

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER BİLİYER KOLANJİT TANILI
HASTALARDA HASTALIKLA İLİŞKİLİ YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. FAHAD ABDALLAH YASSİN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET İBİŞ

ANKARA
ARALIK 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER BİLİYER KOLANJİT TANILI
HASTALARDA HASTALIKLA İLİŞKİLİ YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. FAHAD ABDALLAH YASSİN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET İBİŞ

ANKARA
ARALIK 2021

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Fahad Abdallah Yassin
Baba Adı	Said
Doğum Yeri/Tarihi	Kenya / 07.09.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	30/06/2016 / 2016-09-0288
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Primer Biliyer Kolanjit Tanılı Hastalarda Hastalıkla İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi.

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Fahad Abdallah YASSİN'nin "Primer Biliyer Kolanjit Tanılı Hastalarda Hastalıkla İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma aşamasında ve asistanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimiyle bana yol gösteren ve tüm bu süreçte desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet İBİŞ'e,

Tez çalışmama verdiği koşulsuz destek için Sayın Öğretim Görevlisi Dr. Nergiz Ekmen'e ve tüm gastroenteroloji bilim dalı çalışanlarına,

İç Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim sırasında kendilerinden her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. İlhan Yetkin başta olmak üzere tüm Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım, desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve tüm yardımcı sağlık personeline,

Son olarak, bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan canım aileme ve tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Primer Biliyer Kolanjit	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Etiyoloji.....	4
2.1.2.1 Genetik faktörler.....	4
2.1.2.2 Çevresel faktörler	5
2.1.2.3 Enfeksiyöz nedenler	5
2.1.3 Patofizyoloji	6
2.1.4 Klinik Özellikler	7
2.1.4.1 Genel Bulgu ve Semptomlar.....	7
2.1.4.1.1 Yorgunluk.....	8
2.1.4.1.2 Kaşıntı.....	8
2.1.4.1.3 Diğer Bulgu ve Semptomlar	8
2.1.4.2 Fizik Muayene	9
2.1.4.3 Tanı.....	9
2.1.4.3.1 Biyokimyasal Testler.....	9
2.1.4.3.2 İmmünolojik Belirteçler	10

2.1.4.3.3 Görüntüleme	11
2.1.4.3.4 Histoloji	12
2.1.4.3.5 Tanı Kriterleri	15
2.1.5 Ayrıcı Tanı	15
2.1.5.1 Overlap (örtüşme) Sendromu	17
2.1.6 Komplikasyonlar	18
2.1.6.1 Siroz	18
2.1.6.2. Hepatosellüler Karsinom (HSK)	18
2.1.6.3 Metabolik Kemik Hastalığı	19
2.1.6.4 Diğer Komplikasyonlar	19
2.1.7 Tedavi	20
2.1.7.1 Medikal Tedavi	20
2.1.7.1.1 Ursodeoksikolik Asit	20
2.1.7.1.2 Obetikolik Asit	23
2.1.7.1.3 Diğer Tedaviler	23
2.1.8 Semptomların tedavisi	24
2.1.9 Karaciğer Nakli	25
2.1.10 Prognoz	26
2.1.11 Takip ve izlem	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Çalışma Tasarımı ve Çalışmaya Katılan Hastalar	28
3.1.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri	29
3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	29
3.2 Etik Kurul Onayı	30
3.3 Veri Toplama Araçları ve Değerlendirilmesi	30

3.4 İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1 Çalışma Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri.....	32
4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	34
4.3 PBK Hastalarında PBK-40 Ölçeğinin Değerlendirilmesi.....	35
4. TARTIŞMA	40
5. SONUÇLAR	44
6. ÖZET	46
7. SUMMARY	47
8. KAYNAKLAR	48
9. ÖZGEÇMİŞ(CV).....	60
10. EKLER	61
Ek-1: PBK-40 anketi.....	61
Ek-2 SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU	66
Ek-3 Etik Kurul Onayı.....	67

KISALTMALAR

PBK	Primer Biliyer Kolanjit
AMA	Antimitokondriyal Antikor
HİYK	Hastalıkla İlişkili Yaşam Kalitesi
EASL	Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
AGA	Amerika Gastroenteroloji Birliği
GWAS	Geniş Çaplı Genom Bazlı Çalışmalar
HLA	Human Lökosit Antijen
MHC	Makrofaj Human Compatability
ALP	Alkalen Fosfataz
Ggt	Gamma Glutamil Transferaz
Ig M	İmmunglobulin M
Ig G	İmmünglobulin G
ANA	Anti-Nükleer Antikor
USG	Ultrasonografi
MRCP	Magnetik Resonans Kolanjiopankreatografi
ERCP	Endoskopik Retrograde Kolanjiopantreatografi
EUS	Endoskopik Ultrason
DILI	Drug Induced Liver Injury(İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı)
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit

OİH	Otoimmün Hepatit
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASMA	Anti Düz Kas Antikoru
UDCA	Ursodeoksikolik Asit
HSK	Hepatoselüler Kanser
ACG	Amerika Gastroenteroloji Koleji
FDA	Amerikan Gıda Ve İlaç Derneği
OCA	Obetikolik Asit
NÜS	Normalın Üst Seviyesi
FXR	Farsenoid X Reseptörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
INR	Uluslararası Düzeltme Oranı
ESH	Eristrosit Sedimentasyon Hızı

TABLÖLAR

Tablo 1. PBK bulguları ve ilişkili hastalıklar	7
Tablo 2. Scheuer ve Ludwig Evreleme sistemleri	13
Tablo 3. Nakanuma Evreleme sistemi	14
Tablo 4. Overlap sendrom tanı kriterleri	17
Tablo 5. UDCA tedavisinde yanıt değerlendirme kriterleri	22
Tablo 6. PBK-40 Alan Puanlarının Ciddiyetine Göre Sınıflandırılması	31
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	33
Tablo 8. Çalışma grubunda biyokimyasal değişkenlerin değerlendirilmesi	34
Tablo 9. Hastaların klinik ve otoimmün belirteçlerinin değerlendirilmesi	35
Tablo 10. Çalışma grubunda PBK-40 ölçeğinin değerlendirilmesi	36
Tablo 11. Çalışma grubunda PBK-40 ölçeği alanlarının şiddete göre sınıflandırılması	37
Tablo 12. Otoimmün antikor varlığına göre PBK-40 ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması	38
Tablo 13. Kaşıntı ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer biliyer kolanjit (PBK) otoimmün zeminde gelişen, ağırlıklı olarak orta yaşlı kadınları etkileyen, siroza kadar progrese olabilen kolestatik bir karaciğer hastalığıdır [1]. PBK'nin etiyolojisi belirsizliğini korusa da, kanıtlar immünogenetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin PBK gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. PBK genellikle kaşıntı, halsizlik gibi semptomlarla karşımıza çıkmaktadır ancak hastaların çoğu asemptomatik dönemde tanı almaktadır. PBK'li hastalarda kolestatik tipte enzim yüksekliği görülmektedir. Hastaların %90-95'inde anti-mitokondriyal antikor (AMA) pozitifliği görülmektedir [2].

PBK'li hastaların çoğu yorgunluk, kaşıntı, sarılık, uyku bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu, duygudurum bozuklukları ve depresyon dâhil olmak üzere hastalıkla ilişkili yaşam kalitelerini önemli ölçüde bozabilecek çeşitli semptomlardan yakınmaktadır [3]. PBK'de yaşam kalitesinin titiz bir şekilde değerlendirilmesi sonucunda hastalık evresinden bağımsız olarak, yorgunluğun bireylerin günlük faaliyetlerini ve yaşamlarını etkileyen en önemli semptom olduğu gösterilmiştir [4]. Bunun için hastalığın yaşam kalitesini ne kadar etkilediği konusunda araştırmalara ihtiyaç duyulmuş, bu hastalığa özgü geçerli ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçeklerden biri olan PBK-40, PBK hastalarına özgü bir hastalık ilişkili yaşam kalite skorudur. PBK-40 hastalığın seyri, tedavisi ve hastaların fiziksel, duygusal ve fonksiyonel durumu üzerindeki etkilerine

odaklanılarak geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar, PBK-40'ın yorgunluk, kaşıntı ve diğer semptomlar ile duygusal, sosyal ve bilişsel yaşam indekslerinin değerlendirilmesinde hem araştırma hem de klinikte yararlı olan güvenilir bir anket olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, merkezimizde takip edilen PBK hastalarında PBK-40 ölçeği kullanılarak hastalığın hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi (HYİK) üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Primer Biliyer Kolanjit

Primer biliyer kolanjit, küçük intrahepatik safra yollarının otoimmün hasarı ve kolestaz ile karakterize kronik seyirli bir karaciğer hastalığıdır. Safra yollarında oluşan sürekli inflamasyon (T-lenfosit aracılı inflamasyon) sonucunda safra yolu epitelinde destrüksiyon oluşur ve bunun sonucunda kolestaz bulgu ve semptomları gelişir.

Bu hastalık, 1851 yılında Addison ve Gull [5], 1876 yılında ise Hanot [6] tarafından “primer biliyer siroz” adıyla tanımlanmıştır. 1950 yılında ise Ahrens ve ark. [7] 1851 ile 1950 yılları arası 25 vakada yaptıkları bir çalışma ile hastalığın sarılık, kaşıntı, hiperlipidemi ve ksantomlar gibi özelliklerini tanımlamışlardır.

2014 yılında Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) tarafından, 2015 yılında hem Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) hem de Amerika Gastroenteroloji Birliği (AGA) yönetim kurullarınca hastalığın isminin “primer biliyer kolanjit” olarak değişikliği önerilmiştir [6].

2.1.1 Epidemiyoloji

PBK hastalığının prevalansı 19-402/milyon ve insidansı 0,2-2,4/100.000 olup nadir görülen bir hastalıktır [8]. Hastalık çoğunlukla 30-65 yaş arası kadınlarda (K/E =10/1) görülmekle beraber literatürde 15 ila 93 yaş arası tanı

alan vakalar bildirilmiştir [9, 10]. Hastalık gelişiminde genetik yatkınlık da rol oynamaktadır [11].

Hastalık en çok Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa (İngiltere, İsveç gibi) ülkelerinde görülmektedir [8, 10]. Afrika'da çok nadir olarak görülür. Son zamanlarda bu hastalığın daha iyi tanınması ve farkındalığın artması ile beraber PBK sıklığında da bir artış gözlenmiştir [12]. Türkiye'de yapılmış geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışma yoktur.

2.1.2 Etiyoloji

PBK etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Olası nedenler genetik, çevresel, enfeksiyöz ve immünolojik olabilir.

2.1.2.1 Genetik faktörler

PBK ailesel geçişi olan bir hastalıktır. Etkilenen kişilerin birinci derece akrabalarında hastalık sıklığı %1.3-6 olup ikinci ve üçüncü derece akrabalarında risk artar, tek yumurta ikizlerinde konkordans yüksektir. PBK'li hastalar ve akrabalarında diğer otoimmün hastalıklar da görülmektedir.

Yapılan geniş çaplı genom bazlı çalışmalar (GWAS) sonucunda human lökosit antijen (HLA) genlerinin PBK gelişiminde majör rol oynadığı düşünülmektedir [13]. PBK'de en çok gösterilmiş HLA alleli MHC class 2 HLA DRB1*08 ailesidir [14].

2009'da yapılmış bir çalışmada HLA sınıf II, *IL12A* ve *IL12RB2* lokuslarındaki yaygın genetik varyantlar ile PBK arasında

önemli ilişkiler saptanmıştır. Bu çalışma ile PBK'nin patofizyolojisinde IL-12'nin (sinyal yolağından bir immün-regülatör) önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir [15]. Başka bir çalışmada, PBK gelişiminde CTLA4'ün bir etkisi bulunduğu ve muhtemelen PBK hastaları arasında transplantasyona ilerlemenin yanı sıra AMA varlığından da sorumlu olabileceği düşünülmüştür [16]. Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve sistemik skleroz gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiş olan IRF5, TNPO3 lokuslarındaki değişikliklerin PBK hastalarında da bulunabileceğini düşündüren çalışmalar literatürde yer almaktadır [17].

