T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER BİLİYER KOLANJİTLİ HASTALARDA MASLD SIKLIĞI VE PRİMER BİLİYER KOLANJİT SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşenur Kurt

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER BİLİYER KOLANJİTLİ HASTALARDA MASLD SIKLIĞI VE PRİMER BİLİYER KOLANJİT SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşenur Kurt

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gupse ADALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle her daim yanımda olan, bana yol gösteren; duruşu ve güçlü kişiliğiyle her zaman örnek aldığım sevgili klinik şefim, hocam Prof. Dr. Sema Basat'a,

Bilgi paylaşımındaki mütevazılığı ve yol göstericiliği ile kendisine hayranlık uyandıran, tez çalışma sürecimde desteğini her zaman yanımda hissettiğim tez danışmanım hocam Prof. Dr. Gupse Adalı 'ya,

Asistanlık sürecim boyunca zorlu nöbetleri ve yorucu çalışma günlerini birlikte omuzlamaktan her zaman onur duyacağım sevgili eş kıdemlerim ve can dostlarım Dr. Elif Dicle Aydın'a, Dr. Samet Mustafa Selimli'ye, Dr. Mustafa Türkyılmaz'a ve Dr. Kevser Hayvacı'ya,

Bilgi ve birikimini her daim paylaşmaktan geri durmayan sevgili kıdemlim ve değerli arkadaşım Dr. Çağdaş Edip Eraslan'a,

Asistanlık sürecim boyunca rotasyonlarda klinik nosyonumu geliştirmeme katkı sağlayan tüm klinik şeflerine; kliniğimizde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm dahiliye uzmanlarına ve bu zorlu yolculukta desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde çalıştığım süre boyunca her zaman güler yüzleri ve katkılarıyla yanımda olan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her koşulda beni destekleyen canım annem Songül Arslan'a, babam Mustafa Arslan'a ve kardeşlerime; ayrıca asistanlık sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen kayınvalidem Şadıman Kurt'a ve kayınpederim Mustafa Kurt'a,

Göğsünde tüm endişelerimi ve üzüntülerimi eritip beni her seferinde yeniden ayağa kaldıran, her zaman "hep destek, tam destek" olan sevgili eşim Halil İbrahim Kurt'a ve en değerlim, canım oğlum Mustafa Emir Kurt'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşenur Kurt

İstanbul - 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLLER LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Karaciğer ve Safra Yollarının Anatomisi ve Fizyolojisi 3
2.1.1. Karaciğer Anatomisi 3
2.1.2. Safra Yollarının Anatomisi 3
2.1.3. Safra Oluşumu ve Safra Akışı 4
2.1.4. Safra Asidi Metabolizması 4
2.1.5. Kolestaz Mekanizmaları 5
2.2. Primer Biliyer Kolanjit (PBC) 5
2.2.1. Tanım 5
2.2.2. Epidemiyoloji 6
2.2.3. Primer Biliyer Kolanjitin Etiyopatogenezi 7
2.2.4. Primer Biliyer Kolanjitin Histopatolojisi 8
2.2.5. Primer Biliyer Kolanjitin Klinik Bulguları 8
2.2.6. Primer Biliyer Kolanjitin Tanısı 9
2.2.7. Primer Biliyer Kolanjitte Prognoz ve Hastalık Seyri 10
2.3. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) . 12
2.3.1. Tanım ve Terminoloji 12
2.3.2. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi 13
2.3.3. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığında Risk Faktörleri 14

2.3.4. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığının Patogenezi 15
2.4. Primer Biliyer Kolanjit ve MASLD Birlikteliği 16
2.5. Çalışmanın Amacı 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. Çalışma Tasarımı 20
3.2. Çalışma Popülasyonu 20
3.3. Dahil Edilme Kriterleri 20
3.4. Dışlama Kriterleri 20
3.5. Veri Toplama 21
3.5.1. Demografik Veriler 21
3.5.2. Antropometrik Veriler 21
3.5.3. Klinik Veriler 21
3.5.4. Laboratuvar Parametreleri 21
3.5.5. Görüntüleme Bulguları 22
3.6. MASLD Tanımı 22
3.7. Hasta Gruplarının Oluşturulması 22
3.8. Değerlendirme Parametreleri 23
3.9. Fibrozis Değerlendirmesi 23
3.10. İstatistiksel Analiz 23
4. BULGULAR 25
4.1. Çalışma Popülasyonunun Temel Özellikleri 25
4.2. PBK ve PBK+MASLD Gruplarının Karşılaştırılması 27
4.3. PBK ve PBK+MASLD Gruplarının Karşılaştırmalı Analizi 28
4.4. Karaciğer Biyokimyasal Parametreleri ve Fibrozis Göstergelerinin Karşılaştırılması 31
4.5. Prognostik Skorların Karşılaştırılması 32
4.6. KAPLAN MEİER SAĞKALIM ANALİZİ 33
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 37
7. KAYNAKLAR 38

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz

AMA : Antimitokondriyal antikor

AMA-M2 : Antimitokondriyal antikor M2 alt tipi

APRI : Aspartat aminotransferaz / Platelet oran indeksi

AST : Aspartat aminotransferaz

BMI : Vücut kitle indeksi (Body Mass Index)

GGT : Gama-glutamil transferaz

HCC : Hepatoselüler karsinom

HİS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High-density lipoprotein)

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low-density lipoprotein)

MASLD : Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease)

MASH : Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit

NAFLD : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

PBC / PBK : Primer biliyer kolanjit

PSC : Primer sklerozan kolanjit

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

T2DM : Tip 2 diyabetes mellitus

UDCA : Ursodeoksikolik asit

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma Popülasyonunun Temel Özellikleri : 26

Tablo 2: MASLD ve PBK birlikte olan ve sadece PBK Olan hasta Gruplarının Karşılaştırılması.....30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: PBK ve MASLD birlikte olan hastalar ile sadece PBK olan hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması.....28
Şekil 2: PBK ve MASLD birlikte olan hastalar ile sadece PBK olan hastaların karaciğer ve fibrozis parametrelerinin karşılaştırılması.....32
Şekil 3: PBK ve MASLD birlikte olan hastalar ile sadece PBK olan hastaların prognostik skorlarının karşılaştırılması.....33
Şekil 4: PBK ve MASLD birlikte olan ve sadece PBK olan hastaların transplantsız sağkalım oranlarının Kaplan-Meier yöntemi ile karşılaştırılması.....34

ÖZET

Başlık: Primer Biliyer Kolanjitli Hastalarda MASLD Sıklığı ve Hastalığın Seyri Üzerine Etkisi

