Lindor, K.D., et al., Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1994. **106**(5): p. 1284-1290.
51. Nevens, F., et al., A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(7): p. 631-643.
52. Kowdley, K.V., et al., A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology*, 2018. **67**(5): p. 1890-1902.
53. Cuperus, F.J., E. Halilbasic, and M. Trauner, Fibrate treatment for primary biliary cirrhosis. *Current opinion in gastroenterology*, 2014. **30**(3): p. 279-286.
54. Angulo, P., et al., Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver*, 1999. **19**(2): p. 115-121.
55. Parés, A., L. Caballería, and J. Rodés, Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 2006. **130**(3): p. 715-720.
56. Corpechot, C., et al., Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2008. **48**(3): p. 871-877.
57. Lammert, C., et al., Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *Journal of gastroenterology*, 2014. **49**: p. 1414-1420.
58. Corpechot, C., O. Chazouillères, and R. Poupon, Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *Journal of hepatology*, 2011. **55**(6): p. 1361-1367.

59. Momah, N., et al., Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liver International*, 2012. **32**(5): p. 790-795.
60. Tabas, I., Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *The Journal of clinical investigation*, 2002. **110**(7): p. 905-911.
61. Ross, R., The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *New England journal of medicine*, 1986. **314**(8): p. 488-500.
62. Bauer, M., et al., Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss medical weekly*, 2012. **142**(4344): p. w13705-w13705.
63. Baldassarre, D., et al., Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*, 2000. **31**(10): p. 2426-2430.
64. Grobbee, D. and M. Bots, Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of internal medicine*, 1994. **236**(5): p. 567-573.
65. Polak, J.F., et al., Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 2011. **365**(3): p. 213-221.
66. Wyman, R.A., et al., Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vascular medicine*, 2006. **11**(2): p. 123-130.
67. Simova, I., Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. *J Cardiol Pract*, 2015. **13**(21): p. 1-14.
68. Targher, G., et al., Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *Journal of hepatology*, 2016. **65**(3): p. 589-600.
69. Zhang, Y., et al., The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis. *BMC gastroenterology*, 2021. **21**: p. 1-8.
70. Evans, J.D., *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. 1996: Thomson Brooks/Cole Publishing Co.
71. Kaplan, M.M. and M.E. Gershwin, Primary biliary cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 2005. **353**(12): p. 1261-1273.
72. Prince, M., et al., Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*, 2004. **53**(6): p. 865-870.
73. Prince, M., et al., Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*, 2002. **123**(4): p. 1044-1051.

74. Joshi, S., et al., Antimitochondrial antibody profiles: are they valid prognostic indicators in primary biliary cirrhosis? *The American journal of gastroenterology*, 2002. **97**(4): p. 999-1002.
75. Poupon, R., et al., Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *The Lancet*, 1987. **329**(8537): p. 834-836.
76. Nadinskaia, M., et al., Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2021. **27**(10): p. 959.
77. Kuiper, E.M., et al., Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 2009. **136**(4): p. 1281-1287.