PBK'de kadın cinsiyet dominansisine neden olan mekanizmalar belirsizdir. Ancak bir çalışmada X kromozomunun immüntolerans ile ilgili olduğu ve bu kromozoma spesifik olan genlerin haploid yetersizliğinin (X monozomisi) PBK'de kadın cinsiyet baskınlığına yol açtığı gösterilmiştir [18].

2.1.2.2 Çevresel faktörler

Bazı kimyasallar, sigara içilmesi, saç boyası, ksenobiyotikler ve hormon replasman tedavisi PBK için risk faktörü olarak gösterilmiştir [19-21]. Bir çalışmada aktif sigara içimi ile PBK gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [22].

2.1.2.3 Enfeksiyöz nedenler

Spesifik bir enfeksiyöz ajan gösterilmemişse de PBK'yi tetikleyen bir enfeksiyöz etiyolojiden şüphelenilmiştir. Bakteriler, virüsler, mantarlar ve

parazitlerin endojen proteinleri ile moleküler benzerlik olmasının PBK hastalarında otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmüştür. Mitokondride yer alan piruvat dehidrogenaz ile *E.coli*'nin çapraz reaksiyon göstermesinin PBK hastalığı gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür.

PBK'li hastalarda idrar yolu enfeksiyonunun sık olduğu gösterilmiştir [23, 24]. Başka bir çalışmada, tekrarlayan vajinit için yapılan *Lactobillus* aşısı sonrası PBK gelişen bir vaka bildirilmiş olup bunun da moleküler benzerliğe bağlı olduğu düşünülmüştür [25].

Yapılan çalışmalarda etken olabilecek diğer enfeksiyöz ajanlar arasında *Propionibacterium acnes*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Novosphingobium aromaticivorans* da gösterilmiştir [26-28].

2.1.3 Patofizyoloji

Primer biliyer kolanjitin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olup genetik yatkınlığı olan bir bireyde çevresel faktörlerin immüntoleransı bozması ile hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. PBK, T-lenfosit aracılı immün reaksiyon ile karakterize küçük intralobüler safra yollarında hücresel hasar ile kendini göstermektedir. Bu hasarın devam etmesi, safra yolları epitel hücrelerinin kaybına neden olur. Safra yollarında bu immün aracılı hasarın oluşmasının ardından kronik kolestaz, inflamasyon ve buna sekonder fibrozis oluşumu nedeni ile hastalık ilerlemektedir.

2.1.4 Klinik Özellikler

2.1.4.1 Genel Bulgu ve Semptomlar

Primer biliyer kolanjit tanılı hastaların %50-60'ında tanı konulduğunda herhangi bir belirgin semptom yoktur. Hastalar daha çok rutin testler veya başka nedenlerle yapılan incelemelerde tanı alabilmektedirler [29]. Yapılan bir çalışmada tanı anında asemptomatik olanlarda azalmış sağkalım sonuçları gösterilmiştir [30]. Semptomatik olanlarda en sık yorgunluk ve kaşıntı görülür (Tablo1). Yeni tanı alan hastaların yaklaşık yarısı yorgunluktan ve üçte biri kaşıntıdan yakınmaktadır [31]. Ek olarak, hastalarda ilişkili otoimmün hastalıklar veya siroz gibi PBK komplikasyonlarından kaynaklanan bulgu ve semptomlar olabilir.

Tablo 1. PBK bulguları ve ilişkili hastalıklar

PBK bulgu ve semptomları	İlişkili otoimmün bozukluklar
Yorgunluk	Tiroid disfonksiyonu
Kaşıntı	Sikka sendromu
Portal hipertansiyon	Sınırlı kütanöz sistemik skleroz veya skleroderma overlap sendromları
Metabolik kemik hastalığı	Raynaud fenomeni
Ksantomlar	Romatizmal eklem hastalığı
Yağda çözünen vitamin malabsorbsiyonu	Çölyak hastalığı
İdrar yolu enfeksiyonu	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Malignite	

2.1.4.1.1 Yorgunluk

Yorgunluk, PBK'li hastalar tarafından sıklıkla (% 50'nin üzerinde) bildirilen bir şikâyet olup şiddetli olduğunda (hastaların %20'sinde olduğu gibi) yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır [32]. Yapılan bir çalışmada yorgunluğun zaman içinde hemen hemen sabit kaldığı ve azalmış sağkalım ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [33]. Başka bir çalışmada, yorgunluğun kas dokusunda mitokondriyal disfonksiyon ile korelasyon gösterdiği görülmüştür [34].

2.1.4.1.2 Kaşıntı

Kaşıntı, PBK hastalarında hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini bozan karakteristik kolestatik semptomlardan biridir [35]. Kaşıntı, hastalık sürecinin herhangi bir aşamasında görülebilir ve karaciğer hastalığının ilerlemesi ile düzeldiği bildirilmiştir [36]. PBK'nin duktopenik varyantı olan hastalarda daha sık görülmektedir [37]. Kaşıntı geceleri, sıkı giysiler altında, kuru ciltlerde, sıcak ve nemli havalarda artmaktadır.

2.1.4.1.3 Diğer Bulgu ve Semptomlar

Çalışmamızda kullandığımız ankette de sorgulanan sağ üst kadranda rahatsızlığı, hafızada kayıplar ve konsantrasyonda güçlük gibi bulgular gözlemlenebilir. İlerlemiş PBK hastalarında malabsorbsiyon (özellikle yağda çözünen vitaminler) ve steatore gelişebilir.

Bir alışmada PBK’li hastaların yaklaşık dörtte birinin raynaud fenomenine sahip olduğu ve yaklaşık %8’inde sınırlı skleroderma bulunduğu gösterilmiştir [38]. Bu semptomlar araştırılmalı ve varsa romatoloji konsultasyonu istenmelidir.

2.1.4.2 Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları hastalığın evresine göre geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir. Semptomu olmayan hastalarda fizik muayene normal olabilir. Hepatosplenomegali hastalık ilerlemesi ile daha belirgin hale gelmektedir [39]. Ayrıca sarılık, ksantelazma, palmar ve plantar eritem gibi ileri evre karaciğer hastalığının ekstrahepatik bulguları da taranmalıdır. Cilt bulguları da sık grlmektedir. Yapılan bir çalışmada PBK’li hastaların %40’ının dermatolojik bir yakınma ile başvurdukları grlmştir [40].

2.1.4.3 Tanı

Kolestatik karaciğer enzimlerinde persistan yükseklik olan veya kaşıntı ya da yorgunluk gibi semptomu bulunan hastalarda PBK’den şüphelenilmelidir. Ancak diğer ekstrahepatik kolestaz nedenleri de dışlanmalıdır.

2.1.4.3.1 Biyokimyasal Testler

PBK’li hastalarda alkalen fosfataz (ALP) enzim yüksekliğinin olması tipiktir. Gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği, ALP’deki artışa paralel olarak görülebilir [41]. Hiperbilirubinemi ilerlemiş hastalık için tipiktir.

Beraberinde trombositopeni, hipoalbuminemi ve artmış protrombin zamanı görülürse siroz geliştiği düşünülebilir.

ALP ve total bilirubinde kronik yükselmeleri olan ve kaşıntı veya yorgunluk gibi PBK'ye özgü semptomları olan hastalarda PBK'den şüphelenilmelidir. PBK'nin diğer bir biyokimyasal özelliği immünglobulin M (IgM) düzeyinin yüksek olmasıdır [42].

PBK'li hastalarda, özellikle yüksek immünglobulin G (IgG) düzeyi olanlarda, ayrıca karaciğer parankim iltihabı ve nekrozunun derecesini yansıtan yüksek serum transaminaz aktivitesi izlenebilir.

Kolestaz lipidleri etkilemektedir. PBK'li hastalarda hiperlipideminin yanı sıra ksantom ve ksantalezma gelişimi olabilir. Hiperlipideminin artmış kardiyak risk ile ilişkili olduğu kesin olarak gösterilmemiştir [43, 44].

2.1.4.3.2 Immünolojik Belirteçler

PBK tanısının ayırt edici özelliği Piruvat Dehidrojenaz Kompleksinin E2-alt birimi(PDC-E2) olan Anti-mitokondriyal antikor'un pozitifliği'dir. PBK'li hastaların %90'dan fazlasında AMA pozitif olarak saptanmaktadır [2]. Immünohistokimyasal testlerde 1/40 ve üzeri titrede ölçülmesi hastalık için oldukça spesifiktir [45].

AMA pozitifliği, açıklanamayan anormal karaciğer enzimleri bulunan hastalarda PBK'nin güçlü bir göstergesi olmasına rağmen tek başına tanı koymada yeterli değildir. Yapılan bir çalışmada normal ALP değeri bulunan ve

AMA pozitifliği olan altı hastadan birinde 5 yıl içinde PBK geliştiği görülmüştür [46].

Anti-nükleer antikor (ANA), PBK'li hastaların %70'inde mevcuttur. Bunların %95'i PBK'ye spesifik olmakla beraber düşük duyarlılıkları vardır. İmmünfloresans boyama çalışmaları ile görülen nükleer noktalanma paterni (anti-sp100) ve perinükleer halkalar/membranöz paterni (Anti-gp210) AMA negatif PBK'li %5-10'luk hasta grubunun tanısında yararlıdır [2, 45, 47-49]. Anti-dsDNA, Anti-Sentromer ve Anti-SSa/Ro, PBK hastalığında pozitif görülebilen diğer otoantikorlarındandır.

İmmün belirteçler yanlış teşhisten kaçınmak için her zaman deneyimli bir klinisyen tarafından klinik bulgular ile yorumlanmalıdır. Örneğin bazı sistemik hastalıklarda (özellikle hematolojik bozukluklar ve granülomatoz hepatit) insidental olarak düşük AMA reaktivitesi vardır.

2.1.4.3.3 Görüntüleme

PBK hastalığı görüntüleme ile tespit edilebilen herhangi bir karaciğer anormalliğine neden olmamaktadır. Ancak, PBK'den şüphelenilen hastalarda kolestazın diğer ekstrahepatik nedenlerini ve karaciğer neoplazmını ekarte etmek için karın ultrasonografisi (USG) yapılmalıdır. Ekartasyon için USG yetersiz kalırsa Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP), Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) ya da Endoskopik Ultrasonografi (EUS) gibi kolestatik karaciğer bozukluklarında yararlı olan görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir.

Karaciğer görüntülemesi diğer kronik karaciğer hastalıklarda da olduğu gibi ilerlemiş PBK hastalığında fokal karaciğer lezyonları, portal hipertansiyon, splenomegali ve asit gibi belirtilerini tanımlamak için yararlıdır. PBK’li hastalarda hiler lenfadenopati varlığı sıktır.

2.1.4.3.4 Histoloji

PBK, interlobüler ve septal safra kanallarını çevreleyen ve harap eden, “florid kanal lezyonları” olarak adlandırılan kronik non-süpüratif inflamasyon ile karakterizedir. Bu florid kanal lezyonu genellikle hastalığın erken aşamalarında tanımlanabilir. İnfiltrate eden hücreler; çoğunlukla T lenfositlerden, az miktarda B lenfositlerden, makrofajlardan ve eozinofillerden oluşmaktadır. Epiteloid granülomlar da gözlenebilir. İleri evrelerde artmış safra kanalı hasarına bağlı duktopeni, artmış inflamasyon ve kolajen birikimine sebep olmaktadır.

PBK sonunda siroz ile sonuçlanan karaciğer fibrozuna neden olur. Hastalığın progresyonunu değerlendirmek için birkaç evreleme sistemi önerilmiştir. En yaygın olarak kullanılanlar Scheuer sistemi ve Ludwig sistemidir (Tablo 2) [50].