Giriş ve Amaç: Primer Biliyer Kolanjit (PBK), kronik seyirli otoimmün kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Son yıllarda Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) ile birlikteliği, hastalığın yönetimi ve prognozu açısından yeni bir odak noktası haline gelmiştir. Bu çalışmada, PBK tanılı hastalarda güncel kriterlere göre MASLD prevalansını saptamak ve bu birlikteliğin biyokimyasal tedavi yanıtı ile transplantasyonsuz sağkalım üzerindeki etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 143 PBK hastası çalışmaya dahil edildi. MASLD tanısı Mayıs 2023 güncel terminolojisine göre konuldu. Hastaların başlangıç demografik, biyokimyasal (ALP, GGT, ALT, lipid profili), görüntüleme ve histopatolojik verileri ile Paris, Barcelona, Rotterdam tedavi yanıt kriterleri ve 132 aylık sağkalım verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun medyan yaşı 59.0 yıl olup, %87.3'ü kadındı. Tanı anında medyan VKİ 28.1 kg/m² olarak saptandı. Başlangıç ultrasonografisinde hastaların %50.7'sinde steatoz izlenirken, MASLD prevalansı %21.7 (n=31) olarak belirlendi. Paris II kriterlerine göre UDCA tedavisine yanıtsızlık oranı %47.2 gibi yüksek bir düzeyde bulundu. 132 aylık takip süresince yapılan Kaplan-Meier analizinde, MASLD varlığı ile transplantsız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.32).

Sonuç: PBK ve MASLD birlikteliğinin PBK hastalarında uzun dönem transplantsız sağkalım üzerine etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Primer Biliyer Kolanjit, MASLD, Steatoz, Sağkalım, Paris II Kriterleri.

ABSTRACT

Title: Prevalence of MASLD and Its Impact on Disease Course in Patients with Primary Biliary Cholangitis

Background and Objective: Primary Biliary Cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune cholestatic liver disease. Recently, its association with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) has emerged as a key factor in disease management. This study aimed to determine the prevalence of MASLD in PBC patients according to current criteria and to investigate its impact on biochemical treatment response and transplant-free survival.

Methods: 143 patients with PBC followed at the SBÜ Ümraniye Training and Research Hospital were included. MASLD was diagnosed based on the May 2023 nomenclature. Initial demographic, biochemical (ALP, GGT, ALT, lipid profile), imaging, and histopathological data, along with treatment response criteria (Paris, Barcelona, Rotterdam) and 132-month survival data, were retrospectively analyzed.

Results: The median age was 59.0 years (87.3% female). The median initial BMI was 28.1 kg/m². While initial ultrasonography showed steatosis in 50.7% of patients, the prevalence of MASLD was 21.7% (n=31). The non-response rate to UDCA therapy according to Paris II criteria was remarkably high at 47.2%. Kaplan-Meier analysis over a 132-month follow-up showed no statistically significant difference in event-free survival between groups (p=0.32).

Conclusion: The presence of both PBC and MASLD has no effect on long term transplant-free survival in patients with PBC.

Keywords: Primary Biliary Cholangitis, MASLD, Steatosis, Survival, Paris II Criteria.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer biliyer kolanjit (PBC), küçük intrahepatik safra yollarının kronik inflamasyonu ve progresif destrüksiyonu ile karakterize otoimmün bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Hastalık safra yolu epitel hücrelerine karşı gelişen immün aracılı hasar sonucunda ortaya çıkar ve zaman içerisinde safra kanallarının kaybı, kolestaz, fibrozis ve ilerleyen evrelerde siroz ile karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. [1]

PBC'nin patogenezinin tam olarak aydınlatılamamış olduğu düşünülmekle birlikte genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve immünolojik mekanizmaların etkileşimi sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Özellikle T hücre aracılı immün yanıtın safra yolu epitel hücrelerinde inflamasyon ve apoptoza yol açtığı gösterilmiştir. [2]

Epidemiyolojik çalışmalar PBC'nin nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen son yıllarda prevalansının giderek arttığını göstermektedir. Güncel veriler hastalığın prevalansının yaklaşık **1.9–40/100.000 kişi** arasında değiştiğini ve insidansının yaklaşık **1–2/100.000 kişi-yıl** olduğunu bildirmektedir.

PBC belirgin şekilde kadınlarda daha sık görülmektedir ve hastaların büyük çoğunluğu orta yaş döneminde tanı almaktadır. Hastalık genellikle **40–70 yaş arası kadınlarda** daha sık görülmekte olup kadın/erkek oranı yaklaşık **9:1**olarak bildirilmektedir.

PBC'nin klinik seyri oldukça heterojendir. Hastaların önemli bir kısmı tanı anında asemptomatik olup hastalık çoğu zaman rutin biyokimyasal testlerde kolestatik enzim yüksekliğinin saptanması ile ortaya çıkmaktadır. Hastalık ilerledikçe pruritus, yorgunluk, sarılık ve hiperpigmentasyon gibi semptomlar gelişebilir. Uzun dönemde ise progresif fibrozis gelişimi ile portal hipertansiyon, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlar görülebilir.

PBC tedavisinin temelini ursodeoksikolik asit (UDCA) oluşturmaktadır. UDCA tedavisi birçok hastada biyokimyasal düzelme sağlayarak hastalık progresyonunu yavaşlatmakta ve transplantasyonsuz sağkalımı iyileştirmektedir. Bununla birlikte hastaların yaklaşık **%30–40'ında** tedaviye yetersiz yanıt görülmekte ve bu hasta grubunda fibrozis progresyonu ile karaciğer ilişkili komplikasyon gelişme riski daha yüksek olmaktadır.

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), hepatositlerde yağ birikimi ile karakterize kronik bir karaciğer hastalığıdır ve daha önce non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak adlandırılan hastalığın güncel terminolojisini ifade etmektedir. 2023 yılında uluslararası hepatoloji dernekleri tarafından gerçekleştirilen konsensus toplantısı sonucunda metabolik disfonksiyonun hastalık patogenezindeki merkezi rolünü vurgulamak amacıyla MASLD teriminin kullanılması önerilmiştir.

MASLD günümüzde dünya genelinde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biri olup küresel prevalansın yaklaşık **%30 civarında** olduğu bildirilmektedir. Hastalığın görülme sıklığı obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom prevalansındaki artış ile paralel olarak giderek artmaktadır.

MASLD'nin klinik spektrumu basit hepatik steatozdan metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH), ileri fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimine kadar ilerleyebilen geniş bir hastalık yelpazesini kapsamaktadır. Bunun yanı sıra MASLD yalnızca karaciğer hastalığı olarak değil, aynı zamanda sistemik metabolik hastalıkların bir parçası olarak kabul edilmektedir ve kardiyovasküler hastalıklar ile metabolik komplikasyonlar açısından artmış risk ile ilişkilidir.