Son zamanlarda PBK için kronik kolanjit ve hepatit aktivitesinin değerlendirilmesine dayanan yeni bir evreleme sistemi (Nakanuma skoru sistemi) önerilmiştir [51-53]. Bu sisteme göre; fibrozis, safra kanalı kaybı ve orsein pozitif granüller açısından değerlendirme yapılarak her başlık için 0’dan 3’e kadar bir puan verilir. Puanların toplamına göre PBK hastalığı dört histolojik evreye ayrılmaktadır (Tablo 3).

Orsein pozitif granüllerin birikme miktarının siroz ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre bu yeni evreleme sisteminin 10 yıllık prognozu öngörmede diğer iki (Scheuer ve Ludwig) sisteme göre üstünlüğü saptanmıştır [53].

İmmünolojik belirteçlerin yüksek özgüllüğü göz önüne alındığında tanı için karaciğer biyopsisi gerekli değildir, ancak kesin tanı konulamayan, şüphede kalınan hastalarda (AMA negatif olması gibi) ve örtüşme sendromları düşünüldüğünde karaciğer biyopsisi yapılması endike olabilir.

Tablo 2. Scheuer ve Ludwig Evreleme sistemleri

Evre	Scheuer Evreleme Sistemi	Ludwig Evreleme Sistemi
1	Florid kanal lezyonları (veya nonsüpüratif kolanjit)	Portal hepatit
2	Duktal proliferasyon	Periportal hepatit
3	Skarlaşma (veya köprüleşme fibrozisi)	Köprüleşme nekrozisi veya septal fibrozis
4	Siroz	Siroz

Tablo 3. Nakanuma Evreleme sistemi [51]

Skor	Kriter
	A. Fibrozis
0	Fibrozis yok veya portal alana sınırlı
1	Portal ve periportal fibrozis veya inkomplet septal fibrozis
2	Değişik lobüler düzensizlikler ile beraber köprüleşme fibrozisi
3	Rejenerasyon nodülleri, yaygın fibrozis, karaciğer sirozu
	B. Safra kanal kaybı
0	Safra kanal kaybı yok
1	Portal alanların üçte birinden azında kanal kaybı
2	Portal alanların üçte bir ila üçte ikisinde kanal kaybı
3	Portal alanların üçte ikisinden fazlasında kanal kaybı
	C. Orsein pozitif granül birikimi
0	Granül birikimi yok
1	Portal alanların 1/3'ünden azında, 1. zonda birkaç hücrede birikim
2	Portal alanların 1/3'ü ila 2/3'ü arasında, 1. zonda çoklu birikim
3	Portal alanların 2/3'ünden fazlasında, 1. zon hücrelerin çoğunda birikim
	Toplam skoru; 0 ise Evre I (<i>minimal progresyon veya yok</i>), 1-3 arasında ise Evre II (<i>hafif progresyon</i>), 4-6 arasında ise Evre III (<i>orta derecede progresyon</i>) ve 7-9 arasında ise Evre IV (<i>ileri progresyon</i>) olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.4.3.5 Tanı Kriterleri

Hastada ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon bulguları ve karaciğeri etkileyen başka komorbidite yoksa ve aşağıdakilerden en az ikisi mevcut ise PBK tanısı konur [54].

- Normalin üst sınırının en az 1,5 katı olan ALP yüksekliği
- 1:40 veya daha yüksek bir titrede AMA pozitifliği veya AMA negatifse diğer PBK'ya özgü otoantikörlerin (sp100 veya gp210) pozitifliği
- PBK'nin histolojik kanıtı

PBK tanısı koymada biyopsi gerekli değildir. Ancak PBK'li hastaların %10 kadarının AMA negatif olabileceğini unutulmamalıdır ve bu hastalarda biyopsi çok önemlidir.

2.1.5 Ayrıcı Tanı

PBK tanısı koyarken sarkoidoz, ilaç ilişkili karaciğer hasarı (DILI: drug induced liver injury), primer sklerozan kolanjit (PSK), Otoimmün hepatit (OİH) ve diğer ekstra-hepatik kolestaz yapan nedenler ekarte edilmelidir [55, 56].

Doku granülomlarının saptanması kolestatik sarkoidozu düşündürebilir. Sarkoidozda AMA negatif olup daha çok klinik araştırma çalışmalarında kullanılan Kviem testi %75 pozitifdir. Karaciğer fonksiyon testleri ve biyopsinin morfolojik incelemesine büyük önem verilmektedir. Bu nedenle sarkoidozda minimal safra yolu hasarı ile giden düzenli granülomlar bulunur. Buna karşın,

PBK'nin hemen erken evrelerinde biliyer epitel değişiklikleri, hafif hepatosit nekrozu ve lenfoid hücre infiltrasyonu olabilmektedir.

İlacı bağlı hepatit, PBK'ye benzer bir klinik tabloya sahip olabilir. DILI'de daha akut başlangıç ve sarılığın hızlı gelişimi (yaklaşık 4-6 hafta) söz konusudur. Sülfametoksazol/trimetoprim, amoksisilin/klavulanat, antiepileptik ilaçlar ve antitüberküloz ilaçlar dahil birçok ilaç kolestatik veya kolestatik hepatite neden olabilir [57].

Karın USG, EUS, MRCP ve ERCP, PBK ve ekstrahepatik kolestatik eşlik ettiği hastalıkların ayırıcı tanısında belirleyici öneme sahiptir.

Ekzojen faktörlerin neden olduğu kolestatik hastalıkların etyolojisi; hasta ve hasta yakınlarından alınan dikkatli bir anamnez yanında hepatit B, hepatit C, hepatit D ve diğer virüslerin serolojik ölçümleriyle belirlenmektedir.

Hastanın yaşı, AMA ve en başta ANA olmak üzere diğer otoantikorların var olup olmaması ve ERCP, MRCP sonucu PBK ve PSK'nin ayırıcı tanısında önemlidir. PSK esas olarak genç veya orta yaşı erkekleri etkiler. PSK, AMA titrelerinin negatif ya da düşük değerde (<1:40) olması ile karakterize edilir.

OİH'li hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri belirgin şekilde artarken, ALP normal veya hafif yüksek olarak saptanır. Hastaların çoğunda anti düz kas antikoru (ASMA) pozitifdir, ancak PBK hastalarının %20'sinde de pozitif saptanabilir. Buna ters

olarak, AMA pozitifliği OİH'li hastaların azında saptanmaktadır [58]. OİH'li hastalarda IgM'den çok IgG artmıştır [59].

Biyopside lobüler inflamasyon ve asidofil cisimciklerin varlığı OİH'yi PBK'den ayırt etmek için en yararlı ipucudur. Ayrıca, OİH florid kanal lezyonlarına neden olmaz. Bu iki histopatolojik özelliğin dışında hastalıklar birbirini çok kolay taklit edebilir.

2.1.5.1 Overlap (örtüşme) Sendromu

PBK vakalarının %10'una otoimmün hepatit eşlik etmektedir. Bu durum overlap sendromu olarak isimlendirir. Tanı koymak için her iki hastalığın (PBK+OİH) klinik ve mikroskopik kriterleri karşılanmalıdır (Tablo 4) [60].

Tablo 4. Overlap sendrom tanı kriterleri

Tanı	Kriter
PBK	• Normalin üst sınırının en az 1,5 katı olan alkalen fosfataz (ALP) • AMA veya diğer antikorların pozitif olması • Florid kanal lezyonlarını gösteren karaciğer biyopsisi
OİH	• ALT'nin normalin üst değerinin 5 katından fazla olması • IgG'nin normalin üst değerinin 2 katından fazla olması • Karaciğer biyopsisinde orta/ciddi arayüz (interface) hepatit bulgularının olması <i>PBK-OİH (overlap sendromu) tanısı koymak için; her iki tanının da 3 kriterden en az 2'sinin karşılanması gerekir.</i>

2.1.6 Komplikasyonlar

2.1.6.1 Siroz

PBK tipik olarak kolestazdan siroza yavaş ilerler. Karaciğer ile ilgili morbidite ve mortaliteye ilerleme hastalar arasında farklılık gösterse de siroz ve ilgili komplikasyonlara yol açabilir. Son çalışmalar, hastaların giderek hastalığın erken evresinde daha fazla tanı aldığını; hastaların küçük bir kısmının (~%15) ise başvuru anında hastalığın ilerlemiş hali ile prezente olduğunu göstermektedir [61, 62]. Ayrıca, ursodeoksikolik asit (UDCA) ile tedavi, tedavi edilmeyen hastalara kıyasla daha yavaş histolojik ilerleme ile ilişkilidir [63, 64]. PBK hastalarının önemli bir kısmında siroz olduğundan veya gelişeceğinden, özofagus varisleri, asit ve hepatik ensefalopati dâhil olmak üzere hastalar sirozla ilişkili komplikasyonlar açısından risk altındadırlar. Diğer kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi, hepatik komplikasyonların gelişimi kötü prognoz ile ilişkilidir [65].

2.1.6.2. Hepatosellüler Karsinom (HSK)

PBK’de erkek olmak ve ileri histolojik evre olması HSK için bir risk faktörüdür [66]. Yapılan bir meta-analizde, sirozlu PBK hastalarının HSK için 18 kat artmış rölatif riske sahip olduğu ileri sürülmüştür [67]. PBK’li sirotik hastaların özofagus varisleri ve HSK açısından taranması ve yönetimi Amerika Gastroenteroloji Koleji (ACG) ve AASLD kılavuzlarına göre yapılmalıdır [68, 69].

2.1.6.3 Metabolik Kemik Hastalığı

PBK'li hastalarda artmış osteoporoz insidansı, osteopeni ve kırık riski vardır. Postmenopozal kadınlar özellikle risk altındadır [70, 71]. Kolestazın şiddetine bağlı kemik hastalığını olumsuz etkileyebileceğinden PBK'li hastalar başlangıçta ve başlangıçtaki osteoporozun ciddiyetine göre her 2 yılda bir kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü ile değerlendirilmelidir.

PBK'li hastalarda kalsiyum ve D vitamini kullanımına ilişkin kılavuzlar arasında farklı görüşler vardır. EASL'nin 2017 yılında yayınlanan kılavuzunda normal beslenmesi olan ve kalsiyum emilim bozukluğu özellikleri olmayan hastaların kalsiyum takviyesine ihtiyaç duymadığı ve D vitamininin serum seviyelerine göre takviye edilebileceği belirtilmektedir. Buna karşılık, son AASLD kılavuzunda, PBK'li tüm hastalara diyetle ve gerekirse takviye olarak günlük 1000-1500 mg kalsiyum ve 1000 IU D vitamini verilmesi gerektiği önerilmektedir.

2.1.6.4 Diğer Komplikasyonlar

Hiperlipidemi PBK hastalarında yaygındır. Hiperlipidemi PBK'nin erken ve ileri evrelerinde görülebilir. PBK skleroderma, mikst bağ dokusu hastalığı veya CREST sendromu ile ilişkili olduğundan bu tanıların mevcut olduğu hastalar yüksek karaciğer fonksiyon testleri ile başvurursa, PBK ekarte edilmelidir. PBK'li hastalarda azalan safra asidi salgısı, yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin emiliminin bozulmasına neden olabilir [72].

2.1.7 Tedavi

2.1.7.1 Medikal Tedavi

PBK tedavisinde řu an için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış iki tane ilaç mevcuttur: UDCA ve obetikolik asit (OCA). Hem Amerika hem de Avrupa kılavuzu, PBK'deki tedavi ile hastalığın ilerlemesini, siroz komplikasyonlarının önlenmesini ve hastalık ilişkili semptomların yönetilmesini hedeflemeyi önermektedir.

PBK tedavisinde azatioprin, klorambusil, prednizolon, siklosporin, kolşisin ve metotreksat gibi çeşitli terapötik ajanlar denenmiş ancak etkili olmadığı görülmüştür [73-76].

2.1.7.1.1 Ursodeoksikolik Asit

UDCA, başlangıçta FDA tarafından safra taşlarını çözmek için onay almıştır. Takiplerinde bu ilacı alan hastaların ALP değerlerinde düşüş olduğu gözlemlendiği için PBK hastalarında denenmiştir. Safra asitleri, deterjan özelliğinde olup hücre zarlarını çözerek hücre lizisine neden olmaktadır. Buna karşın UDCA hidrofilik özelliği ile hücre lizisine neden olmayan ve daha az toksik bir safra asittir.

PBK'yi tedavi etmek için UDCA kullanan ilk çalışma, GGT, ALP, AST ve bilirubin düzeylerinin %36 ile %78 oranında azaldığını göstermiştir [77]. UDCA ile tedavi edilen hastalarda ortalama karaciğer histoloji skorunda, inflamasyon sürecinde ve safra kanalı yaralanmasında da önemli bir iyileşme gözlenmiştir.

Başka bir çalışmada, UDCA kullanan hastalarda kontrol grubuna göre ölüm veya karaciğer nakli olasılığı önemli ölçüde daha düşük olarak saptanmıştır [78]. UDCA ile [özofagus varislerinin](#) gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir [79].

UDCA güvenli ve yan etkileri az olan bir ilaçtır. Sirozdan bağımsız, en çok görülen yan etki kaşıntı ve ishaldir. Bu verilere göre UDCA, PBK'li hastalar için günümüzde ilk tercih edilen tedavidir. Bu ilacın tek veya bölünmüş dozda 13-15 mg/kg/gün şeklinde kullanılması önerilmektedir [80]. Daha yüksek dozlarda UDCA'nın PBK'de etkili olmadığı görülmüştür. UDCA tedavisine genellikle ömür boyu devam edilir.

UDCA ile 1 yıllık tedavi sonrasında genellikle biyokimyasal parametreler kullanılarak yanıt değerlendiren metodlar geliştirilmiştir (tablo 5) [81]. Hastaların yaklaşık %30-40'ı UDCA'ya yanıt vermemektedir. UDCA ile tedavi yanıtı alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda tedavide OCA veya fibrat türevlerine geçilmektedir.

Tablo 5. UDCA tedavisinde yanıt değerlendirme kriterleri

Kriterler	Biyokimyasal uç noktalar	Değerlendirme zamanı
Barselona	ALP’de %40 oranında azalma veya normalleşme	1 yıl
Paris I	ALP $\geq$ normal üst seviyesinden (NÜS) 3 katı olması veya AST’nin NÜS $\geq$ 2 katı veya bilirubin $\geq$ 1 mg/dl olması	1 yıl
Paris II	ALP NÜS $\geq$ 1.5 katı olması, veya AST NÜS $\geq$ 1.5 katı veya bilirubin >1 mg/dl olması	1 yıl
Rotterdam	Bilirubin ve albüminin normalleşmesi	1 yıl
Toronto	ALP >1.67 * NÜS	2 yıl
Pekin	Barcelona, Paris I veya Toronto kriterleri	6 ay

2.1.7.1.2 Obetikolik Asit

Farnesoid X reseptörü (FXR) bir transkripsiyon faktörü olup karaciğerde kolesterolden safra asitlerini sentezleyen enzimleri kodlayan genleri (CYP7A1 ve CYP8B1) down regülasyonu ile indükler. FXR, safra oluşumunda ve enterohepatik dolaşımda kritik bir düzenleyici olmanın yanı sıra safra asidi homeostazında ve hepatik rejenerasyonda çok önemli bir rol oynar [69]. OCA, FXR için oldukça seçici yarı sentetik bir hidrofobik safra asidi analogudur.

OCA kullanımı ile safra asit tuzların sentezi, alımı ve absorpsiyonunda, inflamatuvar sitokinlerde ve hepatik fibrojenizde azalma olur. Yapılan bir çift kör plasebo kontrollü faz 3 çalışmada UDCA'ya yetersiz yanıt veren veya toleransı olmayan hastalarda OCA tedavisi ile biyokimyasal etkinliğin kanıtı gösterilmiştir [82]. OCA, 2016'da hem FDA hem Avrupa komisyonu tarafından onay almıştır.

PBK'li hastalarda OCA ile tedaviye günde 5 mg olarak başlanması önerilmektedir. Altı ay içinde intolerans gelişmezse 10 mg/gün dozunda devam edilir. UDCA ile kombine veya monoterapi şeklinde kullanılması önerilmektedir [68].

2.1.7.1.3 Diğer Tedaviler

Fibratlar, hiperlipidemi tedavisi için onay almış nükleer peroksiome proliferatör activated receptor (PPAR) agonistleridir. Bezofibrat (pan-PPAR agonisti) ve fenofibratın (PPAR α agonist), PBK hastalarında kolestaz parametrelerinin seyri üzerinde olumlu etkileri belgelenmiştir [63]. Budenosid

hepatoprotektif etkileri nedeniyle PBK tedavisi için denenmiştir [83]. Fibratlar ve budesonid, UDCA ile kombinasyon tedavisi için çekici alternatifler olarak görülmekte ancak henüz önerilmemektedir.

2.1.8 Semptomların tedavisi

Yorgunluk, PBK hastalarında en çok görülen semptomdur. Hastalarda anemi, depresyon, uyku bozuklukları ve hipotiroidizm gibi potansiyel yorgunluk nedenlerini dışlamak ve yönetmek önemlidir. Hastalar fiziksel aktiviteyi sürdürmeye teşvik edilmelidir. Modafinil PBK’de şiddetli yorgunluğu olan bazı hastalar için tedavi seçeneği olarak düşünülebilir [84].

Kaşıntı, sık görülen diğer bir semptomdur. PBK hastalarının ruh halini, uyku kalitesini ve sosyal işlevselliğini iyileştirmek için kaşıntının tedavisi önemlidir. Cilt nemlendiriciler, sıkı kıyafetlerden kaçınmak ve ılık suyla duş almak gibi non-farmakolojik müdahaleler önerilmektedir.

Kolestiramin, yan etki yönünden daha güvenilir olması nedeni ile kaşıntı için birinci basamak tedavi olarak daha çok önerilmektedir. Kolesevelam ve kolestipol gibi diğer safra reçineleri de kullanılabilir. Anyonik bağlayıcı reçineler özellikleri nedeni ile diğer ilaçlarla etkileşimi önlemek adına dikkatli kullanılmalıdır.

Rifampisin, genellikle günde 150 mg–300 mg’lık bir dozda kaşıntı için ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ancak karaciğere toksisite riski mevcut olup başlanmadan önce bu riski hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

Kullanımında herhangi bir toksisite saptanırsa ilaç derhal kesilmelidir. Naltrekson ve sertralin gibi diğer ilaçlar de kaşıntıyı gidermek için kullanılabilir.

2.1.9 Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli, ileri karaciğer hasarı için mevcut tek tedavi seçeneğidir. Yıllar içinde çoğunlukla etkili tedaviler sayesinde karaciğer nakli gereken PBK'li hasta sayısı yaklaşık %20 oranında azalmıştır.

PBK hastalarında karaciğer nakli endikasyonları sirozun diğer etyojilerinden farklı değildir. Ancak karaciğer nakli, PBK'li hastalarda diğer karaciğer hastalıklarına göre daha iyi bir prognoz ile sonuçlanır.

Karaciğer nakli sonrası hastaların %20'sinde PBK tekrarlayabilir [85]. Bu hastalarda UDCA'nın güvenli ve etkili olması nedeni ile kullanımı önerilmektedir. İlerlemiş PBK için karaciğer nakli, %85-%90'lık bir 1 yıllık sağ kalım oranı ile ilişkilidir.

Karaciğer nakli aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir:

- Varis kanaması, hepatorenal sendrom gibi siroza bağlı komplikasyonu olanlar
- MELD-Na skorunun >15 olması
- Total bilirubin düzeyi >5 mg/dl olması
- Tedaviye dirençli şiddetli kaşıntı olması

2.1.10 Prognoz

PBK'li hastalarda semptomlar geliştikten sonra karaciğer nakilsiz sağkalım ortalama 7-10 yıldır. UDCA kullanımı PBK'li hastalarda histolojik ilerlemeyi, özofagus varislerinin gelişimini ve karaciğer nakli ihtiyacını azaltır [86-88]. UDCA'ya biyokimyasal yanıt, prognozun önemli bir belirleyicisidir. Erkek cinsiyet ve tanıda genç yaş UDCA'ya yanıt ihtimalini azaltan belirteçler olarak görölmektedir [89].

UDCA ile 1 yıllık tedavi sonrasında Paris II (tablo 5'te) kriterlerini karşılayan hastalar uzun vadede siroz için düşük riske ve normal popülasyona benzer yaşam beklentisine sahiptirler. İlerlemiş hastalık açısından ileri yaş, yüksek serum bilirubini, ödem, düşük serum albümini ve uzamış protrombin süresinin yanı sıra varis kanamasını içeren Mayo risk skorunun yüksek olması kötü prognoz göstergesidir.

UDCA tedavisi kullanımı ile ilgili son yıllarda laboratuvar ve klinik veriler üzerinden tahmine dayalı prognostik modellerin kullanımı önerilmektedir.

Bunlar: GLOBE ve UK-PBK skortlama sistemidir. Bu iki skortlama sistemi çok merkezli ve yüksek hasta sayısı içeren çalışmalara dayanmaktadır [61, 90].

1. GLOBE skortlaması ile; tedavinin başlangıcındaki yaş, 1 yıllık UDCA tedavisinden sonra trombosit sayısı, total bilirubin, alkalen fosfataz ve albümin değerleri olmak üzere beş tane değişken değerlendirilmektedir. Bu skor nakilsiz sağkalım süresini tahmin etmede kullanılmaktadır.

2. UK-PBK skorlaması; bazal albümin ve trombosit sayısına ek olarak 12 aylık UDCA tedavisinden sonra alkalen fosfataz, aminotransferaz ve total bilirubin değerleri kullanılarak yapılır. Bu model ise hastaların ölüm ve nakil riskini öngörmektedir.

Hastaların anti gp210 ve antisentromer antikorlarının olması, sigara içimi ve yorgunluk başta olmak üzere tanı anında semptomatik olması kötü prognoz ile ilişkilidir.

2.1.11 Takip ve izlem

PBK kronik bir hastalık olup PBK'ye eşlik eden hastalıklar, hastalık progresyonu ve siroza bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından takip edilmektedir. Bu yüzden son kılavuzlara göre hastalara aşağıdakilerin yapılması önerilir [68, 69].

- Her 3-6 ayda bir karaciğer enzimlerinin kontrol edilmesi
- Sirotik olanlarda HSK riskine karşı 6 ayda bir karaciğer USG ve alfa fetoprotein (AFP) takibi
- Tespit edilmiş özofagus varisi var ise 1-3 yılda bir endoskopi kontrolü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı ve Çalışmaya Katılan Hastalar

Bu çalışma; tek merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışma olup Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji polikliniğinde Aralık 2020-Ekim2021 tarihleri arasında düzenlenmiştir. Gastroenteroloji polikliniğinde primer biliyer kolanjit nedeniyle takipli olan 45 hasta ardışık olarak çalışmaya katılmaya davet edilmiştir. Hastalardan 3'ü çalışmaya dahil olmayı kabul etmediğinden, 5'i de çalışmanın dışlama kriterlerinden biri veya daha fazlasına sahip olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Katılım konusunda tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Primer biliyer kolanjit tanısı; kolestatik karaciğer enzimlerinde kronik yükselme, serumda saptanabilir AMA ve PBK uyumlu veya tanısız karaciğer histolojisi kriterlerden iki veya daha fazlasını içermesi ile konuldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan semptomların ve HİYK'in değerlendirilmesi için Türkçe'ye uyarlanmış PBK 40 anketini doldurmaları istendi. Hastaların ayrıntılı klinik özellikleri ve biyokimyasal, görüntüleme bulguları hastane veritabanından erişilerek kayıt altına alındı. Bu veriler tanı tarihini (yıl olarak), karaciğer biyopsisi yapıldıysa tanı anındaki karaciğer histolojik evresini, karaciğer biyokimyasını ve klinik olayların varlığını (yani sarılık, asit, ödem,

hepatik ensefalopati, özofagus veya mide varisleri ve hepatosellüler karsinom) içermekteydi.