MASLD'nin diğer kronik karaciğer hastalıkları ile birlikte bulunabileceği bilinmektedir. Son yıllarda MASLD'nin kronik karaciğer hastalıklarının klinik seyri ve fibrozis progresyonu üzerindeki etkisi giderek daha fazla araştırılmaktadır. Ancak primer biliyer kolanjit hastalarında MASLD birlikteliğinin sıklığı ve bu birlikteliğin hastalık seyri üzerindeki etkisi konusunda literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

PBC'de metabolik risk faktörlerinin varlığı ve hepatik steatoz gelişimi, karaciğer fibrozisi ve uzun dönem hastalık prognozu üzerinde etkili olabilecek potansiyel faktörler arasında yer almaktadır. MASLD'nin eşlik ettiği durumlarda hepatik inflamasyon ve fibrogenez süreçlerinin değişebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle PBC hastalarında MASLD prevalansının belirlenmesi ve bu birlikteliğin hastalık seyri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi klinik açıdan önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER VE SAFRA YOLLARININ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer insan vücudunun en büyük solid organı olup erişkin bireylerde yaklaşık **1200–1500 gram ağırlığındadır** ve abdominal kavitenin sağ üst kadranında yer alır. Organ metabolik, sentez ve detoksifikasyon fonksiyonlarının yanı sıra safra üretiminde merkezi rol oynamaktadır.

Karaciğer mikroskopik olarak fonksiyonel birim olan **hepatik lobüllerden** oluşmaktadır. Lobüller merkezinde santral ven bulunan ve çevresinde hepatosit plakları ile sinüzoidlerden oluşan yapılardır. Hepatositler karaciğer hücrelerinin yaklaşık **%60–65'ini oluşturur** ve metabolik aktivitenin büyük kısmından sorumludur. [3]

Karaciğer parankimi üç fonksiyonel zon şeklinde değerlendirilmektedir:

- **Periportal zon (Zone 1)**
- **Midzonal alan (Zone 2)**
- **Perisentral zon (Zone 3)**

Periportal bölge yüksek oksijen ve besin içeren portal kan akımına en yakın bölge olup özellikle **bile oluşumu, glukoneogenez ve yağ asidi metabolizması** gibi metabolik süreçlerde aktif rol oynar.[4]

2.1.2. Safra Yollarının Anatomisi

Safra sistemi safra üretimi, taşınması ve depolanmasından sorumlu olan kompleks bir yapıdır. Biliyer sistem temel olarak **intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları** olmak üzere iki ana bölümde incelenir.

İntrahepatik safra yolları hepatositler arasında bulunan **bile canaliculi** ile başlar. Bu kanalikküller birleşerek interlobüler safra kanallarını oluşturur ve daha sonra sağ ve sol hepatik kanallar birleşerek **common hepatic duct**'u meydana getirir. Safra, buradan sistik kanal aracılığıyla safra kesesine veya doğrudan **koledok kanalı (common bile duct)** yoluyla duodenuma taşınır

Safra kanalları epitel hücreleri olan **kolanjiyositler** tarafından döşelidir. Bu hücreler safra bileşiminin modifiye edilmesinde önemli rol oynar ve safra içine elektrolit ve su sekresyonu yaparak safra akışının düzenlenmesine katkıda bulunur

2.1.3. Safra Oluşumu ve Safra Akışı

Safra, hepatositler tarafından sürekli olarak sentezlenen ve kanaliküler sistem aracılığıyla safra yollarına taşınan kompleks bir sıvıdır. Safra oluşumu hepatositlerin membran transport sistemlerinin fonksiyonuna bağlıdır ve bu süreçte hem hepatositler hem de kolanjiyositler önemli rol oynar. [3]

Safra temel olarak şu bileşenlerden oluşur:

- Safra asitleri
- Fosfolipitler
- Kolesterol
- Bilirubin
- Elektrolitler ve su

Bu bileşenler hepatositlerde sentezlenir ve safra kanaliküllerine aktif transport mekanizmaları ile sekrete edilir. [5]

Safra oluşumunun iki temel komponenti vardır:

1. **Safra asidine bağımlı safra akımı**
2. **Safra asidine bağımsız safra akımı**

Safra akımı hepatositlerden kanaliküllere doğru oluşan osmotik gradient ile gerçekleşir. Bu süreçte çeşitli membran transport proteinleri ve iyon kanalları görev alır. [6]

Safra kesesi safra depolanmasında ve konsantrasyonunda görev alır. Yemek sonrası özellikle yağ içeren gıdaların alınmasıyla birlikte safra kesesi kontrakte olur ve safra duodenuma salınır. [7]

2.1.4. Safra Asidi Metabolizması

Safra asitleri kolesterol metabolizmasının önemli ürünleri olup yalnızca karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenir. İnsanlarda başlıca primer safra asitleri kolik asit (CA) ve kenodeoksikolik asit (CDCA)'dır

Safra asidi sentezinde hız kısıtlayıcı enzim kolesterol-7α-hidroksilaz (CYP7A1) olup klasik safra asidi sentez yolunu başlatır. Alternatif yol ise sterol 27-hidroksilaz (CYP27A1) enzimi ile başlar.

Safra asitleri duodenuma salındıktan sonra lipidlerin emülsifikasyonunu sağlayarak yağ ve yağda çözünen vitaminlerin emilimine katkıda bulunur

Bağırsakta görevini tamamlayan safra asitlerinin yaklaşık %95'i terminal ileumdan tekrar emilerek portal dolaşıma katılır ve karaciğere geri döner. Bu süreç enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır ve safra asidi havuzunun korunmasında kritik öneme sahiptir. [8]

Son yıllarda safra asitlerinin yalnızca sindirimde değil aynı zamanda metabolik regülasyon ve hücresel sinyalizasyon süreçlerinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Safra asitleri FXR ve TGR5 gibi reseptörler üzerinden glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyebilmektedir

2.1.5. Kolestaz Mekanizmaları

Kolestaz, safra oluşumu veya akımındaki bozukluk sonucu safra bileşenlerinin karaciğer ve dolaşımda birikmesi ile karakterize bir durumdur. Safra oluşumunun bozulması hepatosit veya kolanjiyosit fonksiyonundaki değişikliklerden kaynaklanabilir. [3]

Kolestaz mekanizmaları genel olarak üç ana başlık altında incelenebilir:

- **Hepatoselüler kolestaz**
- **Duktüler kolestaz**
- **Safra akımının mekanik obstrüksiyonu**

Bu süreçler safra asitlerinin hepatositlerde birikmesine yol açarak hücresel hasar, inflamasyon ve fibrozis gelişimine neden olabilir. [9]

Kolestatik karaciğer hastalıkları arasında **primer biliyer kolanjit (PBC)**, **primer sklerozan kolanjit (PSC)** ve bazı genetik kolestatik sendromlar yer almaktadır. Bu hastalıklarda safra yollarının yapısal veya immünolojik hasarı safra akımını bozarak kronik karaciğer hastalığına ilerleyebilmektedir.