3.1.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

- PBK tanılı olmak
- 18-75 yaş aralığında olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak

3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

PBK tanısı olan hastalardan çalışma süresi boyunca herhangi bir nedenle hastaneye yatanlar veya çalışmadan ayrılmak istediğini beyan edenler, PBK nedeniyle karaciğer nakli öyküsü olanlar, otoimmün hepatit dâhil olmak üzere karaciğer hastalıklarının diğer etiolojileri olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak; dekompanse siroz bulguları olan, şiddetli ağrılı romatoid artrit, şiddetli kaşıntılı atopik dermatit, diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ile malign hastalıklar gibi şiddetli semptomları olduğu için HİYK'yi büyük ölçüde etkileyebilecek komorbiditeleri olan ve örtüşme sendromu tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Etik Kurul Onayı

Mevcut çalışma, Dünya Tabipler Birliği tarafından Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik standartlarına uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma protokolü 07.12.2020 tarihinde Gazi Üniversitesi Etik Kurulu (**Karar no.su: 819**) tarafından onaylanmıştır.

3.3 Veri Toplama Araçları ve Değerlendirilmesi

Sosyo-demografik verileri kayıt altına almak için kendi hazırladığımız sosyo-demografik veri formu kullanıldı (EK-1)

PBK'li hastalarda hastalık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için Türkçe'ye uyarlanmış PBK-40 anketi kullandık (EK-2). PBK-40, 6 alandan oluşan (diğer semptomlar, kaşıntı, yorgunluk, bilişsel, sosyal ve duygusal) hasta kaynaklı, hastalığa özgü semptom ve HİYK ölçümüdür [91].

Yukarıda belirtilen her alan sırasıyla 7, 3, 11, 6, 10 ve 3 maddeyi içermektedir. Her bir maddedeki puanlar 1 ile 5 puan arasında değiştiğinden, her bir alandaki puan aralığı sırasıyla 7 ile 35, 3 ile 15, 11 ile 55, 6 ile 30, 10 ile 50 ve 3 ile 15'tir.

Mevcut çalışmada, her alanın ciddiyetini aşağıdaki gibi dört kategoride tanımladık; Puan 0 ise “yok”, puan 0 ile tam puanın üçte biri arasındaysa “hafif”, tam puanın üçte biri ile üçte ikisi arasındaki puanlar için “orta” ve tam puanın üçte ikisi ile tam puan arasındaki puanlar için “ağır”.

Tablo 6. PBK-40 Alan Puanlarının Ciddiyetine Göre Sınıflandırılması

	YOK	HAFİF	ORTA	AĞIR
Diğer Semptomlar (7-35)	0	0-11	11-24	24-36
Kaşıntı (3-15)	0	0-5	5-10	10-15
Yorgunluk (11-55)	0	0-18	18-36	36-55
Bilişsel (6-30)	0	0-10	10-20	20-30
Sosyal (10-50)	0	0-16	16-32	32-50
Duygusal (3-15)	0	0-5	5-10	10-15

3.4 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS® İstatistik versiyon 22 (IBM) kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler, normal dağılmışsa ortalama (standart sapma), aksi takdirde ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur, kategorik değişken sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki istatistiksel analiz için ki-kare testi kullanılmıştır. Devamlı değişkenler için gruplar arasında yapılan karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P değeri 0.05'ten küçük istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya 37 primer biliyer kolanjit tanısı olan hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 35'i (%94.6) kadın ve 2'si (%5.4) erkek idi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 54.24 ± 8.64 (35-69) yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) 28.09 ± 4.58 (21.7-39.5) kg/m^2 olup ortalama olarak hasta grubunun fazla kilolu olduğu saptanmıştır. Ortalama hastalık süresi 5.95 ± 3.50 (1-16) yıl olup, en kısa hastalık süresi 1 yıl, en uzun hastalık süresi 16 yıl olarak tespit edildi. Eğitim düzeyi açısından incelendiğinde grubun çoğunluğu ilkokul mezunuydu (n=17, %45.7). Medeni durum açısından bakıldığında çoğunluk evlilerden oluşmaktaydı (n=30, %81.1). Hastaların çoğunluğu ev hanımı iken (n=26, %70.3) sigara içme oranı düşüktü (n=22, %59.5). Hastaların 17'sinde (%45.9) ek otoimmün hastalıklardan biri veya daha fazlası vardı (hipotiroidi, sjögren sendromu, mikst bağ doku hastalığı, polimiyozit gibi), 19'unun (%51.7) ek otoimmün bir hastalığı yoktu ve birinin de (%2.5) hastalık öyküsüne ulaşılamadı. Çalışma grubuna ait demografik özellikler tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Değişken	n (%)
Yaş, ortalama $\pm$ ss (min–max)	54.24 $\pm$ 8.64 (35-69)
Cinsiyet	
Kadın	35 (94.6)
Erkek	2 (5.4)
VKİ, kg/m ²	28.09 $\pm$ 4.58 (21.7-39.5)
Hastalık süresi (yıl), ortalama $\pm$ ss (min–max)	5.95 $\pm$ 3.50 (1-16)
Eğitim düzeyi	
İlkokul	17 (45.9)
Lise	15 (40.5)
Üniversite	5 (13.5)
Medeni durum	
Evli	30 (81.1)
Bekâr	2 (5.4)
Dul	5 (13.5)
Meslek	
Ev hanımı	26 (70.3)
Çalışıyor	11 (29.7)
Sigara	
İçiyor	11 (29.7)
İçmiyor	22 (59.5)
Bırakmış	4 (10.8)
Ek otoimmün hastalık	
Var	17 (45.9)
Yok	19(51.7)

4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Yapılan değerlendirmede ortalama AST, ALT, total protein, albümin, total bilirubin, Uluslararası düzeltme oranı (INR), kreatinin, total IgG, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri normal sınırlardaydı. ALP değeri ortalaması 145.05 ± 92.30 U/L olup normal limitlerin üzerindeydi. Hastalara ait biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi tablo 8’de gösterilmiştir.

Otoantikor pozitifliği açısından yapılan incelemede 20 hasta AMA pozitif (%54.1), 6 hasta anti-sp100 pozitif (%16.20), 6 hasta anti-gp210 pozitif (%16.20), 19 hasta ANA pozitif (%51.4) olarak tespit edildi. 20 hastanın karaciğer biyopsi bulguları PBK ile uyumlu geldi. Hastaların 3’ünde (%8.1) yapılan değerlendirmede kompanze siroz olduğu tespit edildi. Hastaların klinik ve otoimmün belirteçleri tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 8. Çalışma grubunda biyokimyasal değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişken	ort $\pm$ ss (min-max)
ALP	145.05 $\pm$ 92.30 (63-555)
GGT	59.03 $\pm$ 49.95 (16-226)
AST	32.54 $\pm$ 27.98 (15-174)
ALT	27.00 $\pm$ 18.26 (8-92)
Total bilirubin	0.66 $\pm$ 0.25 (0.27-1.55)
Total protein	7.53 $\pm$ 0.48 (6.7-8.5)
Albümin	4.21 $\pm$ 0.31 (3.5-4.8)
Kreatinin	0.67 $\pm$ 0.16 (0.33-1.05)
INR	0.97 $\pm$ 0.10 (0.61-1.20)
ESH	31.11 $\pm$ 14.57 (10-79)
Total Ig G	1400.59 $\pm$ 236.50 (962-1900)

Tablo 9. Hastaların klinik ve otoimmün belirteçlerinin değerlendirilmesi

Değişken	n(%)
AMA pozitif	20 (54.1)
Anti sp100 pozitif	6 (16.20)
Anti gp210 pozitif	6 (16.20)
ANA pozitif	19 (51.4)
Kompanze sirotik	3 (8.1)
Karaciğer biyopsi uyumlu	20 (54.1)
Karaciğer boyutu	
Normal	31 (83.8)
>16cm	6 (16.2)

4.3 PBK Hastalarında PBK-40 Ölçeğinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunun tamamı PBK-40 ölçeğinin 6 alan ortalaması açısından yok, hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilmiştir ve elde edilen sonuçlar tablo 10'da özetlenmiştir. Bu verilere bakıldığında kaşıntı skor ortalaması açısından hafif, yorgunluk açısından orta, kognitif açıdan orta, sosyal açıdan orta, emosyonel açıdan orta ve diğer semptomlar açısından orta seviyelerde tespit edilmiştir.

Tablo 10. Çalışma grubunda PBK-40 ölçeğinin değerlendirilmesi

Değişken	ort±ss (min-max)
Kaşıntı	3.93±2.80 (0-11)
Yorgunluk	24.35±9.47 (7-44)
Kognitif	13.59±6.31 (6-27)
Emosyonel	8.22±3.44 (3-15)
Sosyal	16.86±5.85 (9-37)
Diğer semptomlar	13.24±4.60 (6-25)

PBK-40 ölçeği şiddet sınıflamasına göre yapılan değerlendirme tablo 11’de özetlenmiştir. En yüksek ve en düşük ortalama alan skoru sırası ile yorgunluk (24.35±9.47) ve kaşıntı (3.93±2.80) alanlarında görüldü. Kaşıntısı olanların çoğunluğu hafif düzeyde (n=19, %40.4), yorgunluğu olanların çoğunluğu orta düzeyde (n=20, %42.6), kognitif açıdan ise çoğunluk orta seviyede (n=17, %36.2), sosyal açıdan çoğunluk hafif düzeyde (n=20, %42,6), emosyonel olarak çoğunluk orta seviyede (n=19, %40.4), diğer semptomlar açısından vakaların çoğunluğu orta düzeyde (n=21, %44.7) olduğu tespit edildi.

Tablo 11. Çalışma grubunda PBK-40 ölçeği alanlarının şiddete göre sınıflandırılması

Değişken	Yok n (%)	Hafif n (%)	Orta n (%)	Ağır n (%)
Kaşıntı	6 (12.8)	19 (40.4)	10 (21.3)	2 (4.3)
Yorgunluk	0 (0)	12 (25.5)	20 (42.6)	5 (10.6)
Kognitif	0 (0)	13 (27.7)	17 (36.2)	7 (14.9)
Sosyal	0 (0)	20 (42.6)	16 (34)	1 (2.1)
Emosyonel	0 (0)	6 (12.8)	19 (40.4)	12 (25.5)
Diğer semtomlar	0 (0)	15 (31.9)	21 (44.7)	1 (2.1)

Antikor varlığına göre PBK-40 ölçeğinin bileşenlerinin karşılaştırılması tablo 12’de özetlenmiştir. Anti-gp210 tespit edilen ve edilmeyenler arasında PBK-40 bileşenleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). AMA pozitif ve negatif gruplar arasında yapılan karşılaştırmada AMA pozitif grupta kaşıntı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.007$). Ancak diğer PBK-40 alanları açısından AMA negatif ve pozitif gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 12. Otoimmün antikor varlığına göre PBK-40 ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması

	Anti gp210 +	Anti gp210 -	P	AMA -	AMA +	P
Kaşıntı	5 (0-11)	3.5 (0-11)	0.809	5 (3-11)	3 (0-11)	0.007
Yorgunluk	26 (11-43)	16.5 (6-26)	0.785	27 (7-44)	25.5 (7-36)	0.508
Kognitif	16 (6-27)	16.5 (6-26)	0.845	18 (6-27)	10.5 (6-24)	0.019
Sosyal	15 (11-37)	19 (9-24)	0.815	14 (11-37)	15.5 (9-30)	0.679
Emosyonel	9 (3-15)	7 (3-15)	0.410	8 (5-15)	8 (3-15)	0.803
Diğer semptomla	12 (9-22)	10 (10-20)	0.969	12 (9-22)	11,5 (6-20)	0.360

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AMA, antimitokondrial antikor, Anti-gp210,

Kaşıntı ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği korelasyon analizi tablo 13'te özetlenmiştir. Yapılan incelemeye göre kaşıntı ile bakılan biyokimyasal parametrelerin hiçbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 13. Kaşıntı ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişken	r	p
Kaşıntı		
ALP	0.084	0.620
GGT	-0.060	0.806
AST	-0.042	0.806
ALT	-0.122	0.471
Total bilirubin	-0.136	0.423
Albumin	-0.239	0.155
Kreatinin	-0.295	0.076
INR	0.063	0.713
ESH	-0.017	0.922
Total Ig G	0.075	0.658

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır, p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, INR:Uluslararası Düzeltme Oranı, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı.

4. TARTIŞMA

PBK, küçük intrahepatik safra kanallarının ilerleyici inflamasyonu ve sonunda yıkımı ile karakterize kronik, otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. Kaşıntı, kognitif bozukluk ve yorgunluk gibi PBK semptomları hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu hastalarda hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi, hastalığa özgü olabilen veya olmayan anketler kullanılarak değerlendirilebilir. Bu anketlerden bir tanesi de PBK-40'tir.

PBK-40 hastalığın seyrine, tedavisine ve hastalardaki fiziksel, duygusal ve fonksiyonel duruma odaklanılarak geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar, PBK-40'ın yorgunluk, kaşıntı ve diğer semptomlar ile duygusal, sosyal ve bilişsel yaşam indekslerinin değerlendirilmesinde hem araştırma hem de klinikte yararlı olan güvenilir bir anket olduğunu göstermiştir [91]. Biz bu çalışmayla; PBK hastalarında PBK-40 ölçeğini kullanarak hastaların yaşam kalitesi ile klinik bulgular, laboratuvar değerleri ve demografik özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Yaptığımız literatür taramalarına göre Türkiye'de PBK hastalarında hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

PBK hastalığının cinsiyet olarak kadınlarda baskın olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların da yapılan çalışmalardaki bulgularla paralel olarak %95'i kadındı. Hastalar yaşlarına göre oranlandığında yaş ortalamaları 54.2 ± 8.6 olarak saptandı. Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada PBK tanısı

konulan hastaların yaş ortalaması 51 ± 10 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ulaştığımız bulgularımız, hem cinsiyet hem de yaş açısından, PBK ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarla benzer özellikler göstermiştir [20].

Bu çalışmada hastalar eğitim düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, ilkokul mezunu olanların oranı %45.9, lise mezunu olanların oranı % 40.5, üniversite mezunu olanların oranı ise %13.5 olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla hastaların tamamının eğitim seviyeleri açısından çalışmamızda uyguladığımız anketlere katılmalarına engel teşkil edecek durumlarının olmadığı anlaşıldı.

PBK'nin doğasında otoimmün hasar bulunur. Ayrıca, PBK diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterebilmektedir. Literatüre göre çalışmalarda PBK'ye eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı, değişken sıklıkta görülmekle beraber, çalışmamızda saptadığımız bulgulardakine benzerdi [46, 92]. Çalışmamızda hastalarının yaklaşık %46'sında PBK'ye eşlik eden otoimmün hastalık bulunduğunu saptadık.

PBK'de ALP yüksekliğinin görülmesi tipiktir. Çalışmamızda ALP ortalaması 145.05 U/L olarak saptanıp normal limitlerin üstündeydi.

Çalışmamıza katılan 2 erkek hastada da PBK-40'ın tüm alanlarında (kaşıntı, yorgunluk, sosyal, kognitif, emosyonel ve diğer semptomlar), kadın hastalardakine benzer şekilde etkilenim olduğunu gördük. Ancak, kadın-erkek dağılımındaki farkın geniş olmasından dolayı cinsiyet ile ilgili alanlar arasında korelasyon analizleri yapılamamıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyetin, hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini etkilemediği gösterilmiştir [91, 93, 94].

Yorgunluğun, PBK hastalarında yaşam kalitesinin bozulmasında önemli bir neden olduğu gösterilmiştir [32]. Hasta grubumuzdaki tüm semptom alanları, hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiye sahipti. Semptom alanları içerisinde yorgunluk, diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi, çalışmamızda da hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine en yüksek etkiye sahipti [95].

Kaşıntı PBK'li hastalarda yaşam kalitesini etkileyen diğer önemli semptomlardan birisi olmasına rağmen çalışmamızda diğer alanlardan daha az etki ettiği görüldü. Bu durumun PBK-40 anketinin zayıflığından ziyade daha çok kaşıntıya yönelik tedavilerin bulunabilirliği ve etkinliği nedeniyle olduğu düşünülmektedir [91]. Çalışmaya alınan hastalarda kaşıntı şikâyetinin daha az olmasının nedeninin dekompanze sirotik hastaların dışlanması ve hastalarımızın çoğunun düzenli olarak ursodeoksikolik asit tedavisi kullanmaları olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada PBK-40'ın kaşıntı alanı ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi yaptık. Ancak, istatistiksel anlamlı olarak herhangi bir korelasyon saptanmadı. Yapılan bir çalışmada ALP ve GGT seviyeleri ile PBK-40'ın duygusal alanı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır [95]. Başka bir çalışmada sirotik hastalarda non-sirotiklere göre kaşıntının daha çok görüldüğü gösterilmiştir [94].

Yapılan bir çalışmada anti-gp210 seropozitifliğinin daha kötü kaşıntı, bilişsel, sosyal ve duygusal durum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada PBK-40'ın alanlarında AMA pozitif ile negatif hastalar arasında farklılık saptanmamıştır [94]. Çalışmamızda ise anti-gp210 tespit edilen ile

edilmeyen gruplar arasında PBK-40'in tüm alanlarında istatistiksel anlamlı olan bir farklılık saptamadık. AMA pozitif ile negatif gruplar arasında PBK-40'in tüm alanları içerisinde sadece kaşıntı açısından AMA pozitiflerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan daha yüksek sonuç saptadık. Diğer alanlarda herhangi bir anlamlı farklılık saptamadık.

PBK ile önemli bir semptom yükü ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bozukluğu saptadık. PBK-40'in her alanında en az kaşıntı (%21.3) ve en çok diğer semptomlar (%44.7) olmak üzere hastalarımızın çoğunun “orta” şiddette etkilendiği görüldü. Buna göre, hastaların yarısı veya en az dörtte birinin şiddetine bakılmaksızın günlük yaşamlarında hastalığın belirgin bir yükü ile yaşadıklarını söyleyebiliriz.

Çalışmamızın tek merkezli olması ve çalışmaya katılan hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çalışmaya başlarken 50 hastanın çalışmaya dâhil edilmesi planlanmıştı ancak 2019 yılında başlayan ve halen devam eden COVID-19 pandemisi nedeni ile hedeflenen sayıya ulaşamamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre sağlık; sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, beden, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir, şeklinde tanımlanmıştır. Bunlardan herhangi biri bozulursa kişi sağlıklı kabul edilemez. Bu yüzden gelecekte, PBK'li hastalarda hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini artıracak ve hastalığın olumsuz etkilerini en aza indirecek modalitelerin geliştirilmesi için her topluma özgü ileri araştırmalara ihtiyaç olacaktır.

5. SONUÇLAR

PBK hastalarında hastalıkla ilişkili yaşam kalitesinin etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada ortaya çıkan verilere göre;

-Çalışmadaki 37 hastanın 35'i (%94.6) kadın, 2'si (%5.4) erkektir.

-Hastaların ortalama $\pm$ ss yaşı 54.2 ± 8.6 idi. Ortalama $\pm$ ss vücut kitle indeksi 28.9 ± 4.58 idi.

-Eğitim düzeyi açısından incelendiğinde hastaların 17'si (%45.9) ilkokul, 15'i (%40.5) lise ve 5'i (%13.5) üniversite mezunuydu.

-Ek otoimmün hastalık varlığı açısından incelendiğinde vakaların 17'sinde (%45.9) ek otoimmün hastalık varken, 19'unda (%51.7) yoktu.

-Otoimmünite belirteçleri açısından incelendiğinde hastaların 20'sinde (%54.1) AMA pozitif, 19'unda (%51.4) ANA pozitif. Ayrıca, anti-sp100 ve anti-gp210 antikorlar açısından incelendiğinde eşit sayıda, yani 6'sar (%16.20) hastada pozitif olduğu saptandı.

-PBK hastalarında cinsiyetin hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığı saptandı.

-Ortalama alan skoru $\pm$ ss 24.25 ± 9.47 ile yorgunluk, hastaların yaşam kalitesi üzerinde en önemli etkiye sahipti.

- Ortalama alan skoru $\pm$ ss 3.93 ± 2.80 ile kaşıntının alanlar arasında en az temsil edildiği görüldü.

-Kaşıntı ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

-AMA pozitif ile AMA negatif hasta grupları karşılaştırıldığında AMA pozitif grupta kaşıntı etki alanında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.007$) .

-PBK-40 ölçeği ile şiddet açısından incelemesinde kaşıntısı olanların çoğunluğu hafif düzeyde ($n=19$, %40.4), yorgunluğu olanların çoğunluğu orta düzeyde ($n=20$, %42.6), kognitif açıdan ise çoğunluk orta seviyede ($n=17$, %36.2), sosyal açıdan çoğunluk hafif düzeyde ($n=20$, %42,6), emosyonel olarak çoğunluk orta seviyede ($n=19$, %40.4), diğer semptomlar açısından vakaların çoğunluğu orta düzeyde ($n=21$, %44.7) olduğu tespit edildi.

- PBK-40 ölçeği ile PBK hastalarında önemli semptom yükü ve bozulmuş hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi olduğu görüldü.

Sonuç olarak bu çalışma ile PBK tanılı hastalarda en yaygın semptomun yorgunluk olduğu ve hastalıkla ilişkili yaşam kalitesinin önemli ölçüde etkilendiği gösterildi. Bu anketin Türkiye’de kabul edilebilirliği, uygulanabilirliği ve valide edilmesi için çok merkezli ve daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Amaç: Primer biliyer kolanjit (PBK) tanısı alan hastalarda hastalıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji polikliniğinde PBK tanısı alan hastalar arasında tek merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışma yapıldı. Veriler sosyo-demografik bilgi formu, hastane tıbbi veri tabanı ve PBK-40 anketi kullanılarak toplanmıştır. İstatistiksel karşılaştırma analizi kategorik değişkenler için Ki-kare testi ve sürekli değişkenler için Mann -Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi. P değeri 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya total olarak 37 PBK hastası dâhil edildi. Yaş ortalaması 54.2 ± 8.6 idi. Her etki alanındaki PBK-40 anket puanlarını şiddet açısından değerlendirirken, hastaların çoğunun kaşıntı %40.4 (n=19) ve sosyal %42,6 (n=20) etki alanlarında hafif şiddette olduğunu, yorgunluk %42.46(n=20) , bilişsel %36 (n=17), duygusal %40,4 (n=19) ve diğer belirtiler %44,7 ((n=21) açısından orta şiddette bulgulara sahip olduğu tespit edildi. AMA pozitif ve AMA negatif olan hasta grupları arasında kaşıntı etki alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.007).

Tartışma: PBK-40 anketi kullanılarak Türk kökenli bir nüfus üzerinde yapılan bu çalışma ile PBK'li hastaların hastalıkla ilişkili yaşam kalitelerinde önemli bir azalma olduğunu ve yorgunluğun en çok görülen semptom olduğunu gösterdik.

Anahtar Kelime: Primer Biliyer Kolanjit, Hastalıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, PBK-40.

7. SUMMARY

Aim: To assess the health related quality of life (HRQOL) in patients diagnosed with primary biliary cholangitis (PBC).