2.2. PRİMER BİLİYER KOLANJİT (PBC)

2.2.1. Tanım

Primer biliyer kolanjit (PBC), küçük ve orta çaplı intrahepatik safra yollarının kronik, progresif ve otoimmün karakterli destrüksiyonu ile seyreden kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Hastalıkta safra kanallarında lenfositik inflamasyon gelişmekte, bunun sonucunda safra akımı bozulmakta ve zaman içerisinde fibrozis, siroz ve karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. [10]

PBC daha önce **primer biliyer siroz (PBC)** olarak adlandırılmakta iken, hastalığın erken evrelerde tanınabilmesi ve birçok hastada siroz gelişmeden tanı konulabilmesi nedeniyle 2015 yılında terminoloji değiştirilmiş ve "primer biliyer kolanjit" terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu değişiklik, hastalığın patogenezinde safra yolu inflamasyonunun temel rolünü daha doğru yansıtmaktadır. [11]

Hastalığın patogenezinde temel mekanizma otoimmün bir süreçtir. İntrahepatik safra yolu epitel hücrelerine karşı gelişen immün yanıt sonucu safra kanallarında progresif hasar meydana gelir. Bu süreçte özellikle **antimitokondriyal antikorlar (AMA)** önemli bir serolojik belirteç olup hastaların yaklaşık %90–95'inde pozitif saptanmaktadır. Safra kanallarının progresif destrüksiyonu sonucunda kolestaz gelişmekte ve uzun dönemde hepatik fibrozis ile siroza ilerleyebilmektedir. [12]

2.2.2. Epidemiyoloji

Primer biliyer kolanjit nadir görülen bir kronik karaciğer hastalığı olup dünya genelinde insidans ve prevalans açısından belirgin coğrafi farklılıklar göstermektedir. Yapılan meta-analizlerde PBC'nin global insidansının yaklaşık **1.7–1.8/100.000 kişi-yıl**, prevalansının ise yaklaşık **14–18/100.000 kişi** civarında olduğu bildirilmiştir. [13]

Avrupa'da gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar PBC prevalansının ortalama 22/100.000 kişi, yıllık insidansın ise yaklaşık 1.8/100.000 kişi-yıl olduğunu göstermektedir. [14]

Son yıllarda birçok ülkede PBC prevalansında artış gözlenmiştir. Bu artışın gerçek insidans artışından ziyade tanı yöntemlerindeki gelişmeler, otoantikor testlerinin yaygın kullanımı ve hastalığın daha erken tanınması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[15]

PBC belirgin şekilde kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Çalışmalar hastaların yaklaşık %90'ının kadın olduğunu ve kadın/erkek oranının klasik olarak yaklaşık 9–10:1 olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar bu oranın giderek azalarak yaklaşık 4–5:1 seviyelerine gerilediğini bildirmektedir.[16]

Hastalığın tanı yaşı çoğunlukla orta yaş dönemidir ve ortalama tanı yaşı yaklaşık 50–55 yıl olarak bildirilmektedir. PBC özellikle perimenopozal dönemdeki kadınlarda daha sık görülmektedir. [17]

Coğrafi dağılım incelendiğinde hastalığın prevalansının **Kuzey Amerika ve Avrupa'da Asya-Pasifik bölgesine göre daha yüksek** olduğu görülmektedir. Örneğin Kuzey Amerika'da prevalans yaklaşık **20–40/100.000** civarında bildirilirken, Asya-Pasifik bölgesinde bu oran daha düşüktür. [18]

Epidemiyolojik çalışmalar ayrıca PBC insidansının yaşla birlikte arttığını ve en yüksek insidansın genellikle **60–79 yaş aralığında** görüldüğünü göstermektedir.[19]

2.2.3. Primer Biliyer Kolanjitin Etiyopatogenezi

Primer biliyer kolanjit (PBC), küçük intrahepatik safra yollarının kronik inflamasyonu ve progresif destrüksiyonu ile karakterize otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immünolojik mekanizmaların etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu süreç sonunda safra yolu epitel hücrelerinde hasar gelişmekte, safra akımı bozulmakta ve kolestaz ile progresif karaciğer hasarı meydana gelmektedir. [2]

PBC'nin immünopatogenezinde en önemli özelliklerden biri **antimitokondriyal antikorların (AMA)** varlığıdır. Hastaların yaklaşık %90'ında saptanan bu antikorlar özellikle mitokondride bulunan **piruvat dehidrogenaz kompleksinin E2 alt birimine (PDC-E2)** karşı gelişmektedir. AMA varlığı hastalık için oldukça spesifik olup otoimmün mekanizmanın önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. [20]

Hastalığın patogenezinde yalnızca humoral immünite değil aynı zamanda **hücresel immün yanıt** da önemli rol oynamaktadır. Portal alanlarda CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin infiltrasyonu izlenmekte ve bu hücreler kolanjiyositlere karşı sitotoksik etki göstererek safra kanallarının hasarına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca IL-23 aracılı Th1 ve Th17 hücre yanıtları ile sitokin üretimi inflamatuvar süreci güçlendirmektedir[20]

Genetik faktörler de PBC gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Aile çalışmaları hastaların birinci derece akrabalarında hastalık görülme riskinin arttığını göstermiştir. Genome-wide association çalışmaları özellikle **HLA bölgesi ile immün regülasyonla ilişkili bazı genlerde** polimorfizmler bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu genetik varyasyonların immün toleransın bozulmasına ve otoimmün yanıtın gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. [21]

Çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde tetikleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, kimyasal maddeler ve bazı çevresel toksinlerin mitokondriyal antijenlere karşı moleküler taklit (molecular mimicry) mekanizması ile immün yanıtı başlatabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca son yıllarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin immün regülasyon üzerinde etkili olabileceği ve hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. [22]

Safra yolu epitel hücrelerinde gelişen immün hasar sonucunda kolanjiyositlerde apoptoz ve inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Safra kanallarının progresif destrüksiyonu safra akımının bozulmasına ve safra asitlerinin hepatositlerde birikmesine neden olmaktadır. Bu

durum kolestaza yol açarak hepatoselüler hasar, fibrozis ve ilerleyen evrelerde siroz gelişimine neden olabilir.

2.2.4. Primer Biliyer Kolanjitin Histopatolojisi

Primer biliyer kolanjitin histopatolojik özellikleri hastalığın evresine göre değişiklik göstermekle birlikte temel olarak küçük intrahepatik safra kanallarında kronik inflamasyon ve destrüksiyon ile karakterizedir. PBC'de en tipik histolojik lezyon **"florid dukt lezyonu"** olarak adlandırılan kronik non-süpüratif destrüktif kolanjittir. Bu lezyon portal alanlarda yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte safra kanalının çevresinde gelişen granülomatöz reaksiyon ve safra yolu epitel hasarı ile karakterizedir. [23]

Portal alanlarda görülen inflamatuvar infiltrat çoğunlukla **lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositlerden** oluşmaktadır. Bu inflamasyon safra yolu epitel hücreleri arasına girerek kolanjiyosit hasarına ve bazal membranın destrüksiyonuna neden olmaktadır. Bazı olgularda safra kanallarının çevresinde epiteloid granülomlar izlenebilmektedir. [23]

Hastalığın erken dönemlerinde portal inflamasyon ve safra kanalı hasarı ön planda iken, ilerleyen evrelerde safra kanalı kaybı (**duktopeni**) gelişebilmektedir. Safra kanallarının progresif kaybı sonucunda kolestaz belirginleşmekte ve zamanla hepatik fibrozis ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ileri evrelerinde fibrozis ilerleyerek siroza dönüşebilmektedir. [24]

Histopatolojik olarak PBC genellikle dört evrede incelenmektedir. İlk evrede portal inflamasyon ve florid dukt lezyonları görülürken, ikinci evrede periportal fibrozis ve duktüler proliferasyon gelişmektedir. Üçüncü evrede köprüleşen fibrozis izlenmekte, son evrede ise siroz gelişmektedir. [25]

2.2.5. Primer Biliyer Kolanjitin Klinik Bulguları

Primer biliyer kolanjit (PBC) klinik olarak heterojen seyir gösteren kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Hastaların önemli bir kısmı tanı anında asemptomatik olup hastalık çoğu zaman rutin biyokimyasal testlerde kolestatik enzim yüksekliğinin saptanması ile ortaya çıkar. Bununla birlikte hastalık ilerledikçe çeşitli hepatik ve ekstrahepatik klinik bulgular gelişebilmektedir. [25]

PBC'de en sık bildirilen semptomlar **yorgunluk (fatigue) ve kaşıntıdır (pruritus)**. Yorgunluk hastaların %50'sinden fazlasında görülen ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen bir semptomdur. Bu semptom genellikle hastalığın biyokimyasal aktivitesi veya fibrozis derecesi ile doğrudan ilişkili değildir ve patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. [26]

Pruritus ise PBC'nin en karakteristik semptomlarından biri olup hastaların yaklaşık %20–70'inde görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda hastaların yaşamları boyunca pruritus deneyimleme oranının %70'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir. Kolestatik pruritus özellikle gece saatlerinde artabilmekte ve uyku bozukluklarına, yorgunluğa ve psikolojik sorunlara yol açabilmektedir. [27]

Hastalığın ilerleyen evrelerinde kolestaza bağlı olarak **sarılık, hiperpigmentasyon, ksantom ve ksantelazmalar** gibi bulgular gelişebilir. Ayrıca kronik kolestaza bağlı olarak yağda çözünen vitaminlerin emiliminin bozulması sonucunda osteopeni veya osteoporoz gibi metabolik kemik hastalıkları ortaya çıkabilir. Uzun süreli hastalık seyri portal hipertansiyon ve siroz gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. [25]

PBC yalnızca karaciğeri etkileyen bir hastalık değildir; hastaların önemli bir kısmında çeşitli **ekstrahepatik otoimmün hastalıklar** da görülebilmektedir. Özellikle **Sjögren sendromu, otoimmün tiroid hastalıkları, sistemik skleroz ve romatoid artrit** gibi otoimmün hastalıkların PBC ile birlikte bulunabileceği bildirilmiştir. Bu durum hastalığın sistemik otoimmün bir süreç ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. [25]

Semptomatik hastalarda hastalığın ilerlemesi ile birlikte **portal hipertansiyon, asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati** gibi ileri karaciğer hastalığı bulguları gelişebilir. Tedavi edilmediği takdirde PBC progresif fibrozis ve siroz ile sonuçlanabilir ve ileri evrelerde karaciğer transplantasyonu gerektirebilir. [28]

2.2.6. Primer Biliyer Kolanjitin Tanısı

Primer biliyer kolanjit tanısı genellikle klinik bulgular, biyokimyasal testler ve serolojik belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Güncel kılavuzlara göre tanı için aşağıdaki üç kriterden **en az ikisinin bulunması**yeterlidir:

1. Kolestatik biyokimyasal patern ile uyumlu olarak **alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği**,
2. **Antimitokondriyal antikor (AMA)** veya PBC-spesifik otoantikorların varlığı,
3. Karaciğer biyopsisinde PBC ile uyumlu histolojik bulgular.

Serolojik olarak **AMA pozitifliği** hastalık için oldukça spesifiktir ve hastaların yaklaşık %90–95'inde saptanmaktadır. AMA varlığı ve kolestatik biyokimyasal test anormallikleri birlikte olduğunda çoğu vakada karaciğer biyopsisi gerekmemektedir.[29]

AMA negatif hastalarda ise **anti-gp210 ve anti-sp100** gibi PBC'ye özgü antinükleer antikorlar tanıya yardımcı olabilir. Bu otoantikorların varlığı klinik ve biyokimyasal bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde tanı konulabilmektedir. [30]

Karaciğer biyopsisi özellikle **AMA negatif hastalarda**, hastalık evresinin değerlendirilmesinde veya **otoimmün hepatit ile overlap sendromunun** ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bununla birlikte tipik klinik ve serolojik bulguların bulunduğu hastalarda biyopsi çoğu zaman gerekli değildir. [30]

Görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, MRCP vb.) ise esas olarak **ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonunu dışlamak** amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntemler safra yollarında mekanik tıkanıklık veya diğer kolestatik hastalıkların ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır. [31]

2.2.7. Primer Biliyer Kolanjitte Prognoz ve Hastalık Seyri

Primer biliyer kolanjit (PBC), klinik seyri oldukça heterojen olan kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Hastalığın doğal seyri bireyler arasında belirgin farklılık gösterebilmekte; bazı hastalarda uzun süre stabil bir seyir izlenirken, bazı hastalarda ilerleyici fibrozis, siroz, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. Güncel yaklaşımda PBC'nin yalnızca tanınması değil, aynı zamanda tanı anından itibaren **risk sınıflamasının** yapılması ve hastaların uzun dönem prognoz açısından değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. [32]

Tedavi edilmemiş klasik PBC olgularında hastalık zaman içinde küçük intrahepatik safra yollarının kaybı, ilerleyici kolestaz, fibrozis ve siroza doğru ilerleyebilmektedir. Ancak günümüzde **ursodeoksikolik asit (UDCA)** tedavisinin yaygın kullanıma girmesi ile birlikte hastalığın doğal seyri belirgin şekilde değişmiştir. UDCA, birçok hastada biyokimyasal düzelme sağlayarak hastalık progresyonunu yavaşlatmakta ve transplantasyonsuz sağkalımı iyileştirmektedir. Buna rağmen tüm hastalar tedaviye aynı düzeyde yanıt vermemekte, bu nedenle prognozun belirlenmesinde tedavi yanıtı merkezi bir yer tutmaktadır. [32]