Methods: A single-centered, prospective, cross-sectional study was conducted among patients diagnosed with primary biliary cholangitis in the Gastroenterology out-patient clinic at Gazi University Hospital, Ankara. Data was collected using a sociodemographic information form, hospital medical database and a PBC-40 questionnaire. Statistical comparison analysis was performed using Chi-square test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables. P values less than 0.05 were considered significant.

Results: A total of 37 PBC patients were included in the study. The mean age of the participants was 54.2 ± 8.6 . When evaluating the PBC-40 questionnaire scores from each domain in terms of severity, we found that majority of patients in itch %40.4 (n=19) and social %42.6 (n=20) domains had mild severity, as for fatigue %42.6 (n=20), cognitive %36 (n=17), emotional %40.4 (n=19) and other symptoms %44.7 ((n=21) domains had moderate severity. A statistically significant difference was found between AMA positive and AMA negative patient groups in the itch domain ($p=0.007$).

Discussion: With this study on a Turkish based population using the PBC-40 questionnaire we were able to demonstrate that patients with PBC had a significantly impaired HRQOL and fatigue was the most seen symptom.

Key Words: Primary Biliary Cholangitis, Health Related Quality Of Life, PBC-40.

8. KAYNAKLAR

1. Bowlus, C.L. and M.E. Gershwin, *The diagnosis of primary biliary cirrhosis*. Autoimmunity reviews, 2014. **13**(4-5): p. 441-444.
2. Vergani, D., et al., *Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group*. J Hepatol, 2004. **41**(4): p. 677-83.
3. Corpechot, C. and R. Poupon, *Geotherapeutics of primary biliary cirrhosis: bright and sunny around the Mediterranean but still cloudy and foggy in the United Kingdom*. Hepatology, 2007. **46**(4): p. 963-965.
4. Björnsson, E., et al., *Fatigue measurements in patients with primary biliary cirrhosis and the risk of mortality during follow-up*. Liver International, 2010. **30**(2): p. 251-258.
5. Addison T., G.W.O.a.c.a.o.t.s.v.a.p., b tuberosa. Guy's Hospital Reports 1851; 7: pp. 265-276.
6. Beuers, U., et al., *Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis'*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(11): p. 1867-9.
7. Ahrens E.H., P.M.A., Kunkel H.G., Eisenmenger W.J., Blondheim S.H.: Primary biliary cirrhosis. Medicine 1950; 29: pp. 299-364.
8. Kim, W.R., et al., *Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community*. Gastroenterology, 2000. **119**(6): p. 1631-6.

9. Dahlan, Y., et al., *Pediatric-onset primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology, 2003. **125**(5): p. 1476-9.
10. Lleo, A., et al., *Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 25906.
11. Poupon, R., *Primary biliary cirrhosis: a 2010 update*. J Hepatol, 2010. **52**(5): p. 745-58.
12. James, O.F., et al., *Primary biliary cirrhosis once rare, now common in the United Kingdom?* Hepatology, 1999. **30**(2): p. 390-4.
13. Kar, S.P., et al., *Pathway-based analysis of primary biliary cirrhosis genome-wide association studies*. Genes Immun, 2013. **14**(3): p. 179-86.
14. Donaldson, P.T., et al., *HLA class II alleles, genotypes, haplotypes, and amino acids in primary biliary cirrhosis: a large-scale study*. Hepatology, 2006. **44**(3): p. 667-74.
15. Hirschfield, G.M., et al., *Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants*. N Engl J Med, 2009. **360**(24): p. 2544-55.
16. Juran, B.D., et al., *Primary biliary cirrhosis is associated with a genetic variant in the 3' flanking region of the CTLA4 gene*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1200-6.
17. Hirschfield, G.M., et al., *Variants at IRF5-TNPO3, 17q12-21 and MMEL1 are associated with primary biliary cirrhosis*. Nat Genet, 2010. **42**(8): p. 655-7.

18. Invernizzi, P., et al., *Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis*. Lancet, 2004. **363**(9408): p. 533-5.
19. Kim, K.A., et al., *Environmental risk factors and comorbidities of primary biliary cholangitis in Korea: a case-control study*. Korean J Intern Med, 2021. **36**(2): p. 313-321.
20. 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. 1194-202.
21. Amano, K., et al., *Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid*. J Immunol, 2005. **174**(9): p. 5874-83.
22. Corpechot, C., et al., *Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis*. J Hepatol, 2010. **53**(1): p. 162-9.
23. Bogdanos, D.P., et al., *Microbial mimics are major targets of crossreactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis*. J Hepatol, 2004. **40**(1): p. 31-9.
24. Ohno, N., et al., *A patient with E. coli-induced pyelonephritis and sepsis who transiently exhibited symptoms associated with primary biliary cirrhosis*. Intern Med, 2003. **42**(11): p. 1144-8.
25. Bogdanos, D., et al., *Primary biliary cirrhosis following Lactobacillus vaccination for recurrent vaginitis*. J Hepatol, 2008. **49**(3): p. 466-73.

26. Selmi, C., et al., *Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium*. Hepatology, 2003. **38**(5): p. 1250-7.
27. Abdulkarim, A.S., et al., *Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by Chlamydia pneumoniae?* J Hepatol, 2004. **40**(3): p. 380-4.
28. Harada, K., et al., *Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis: is Propionibacterium acnes involved in granuloma formation?* Hepatology, 2001. **33**(3): p. 530-6.
29. Tornay, A.S., Jr., *Primary biliary cirrhosis: natural history*. Am J Gastroenterol, 1980. **73**(3): p. 223-6.
30. Balasubramaniam, K., et al., *Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study*. Gastroenterology, 1990. **98**(6): p. 1567-71.
31. Kaplan, M.M. and M.E. Gershwin, *Primary biliary cirrhosis*. N Engl J Med, 2005. **353**(12): p. 1261-73.
32. Huet, P.M., et al., *Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(3): p. 760-7.
33. Jones, D.E., et al., *Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort*. Gut, 2006. **55**(4): p. 536-41.
34. Hollingsworth, K.G., et al., *Pilot study of peripheral muscle function in primary biliary cirrhosis: potential implications for fatigue pathogenesis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(9): p. 1041-8.

35. Beuers, U., et al., *Pruritus in cholestasis: facts and fiction*. Hepatology, 2014. **60**(1): p. 399-407.
36. Sherlock, S. and P.J. Scheuer, *The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis*. N Engl J Med, 1973. **289**(13): p. 674-8.
37. Vleggaar, F.P., et al., *Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant*. Gut, 2001. **49**(2): p. 276-81.
38. Watt, F.E., O.F. James, and D.E. Jones, *Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study*. Qjm, 2004. **97**(7): p. 397-406.
39. Long, R.G., P.J. Scheuer, and S. Sherlock, *Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology, 1977. **72**(6): p. 1204-7.
40. Koulentaki, M., et al., *Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 541-6.
41. Poupon, R., *Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation*. Hepatology, 2015. **61**(6): p. 2080-90.
42. Lleo, A., et al., *Immunoglobulin M levels inversely correlate with CD40 ligand promoter methylation in patients with primary biliary cirrhosis*. Hepatology, 2012. **55**(1): p. 153-60.
43. Longo, M., et al., *Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis*. Gut, 2002. **51**(2): p. 265-9.

44. Allocca, M., et al., *Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis*. Gut, 2006. **55**(12): p. 1795-800.
45. Invernizzi, P., A. Lleo, and M. Podda, *Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases*. Semin Liver Dis, 2007. **27**(2): p. 161-72.
46. Dahlqvist, G., et al., *Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis*. Hepatology, 2017. **65**(1): p. 152-163.
47. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases*. J Hepatol, 2009. **51**(2): p. 237-67.
48. Metcalf, J.V., et al., *Natural history of early primary biliary cirrhosis*. Lancet, 1996. **348**(9039): p. 1399-402.
49. Hirschfield, G.M. and E.J. Heathcote, *Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis*. Clin Liver Dis, 2008. **12**(2): p. 323-31; viii-ix.
50. Ludwig, J., E.R. Dickson, and G.S. McDonald, *Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis)*. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1978. **379**(2): p. 103-12.
51. Nakanuma, Y., et al., *Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement*. Pathol Int, 2010. **60**(3): p. 167-74.

52. Harada, K., et al., *Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis*. J Clin Gastroenterol, 2013. **47**(2): p. 174-81.
53. Kakuda, Y., et al., *Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems*. Hum Pathol, 2013. **44**(6): p. 1107-17.
54. 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.
55. Il'ichenko, L., et al., *[Current understanding of primary biliary cirrhosis]*. Ter Arkh, 2005. **77**(2): p. 50-4.
56. Hu, C., et al., *Prevalence of autoimmune liver disease related autoantibodies in Chinese patients with primary biliary cirrhosis*. Dig Dis Sci, 2011. **56**(11): p. 3357-63.
57. Kleiner, D.E., *23 - Liver Injury Due to Drugs and Herbal Agents*, in *Practical Hepatic Pathology: a Diagnostic Approach (Second Edition)*, R. Saxena, Editor. 2018, Elsevier: Philadelphia. p. 327-370.
58. Washington, M.K., *Autoimmune liver disease: overlap and outliers*. Mod Pathol, 2007. **20 Suppl 1**: p. S15-30.
59. Moreira, R.K., et al., *Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(4): p. 453-7.

60. Chazouillères, O., et al., *Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy*. Hepatology, 1998. **28**(2): p. 296-301.
61. 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.
62. Trivedi, P.J., et al., *Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response*. J Hepatol, 2014. **60**(6): p. 1249-58.
63. Corpechot, C., O. Chazouillères, and R. Poupon, *Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome*. J Hepatol, 2011. **55**(6): p. 1361-7.
64. Locke, G.R., 3rd, et al., *Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis*. Hepatology, 1996. **23**(1): p. 52-6.
65. Harms, M.H., et al., *Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome*. Am J Gastroenterol, 2018. **113**(2): p. 254-264.
66. Cavazza, A., et al., *Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers*. Hepatology, 2009. **50**(4): p. 1162-8.
67. Liang, Y., Z. Yang, and R. Zhong, *Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. Hepatology, 2012. **56**(4): p. 1409-17.

68. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. J Hepatol, 2017. **67**(1): p. 145-172.
69. Younossi, Z.M., et al., *Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2019. **114**(1): p. 48-63.
70. Solaymani-Dodaran, M., et al., *Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study*. Gastroenterology, 2006. **131**(6): p. 1752-7.
71. Menon, K.V., et al., *Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression*. J Hepatol, 2001. **35**(3): p. 316-23.
72. Phillips, J.R., et al., *Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(9): p. 2745-50.
73. Heathcote, J., A. Ross, and S. Sherlock, *A prospective controlled trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology, 1976. **70**(5 pt.1): p. 656-60.
74. Mitchison, H.C., et al., *A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results*. J Hepatol, 1992. **15**(3): p. 336-44.
75. Lombard, M., et al., *Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial*. Gastroenterology, 1993. **104**(2): p. 519-26.

76. Kaplan, M.M., et al., *A prospective trial of colchicine and methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology, 1999. **117**(5): p. 1173-80.
77. Poupon, R., et al., *Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis?* Lancet, 1987. **1**(8537): p. 834-6.
78. Poupon, R.E., R. Poupon, and B. Balkau, *Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group*. N Engl J Med, 1994. **330**(19): p. 1342-7.
79. Lee, Y.-M. and M.M. Kaplan. *The natural history of PBC: has it changed?* in *Seminars in liver disease*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
80. Lindor, K.D., et al., *Primary biliary cirrhosis*. Hepatology, 2009. **50**(1): p. 291-308.
81. Floreani, A. and C. Mangini, *Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy*. Eur J Intern Med, 2018. **47**: p. 1-5.
82. Nevens, F., et al., *A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis*. N Engl J Med, 2016. **375**(7): p. 631-43.
83. Silveira, M.G. and K.D. Lindor, *Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis*. Expert Opin Pharmacother, 2014. **15**(3): p. 365-72.
84. Ian Gan, S., M. de Jongh, and M.M. Kaplan, *Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience*. Dig Dis Sci, 2009. **54**(10): p. 2242-6.