PBC'de prognozu belirleyen en önemli değişkenlerden biri **UDCA'ya biyokimyasal yanıttır**. Özellikle tedavinin ilk yılında serum alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin düzeylerindeki değişim, uzun dönem karaciğer ilişkili sonuçlarla güçlü biçimde ilişkilidir. Yetersiz biyokimyasal yanıt gösteren hastalarda karaciğer transplantasyonu veya ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. Son yıllarda yalnızca "yeterli yanıt" değil, daha düşük ALP düzeylerine ulaşılmasının da daha iyi transplantasyonsuz sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiş; bu nedenle derin biyokimyasal yanıtın prognostik önemi giderek daha fazla vurgulanmaktadır. [33]

PBC'de risk değerlendirmesi amacıyla çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir. Bunlar arasında günümüzde en yaygın kullanılan skorlamalar **GLOBE skoru** ve **UK-PBC risk skoru**dur. UK-PBC risk skoru, UDCA tedavisi altındaki hastalarda 5, 10 ve 15 yıllık

son dönem karaciğer hastalığı riskini öngörmek amacıyla geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Benzer şekilde GLOBE ve UK-PBC skorlarının, uzun dönem klinik sonuçları öngörmede klasik biyokimyasal yanıt kriterlerine göre daha güçlü araçlar olduğu gösterilmiştir. Bu skorlar, yüksek riskli hastaların daha yakın izlenmesi ve ikinci basamak tedavilere yönlendirilmesi açısından klinik uygulamada önem taşımaktadır. [34]

Prognozu etkileyen diğer faktörler arasında tanı anındaki hastalık evresi, ileri fibrozis veya siroz varlığı, persistan bilirubin yüksekliği, trombosit düşüklüğü ve karaciğer sertliğinde artış yer almaktadır. Özellikle bilirubin, ileri evre hastalık ve kötü prognoz ile yakından ilişkili güçlü bir belirteçtir. Ayrıca düşük riskli gibi görünen bazı hastalarda dahi yüksek karaciğer sertliği değerlerinin olumsuz prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir; bu durum biyokimyasal parametrelerin tek başına her zaman yeterli olmadığını düşündürmektedir. [32]

PBC'nin klinik seyrinde komplikasyon gelişimi de prognoz açısından önemlidir. İlerleyici hastalıkta portal hipertansiyon, özofagus varisleri, asit, hepatik ensefalopati ve karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. Buna ek olarak hepatoselüler karsinom (HCC), özellikle **sirotik hastalarda** anlamlı bir komplikasyondur. Yakın tarihli veriler, HCC insidansının PBC sirozu olan hastalarda belirgin olarak daha yüksek olduğunu, siroz olmayan PBC hastalarında ise daha düşük seyrettiğini göstermektedir. Bu nedenle özellikle ileri fibrozis veya siroz gelişen olgularda HCC açısından uygun sürveyans önem taşımaktadır. [32]

Güncel kılavuzlar PBC'nin yaşam boyu izlem gerektiren bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır. Hastaların yalnızca biyokimyasal tedavi yanıtı açısından değil; semptom yükü, fibrozis progresyonu, portal hipertansiyon komplikasyonları, kemik hastalığı ve hepatoselüler karsinom riski yönünden de düzenli değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle PBC'de hastalık seyrinin yönetimi, tanı sonrası tek seferlik bir değerlendirmeden çok, **uzun dönem bireyselleştirilmiş takip** yaklaşımını gerektirir. [32]

İleri evre hastalıkta veya medikal tedaviye rağmen dekompansasyon gelişen olgularda **karaciğer transplantasyonu** etkili tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte transplantasyon sonrası dönemde de bazı hastalarda rekürren PBC gelişebildiği ve bunun greft ile hasta sağkalımı üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle prognoz değerlendirmesi yalnızca natif karaciğer dönemini değil, ileri evre hastalarda transplantasyon sonrası süreci de kapsayan geniş bir perspektifle ele alınmalıdır.[35]

PBC'de prognoz; hastalığın başlangıç evresi, fibrozis derecesi, UDCA'ya biyokimyasal yanıt ve zaman içindeki tedavi yanıtının sürekliliği ile yakından ilişkilidir.

Günümüzde erken tanı, düzenli risk sınıflaması ve yetersiz yanıtlı hastaların erken dönemde belirlenmesi sayesinde birçok hastada daha iyi uzun dönem sonuçlar elde edilebilmektedir.[36]

2.3. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI (MASLD)

2.3.1. Tanım ve Terminoloji

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD), hepatositlerde yağ birikimi ile karakterize kronik bir karaciğer hastalığı olup daha önce **non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)** olarak adlandırılan hastalığın yeni terminolojisini ifade etmektedir. 2023 yılında uluslararası hepatoloji dernekleri ve uzmanlardan oluşan çok merkezli bir konsensus çalışması sonucunda NAFLD terminolojisinin yerine MASLD teriminin kullanılması önerilmiştir. Bu değişiklik hastalığın patogenezinde metabolik disfonksiyonun merkezi rolünü vurgulamak amacıyla yapılmıştır. [37]

Yeni sınıflandırmada "steatotik karaciğer hastalığı (SLD)" üst başlık olarak tanımlanmış ve bu başlık altında farklı etiyolojilere bağlı steatoz tabloları yer almıştır. Bu çerçevede metabolik disfonksiyon ile ilişkili olan tablo **MASLD** olarak tanımlanırken, metabolik risk faktörleri ile birlikte belirli düzeyde alkol tüketimi bulunan hastalar için **metabolik ve alkol ilişkili karaciğer hastalığı (MetALD)** terimi önerilmiştir. [38]

MASLD tanısı için temel kriter **hepatik steatozun varlığıdır**. Steatoz histolojik olarak hepatositlerin en az %5'inde yağ birikimi ile tanımlanmakta veya görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilmektedir. Buna ek olarak tanı için en az bir **kardiyometabolik risk faktörünün** bulunması gerekmektedir. Bu risk faktörleri arasında bmı 25 kg/m2 üzeri olması, serum açlık glukoz seviyesinin 100mg/dl üzerinde olması veya hba1c >5.7 % büyük olması , tip 2 diyabet tanısının olması veya tedavisini alıyor olması, kan basıncının >130/85 mmHg den yüksek olması veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olması , plazma trigliserid seviyesinin >150 mg/dl yüksek olması veya lipid düşürücü tedavi alıyor olması ve düşük HDL kolesterol düzeyinin olması veya lipid düşürücü tedavi alıyor olması yer almaktadır. [39]

MASLD günümüzde dünya genelinde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biridir. Küresel prevalansının yaklaşık **%30 civarında** olduğu bildirilmektedir ve obezite ile tip 2 diyabet prevalansındaki artışa paralel olarak görülme sıklığı giderek artmaktadır. [40]

Hastalığın klinik spektrumu geniş olup basit hepatik steatozdan inflamasyon ve hepatoselüler hasarın eşlik ettiği **metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit**

(MASH) tablosuna kadar ilerleyebilir. MASH gelişen hastalarda fibrozis progresyonu görülebilir ve ilerleyen dönemlerde siroz, hepatoselüler karsinom ve karaciğer yetmezliği gelişme riski artmaktadır. [41]

MASLD yalnızca karaciğer hastalığı olarak değerlendirilmemekte, aynı zamanda sistemik metabolik hastalıkların bir parçası olarak kabul edilmektedir. Hastalarda kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi metabolik komplikasyonların görülme riski artmıştır. Bu nedenle MASLD günümüzde önemli bir **küresel halk sağlığı sorunu** olarak kabul edilmektedir. [41]

2.3.2. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), günümüzde dünya genelinde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir. Hastalık daha önce **non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)** olarak adlandırılmakta iken, 2023 yılında uluslararası hepatoloji dernekleri tarafından gerçekleştirilen konsensus toplantısı sonucunda metabolik disfonksiyonun hastalık patogenezindeki merkezi rolünü vurgulamak amacıyla MASLD terminolojisi önerilmiştir. [37]

Küresel epidemiyolojik çalışmalar MASLD'nin dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermektedir. Güncel veriler, erişkin popülasyonda MASLD prevalansının yaklaşık **%30 civarında** olduğunu ve bu oran nedeniyle hastalığın dünya genelinde en yaygın kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edildiğini göstermektedir. [42]

Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik analizlerde MASLD prevalansının giderek arttığı bildirilmektedir. Örneğin Younossi ve arkadaşlarının epidemiyolojik değerlendirmelerinde erişkin popülasyonun yaklaşık **%38'inde MASLD bulunduğu**, ayrıca çocuk ve adolesanlarda prevalansın **%7–14** arasında değiştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, obezite ve tip 2 diyabet prevalansındaki artışa paralel olarak 2040 yılına kadar MASLD prevalansının **%50'nin üzerine çıkabileceği** öngörülmektedir[37]

MASLD prevalansı bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Küresel analizler Orta Doğu ve Güney Amerika'da prevalansın daha yüksek olduğunu, Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise orta düzeyde seyrettiğini göstermektedir. Bu farklılıkların genetik faktörler, yaşam tarzı, diyet alışkanlıkları ve metabolik risk faktörlerinin dağılımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. [37]

Yaş dağılımı incelendiğinde MASLD'nin prevalansının yaşla birlikte arttığı ve özellikle orta yaş ve ileri yaş popülasyonunda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda obezite ve metabolik sendrom sıklığındaki artış nedeniyle genç

erişkinlerde ve hatta adolesan popülasyonda da hastalığın görülme sıklığının arttığı dikkat çekmektedir. [43]

Metabolik risk faktörleri MASLD epidemiyolojisinde merkezi rol oynamaktadır. Obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenlerinin varlığında hastalığın görülme riski belirgin şekilde artmaktadır. Özellikle tip 2 diyabetli hastalarda MASLD prevalansının yaklaşık **%65** civarında olduğu bildirilmiştir. [37]

MASLD yalnızca karaciğer hastalığı olarak değil, aynı zamanda sistemik metabolik bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir. Hastalık kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı ve bazı maligniteler için artmış risk ile ilişkilidir. Bu nedenle MASLD'nin epidemiyolojisi yalnızca karaciğer hastalıkları açısından değil, genel metabolik hastalık yükü açısından da önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. [44]

Sonuç olarak MASLD, küresel prevalansı hızla artan ve metabolik hastalıkların yaygınlaşması ile birlikte gelecekte sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturması beklenen bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın epidemiyolojisinin ve risk faktörlerinin anlaşılması, erken tanı ve koruyucu stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. [44]

2.3.3. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığında Risk Faktörleri

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), metabolik sendrom bileşenleri ile yakından ilişkili olan multifaktöriyel bir karaciğer hastalığıdır. Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı özellikleri önemli rol oynamaktadır. MASLD'nin başlıca risk faktörleri arasında **obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon** gibi metabolik sendrom bileşenleri yer almaktadır. [45]

Obezite MASLD için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Adipoz dokudaki artış özellikle viseral yağ birikimi ile birlikte hepatik yağ depolanmasını artırmakta ve hepatik insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Obez bireylerde MASLD prevalansının belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve hastalığın daha ilerleyici seyredebileceği bildirilmiştir. [43]

Tip 2 diyabet de MASLD gelişimi ile güçlü şekilde ilişkilidir. Diyabetik hastalarda hepatik yağ birikimi ve inflamasyon daha sık görülmekte, ayrıca bu hastalarda fibrozis progresyonu ve metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) gelişme riski artmaktadır. Bunun yanında MASLD ile tip 2 diyabet arasında **çift yönlü bir ilişki** bulunduğu; yani MASLD'nin insülin direncini artırabileceği ve diyabet gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. [46]

Dislipidemi MASLD gelişiminde önemli rol oynayan diğer bir metabolik risk faktörüdür. Özellikle hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeyi hepatik lipid birikimini artırarak steatoz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte hipertansiyon ve metabolik sendromun diğer bileşenleri de MASLD riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır. [47]

Yaşam tarzı faktörleri de hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Fiziksel aktivite azlığı, yüksek kalorili diyet, özellikle rafine karbonhidrat ve doymuş yağ açısından zengin beslenme alışkanlıkları hepatik yağ birikimini artırabilmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda sosyal faktörler, sedanter yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin de MASLD gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. [48]

Genetik faktörlerin de MASLD gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle lipid metabolizması ile ilişkili bazı genetik varyantların hepatik yağ birikimine yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin metabolik inflamasyonu etkileyerek hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. [49]

Sonuç olarak MASLD gelişimi; metabolik risk faktörleri, genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks bir süreçtir. Bu nedenle hastalığın önlenmesi ve yönetiminde metabolik risk faktörlerinin kontrolü büyük önem taşımaktadır

2.3.4. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığının Patogenezi

MASLD'nin patogenezi karmaşık ve çok faktörlü bir süreçtir. Günümüzde hastalığın gelişimini açıklamak için en yaygın kabul edilen model **"multiple-hit" hipotezi**dir. Bu modele göre hepatik yağ birikimi, insülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin eş zamanlı etkisi hastalığın ortaya çıkmasına ve ilerlemesine neden olmaktadır. [50]

MASLD patogenezinde merkezi rol oynayan mekanizmalardan biri **insülin direncidir**. İnsülin direnci sonucunda adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı artmakta ve bu yağ asitleri karaciğere taşınarak hepatositlerde trigliserid birikimine yol açmaktadır. Bunun sonucunda hepatik steatoz gelişmekte ve metabolik stres artmaktadır. [51]