85. Sylvestre, P.B., et al., *Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history*. Liver Transpl, 2003. **9**(10): p. 1086-93.
86. Angulo, P., et al., *Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis*. Hepatology, 1999. **29**(3): p. 644-7.
87. Lindor, K.D., et al., *Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis*. Mayo Clin Proc, 1997. **72**(12): p. 1137-40.
88. 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. 715-20.
89. Carbone, M., et al., *Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid*. Gastroenterology, 2013. **144**(3): p. 560-569.e7; quiz e13-4.
90. 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. 930-50.
91. Jacoby, A., et al., *Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis*. Gut, 2005. **54**(11): p. 1622-9.
92. Efe, C., et al., *Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012. **24**(5): p. 531-4.

93. Yagi, M., et al., *Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 12542.
94. Raszeja-Wyszomirska, J., et al., *Assessment of health related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016. **40**(4): p. 471-9.
95. Milovanovic, T., et al., *Quality of Life in Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Single-Center Experience in Serbia*. Dig Dis, 2020. **38**(6): p. 515-521.

9. ÖZGEÇMİŞ(CV)

Kişisel Bilgiler

İsim: Fahad Abdallah YASSIN

Telefon: +905

E-posta:

Doğum Tarihi: 07/09/19xx

Doğum Yeri: Tanariver, Kenya

Uyruğu: Kenya

Medeni Hali: Bekar

Eğitim Bilgileri:

2009-2016: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Doktorluğu(lisans)

2008-2009: Gazi Üniversitesi (TÖMER)
Türkçe Hazırlık

2004-2007: Wamy High School Nairobi, Kenya
Lise Eğitimi

2000-2003: Riverbank Primary School Nairobi, Kenya
Ortaöğrenim

1996-1999: New Eastliegh Primary school Nairobi, Kenya
İlköğretim.

Yabancı Diller: Swahili (Ana Dili)
İngilizce (çok iyi seviyede)
Türkçe (çok iyi seviyede)

10.EKLER

Ek-1: PBK-40 anketi

HASTA NO:

TARİH:

Bu ‘Primer Biliyer Kolonjit tanılı hastalarda hastalık ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi’ konulu anket çalışması ile ilgili yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmza:

Her ifade için, lütfen nasıl hissettiğinize en yakın olan yanıt daire içine alın. Herhangi biri

İfade sizin için uygun değil ise lütfen "uygun değil" i daire içine alın.

SON DÖRT HAFTA İÇİNDE sindirim ve diyet durumunuz ile ilgili aşağıda tarif edilen ifadelerin sizin için ne sıklıkla olduğunu belirtebilir misiniz?

1) Sevdığım yiyecekleri yiyebildim	Hiç	Seyrek	Ara Sıra	Çoğu Zaman	Her Zaman
2) Az miktarda yiyip- içmeme rağmen şişkinlik oldu	Hiç	Seyrek	Ara Sıra	Çoğu Zaman	Her Zaman
3) Alkol* içtiğim zaman kendimi kötü hissettim *(uygun değil/alkol hiç içmiyorum)	Hiç	Seyrek	Ara Sıra	Çoğu Zaman	Her Zaman

SON DÖRT HAFTA İÇİNDE, aşağıdakilerden herhangi birini ne sıklıkla yaşadınız?

4) Sağ tarafımda rahatsızlık hissettim	Hiç	Seyrek	Ara Sıra	Çoğu Zaman	Her Zaman
5) Gözlerimde kuruluk vardı	Hiç	Seyrek	Ara Sıra	Çoğu Zaman	Her Zaman
6) Ağzım çok kuruydu	Hiç	Seyrek	Ara Sıra	Çoğu Zaman	Her Zaman
7) Kol ve bacak kemiklerinde ağrılar vardı.	Hiç	Seyrek	Ara Sıra	Çoğu Zaman	Her Zaman

Primer Biliyer Kolonjiti olan bazı hastaların kaşıntı şikâyetleri olur. SON DÖRT HAFTA İÇİNDE ne sıklıkla kaşıntı şikâyetiniz oldu? Kaşıntı şikâyetiniz olmadıysa lütfen uygun değil seçeneğini daire içine alın.

8)	Kaşıntı uykumu bozdu.	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>	<i>Uygun Değil/Kaşıntım Yok</i>
9)	O kadar çok kaşındım ki cildimde izler yaptım.	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>	<i>Uygun Değil/Kaşıntım Yok</i>
10)	Kaşıntı yüzünden utandım	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>	<i>Uygun Değil/Kaşıntım Yok</i>

Yorgunluk Primer Biliyer Kolonjiti olan birçok hasta için önemli bir sorun olabilir. SON DÖRT HAFTA İÇİNDE aşağıdaki ifadeler sizin için ne sıklıkla geçerliydi?

11)	Yataktan çıkma için kendimi zorlamak zorunda kaldım	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
12)	Gün içinde uyku ihtiyacı hissediyordum	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
13)	Yorgunluk günlük rutinimi etkiledi	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
14)	Kendimi bitkin hissettim	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
15)	Çok yorgun hissettim ve yapmam gereken şeylerde zorlandım	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
16)	Kendimi çok yorgun hissettim, her zamankinden daha erken yatmak zorunda kaldım	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
17)	Aniden yorgunluk bastı	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
18)	PBK benim bütün enerjimi tüketti.	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>

Sonraki bölüm, PBK ile yaşama dahil edilebilecek çaba ve planlama hakkındadır. SON DÖRT HAFTA'yı düşündüğünüzde, aşağıdaki ifadeler sizin için ne sıklıkla geçerliydi?

19)	Bazı günler bir şey yapmam uzun zamanımı alır	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
20)	Bir gün meşgul olduysam ertesi gün iyileşmek için dinlenmeye ihtiyacım olur	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
21)	Günlük işler için kendimi zorlamam gerekiyordu.	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>

Aşağıdaki ifadeler, PBK'nin hafıza ve konsantrasyon gibi şeyler üzerindeki etkileri hakkındadır. SON DÖRT HAFTA'yı düşündüğünüzde, aşağıdaki ifadeler sizin için ne sıklıkla geçerliydi?

22)	Bir şeyleri hatırlamak için çok çaba sarf etmeliydim	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
23)	Bir önceki gün yaptığım şeyleri hatırlamakta güçlük çektim	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
24)	PBK nedeniyle konsantrasyon sürem kısaydı	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
25)	Sohbetleri takip etmekte güçlük çektim	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
26)	Herhangi bir şeye konsantre olmakta zorlandım	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>
27)	Ne yapmak istediğimi hatırlamakta zorlandım	<i>Hiç</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Ara Sıra</i>	<i>Çoğu Zaman</i>	<i>Her Zaman</i>

Şimdi PBK'nin sizi bir kişi olarak nasıl etkileyebileceğine dair daha genel ifadeler. Aşağıdaki ifadeler sizin için ne kadar geçerli mi?

28) PBK yüzünden işler hakkında eskisinden daha fazla strese giriyorum.	<i>Hayır</i>	<i>Bir Miktar</i>	<i>Birazcık</i>	<i>Biraz</i>	<i>Çok Fazla</i>	
29) *PBK cinsel hayatımı etkiledi.	<i>Hayır</i>	<i>Bir Miktar</i>	<i>Birazcık</i>	<i>Biraz</i>	<i>Çok Fazla</i>	<i>Uygun Değil</i>
30) PBK hastalığının olması beni üzüyor	<i>Hayır</i>	<i>Bir Miktar</i>	<i>Birazcık</i>	<i>Biraz</i>	<i>Çok Fazla</i>	
31) *PBK yüzünden ailemi ihmal ettiğimi hissediyorum	<i>Hayır</i>	<i>Bir Miktar</i>	<i>Birazcık</i>	<i>Biraz</i>	<i>Çok Fazla</i>	<i>Uygun Değil</i>
32) PBK'ya sahip olduğum için eskiden yaptığım işleri yapamayacağım için kendimi suçlu hissediyorum	<i>Hayır</i>	<i>Bir Miktar</i>	<i>Birazcık</i>	<i>Biraz</i>	<i>Çok Fazla</i>	
33) Gelecekte PBK'nin nasıl olacağı konusunda endişeleniyorum	<i>Hayır</i>	<i>Bir Miktar</i>	<i>Birazcık</i>	<i>Biraz</i>	<i>Çok Fazla</i>	

Bu ifadeler, PBK'nin sosyal yaşamınız üzerindeki olası etkileriyle ilgilidir. Kendi durumunuzu düşünerek, Onlara ne kadar katılıyorsunuz veya katılmıyorsunuz

34) Bazen dışarı çıkıp eğlenemeyeceğim için sinirli hissediyorum	<i>Kesinlikle Katılıyorum</i>	<i>Katılıyorum</i>	<i>Ne Katılıyorum Ne de Katılmıyorum</i>	<i>Katılmıyorum</i>	<i>Kesinlikle Katılmıyorum</i>
35) PBK'ya sahip olduğum gerçeğini kendimden saklama eğilimindeyim	<i>Kesinlikle Katılıyorum</i>	<i>Katılıyorum</i>	<i>Ne Katılıyorum Ne de Katılmıyorum</i>	<i>Katılmıyorum</i>	<i>Kesinlikle Katılmıyorum</i>
36) PBK'ya sahip olduğum için tatil planlayamıyorum	<i>Kesinlikle Katılıyorum</i>	<i>Katılıyorum</i>	<i>Ne Katılıyorum Ne de Katılmıyorum</i>	<i>Katılmıyorum</i>	<i>Kesinlikle Katılmıyorum</i>
37) Sosyal hayatım neredeyse durdu	<i>Kesinlikle Katılıyorum</i>	<i>Katılıyorum</i>	<i>Ne Katılıyorum Ne de Katılmıyorum</i>	<i>Katılmıyorum</i>	<i>Kesinlikle Katılmıyorum</i>

Bir sonraki bölüm, PBK'nin genel olarak hayatınız üzerindeki etkisiyle ilgilidir.
Aşağıdaki ifadelere ne kadar katılıyorsunuz veya katılmıyor musunuz?

38)	Hayatımdaki her şey PBK'den etkileniyor	<i>Kesinlikle Katılıyorum</i>	<i>Katılıyorum</i>	<i>Ne Katılıyorum Ne de Katılmıyorum</i>	<i>Katılmıyorum</i>	<i>Kesinlikle Katılmıyorum</i>
39)	PBK hayat kalitemi düşürdü	<i>Kesinlikle Katılıyorum</i>	<i>Katılıyorum</i>	<i>Ne Katılıyorum Ne de Katılmıyorum</i>	<i>Katılmıyorum</i>	<i>Kesinlikle Katılmıyorum</i>
40)	PBK'ya rağmen hala normal bir hayat sürebilirim	<i>Kesinlikle Katılıyorum</i>	<i>Katılıyorum</i>	<i>Ne Katılıyorum Ne de Katılmıyorum</i>	<i>Katılmıyorum</i>	<i>Kesinlikle Katılmıyorum</i>

TAMAMLAMAK İÇİN ZAMAN AYIRDIĞINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ.

Ek-2 SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hasta No:

Yaş:

Cinsiyet:

Kilo:

Boy:

Vücut kitle indeksi(VKİ):

Eğitim düzeyi:

Medeni durumu:

Meslek:

Tanı yılı:

Ek hastalıklar:

Ek otoimmün hastalık

Sigara (paket/yıl):

Alkol kullanımı:

Kullanılan ilaçlar:

Hastalık süresi:

Hastalık aktivitesi: (Aktif mi/Remisyonda mı/ progrese mi):

Ek-3 Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu						
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara						
	TELEFON	0312 202 69 58						
	FAKS	0312 202 46 73						
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr						

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer biliyer kolonjit tanılı hastalarda hastalık ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet İBİŞ						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF						
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)							
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları - Uzmanlık Tezi						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.11.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	10.11.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒						
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐						
	DİĞER	☐						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 819	Toplantı tarihi: 07.12.2020						
	Primer biliyer kolonjit tanılı hastalarda hastalık ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İ. Nükhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