Hepatositlerde aşırı lipid birikimi lipotoksisite olarak adlandırılan sürece yol açmaktadır. Lipotoksisite hepatositlerde mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen türlerinin artışı ve hücresel stres yanıtlarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu süreçler inflamasyonun tetiklenmesine ve hepatoselüler hasarın gelişmesine neden olmaktadır.[39]

Oksidatif stres ve inflamasyon MASLD progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Hepatik lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin artışı hepatosit hasarını artırarak

basit steatozun **metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH)** tablosuna ilerlemesine neden olabilmektedir. Bu süreçte Kupffer hücreleri ve diğer immün hücrelerin aktivasyonu inflamatuvar yanıtı güçlendirmektedir. [50]

Son yıllarda **bağırsak-karaciğer aksı**nın MASLD patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler intestinal permeabiliteyi artırarak endotoksinlerin portal dolaşıma geçmesine neden olabilmekte ve bu durum hepatik inflamasyonu tetikleyebilmektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotası lipid metabolizması ve safra asidi metabolizması üzerinde de etkili olabilmektedir. [52]

MASLD'nin ilerleyici formu olan MASH geliştiğinde hepatik inflamasyon ve fibrozis belirginleşir. Fibrozis progresyonu zamanla siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimine yol açabilir. Bu nedenle MASLD patogenezinin anlaşılması, hastalığın ilerleyişini durdurmaya yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. [50]

2.4. PRİMER BİLİYER KOLANJİT VE MASLD BİRLİKTELİĞİ

Primer biliyer kolanjit (PBC) ve metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), patogenetik olarak farklı mekanizmalarla gelişen iki ayrı kronik karaciğer hastalığıdır. PBC, küçük intrahepatik safra yollarını hedef alan otoimmün kolestatik bir hastalık iken; MASLD, hepatik steatoz ve metabolik disfonksiyon ile karakterizedir. Bununla birlikte her iki hastalığın aynı hastada birlikte bulunabilmesi mümkündür ve bu birlikteliğin karaciğer fibrozisi, biyokimyasal yanıt ve uzun dönem prognoz üzerindeki etkisi son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Özellikle yeni adlandırma sisteminde MASLD'nin başka kronik karaciğer hastalıkları ile birlikte tanımlanabilmesi, PBC-MASLD birlikteliğine yönelik ilgiyi artırmıştır. [53]

PBC'de eşlik eden steatoz ya da MASLD sıklığı, genel popülasyondan daha yüksek görünmemektedir. Helsinki bölgesinden biyopsi temelli 2024 tarihli çalışmada, otoimmün ve toksik karaciğer hastalıkları olan 648 hastada steatoz oranı %15,6 olarak bulunmuş; steatozu olanların büyük çoğunluğunda bu durum MASLD ile uyumlu değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada PBC grubunda eşlik eden MASLD prevalansı yaklaşık **%12,4–18,2** aralığında bildirilmiş ve bu oran diğer incelenen primer karaciğer hastalıklarıyla benzer bulunmuştur. Yazarlar, eşlik eden MASLD prevalansının genel erişkin popülasyonda bildirilen oranlardan daha düşük olduğuna dikkat çekmiştir. [53]

Bununla birlikte farklı kohortlarda bildirilen oranlar belirgin değişkenlik gösterebilmektedir. Çin'den 789 PBC hastasını içeren retrospektif kohortta eşlik eden NAFLD oranı yalnızca **%2,2** olarak bildirilirken, 2025 tarihli başka bir PBC kohortunda 363 hastanın **%24,0**'ında eşlik eden NAFLD saptanmıştır. Bu farklılığın; hasta seçim kriterleri,

görüntüleme ya da histoloji kullanımındaki farklılıklar, etnik ve metabolik özellikler ile kullanılan tanı terminolojisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle PBC'de MASLD prevalansına ilişkin literatür henüz homojen değildir ve sonuçlar kullanılan tanısal yönteme göre dikkatle yorumlanmalıdır. [54]

PBC ve MASLD birlikteliğinin klinik önemi, yalnızca birlikte görülme sıklığından değil, hastalık seyrini değiştirip değiştirmediğinden kaynaklanmaktadır. Bu konuda erken dönem çalışmalardan biri olan 2018 tarihli retrospektif analizde, **PBC+NAFLD** hastaları ile yalnızca PBC olan hastalar karşılaştırılmış; eşlik eden NAFLD'nin PBC'nin aktivite, şiddet veya progresyonunu olumsuz etkilemediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, yalnızca PBC olan hastalarda başlangıç ALP ve GGT düzeyleri ile FIB-4 skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, steatoz varlığının PBC seyrini en azından belirgin biçimde kötüleştirmediğini düşündürmüştür. [55]

Benzer şekilde 2020 yılında yayımlanan çalışmada, bu kez PBC'nin **NAFLD'nin seyri** üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve PBC varlığının NAFLD'nin şiddetini ya da klinik gidişini kötüleştirmediği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada PBC eşlik eden grupta izlem sonunda FIB-4 değerlerinde daha az kötüleşme gözlenmiş, hatta orta derecedeki fibrozis kategorisinden daha düşük fibrozis kategorilerine geçişin daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu veriler, PBC ile birlikte bulunan steatozun beklenenin aksine daha agresif bir karaciğer hasarıyla ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. [56]

Daha yeni veriler de benzer yönde olmakla birlikte literatürde halen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 2025 tarihli retrospektif çalışmada, eşlik eden NAFLD bulunan PBC hastalarında bir yıllık ursodeoksikolik asit (UDCA) tedavisi sonrası biyokimyasal yanıt oranlarının yalnızca PBC olan hastalardan farklı olmadığı; buna karşın APRI ve FIB-4 skorlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada GLOBE skoruna göre 5, 10 ve 15 yıllık transplantasyonsuz sağkalım oranlarının da eşlik eden NAFLD bulunan grupta daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu bulguların retrospektif ve tek merkezli veri olduğu, dolayısıyla dikkatli yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır. [57]

PBC'de metabolik risk faktörlerinin dağılımı da bu birlikteliğin anlaşılması açısından önemlidir. Geniş bir Çin kohortunda PBC hastalarında en sık metabolik risk faktörleri **hiperlipidemi (%34,3)**, **hipertansiyon (%16,0)** ve **tip 2 diyabet (%11,9)** olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada hipertansiyonun daha kötü karaciğer ilişkili sonuçlarla ilişkili olduğu, buna karşılık hiperlipideminin daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili göründüğü rapor edilmiştir. Bu bulgu özellikle PBC'de görülen kolestatik dislipideminin klasik aterojenik metabolik dislipidemiden her zaman aynı biyolojik anlamı taşımadığını düşündürmektedir.

Dolayısıyla PBC hastalarında MASLD değerlendirilirken yalnızca lipid yüksekliği değil, tüm kardiyometabolik risk profili birlikte ele alınmalıdır. [54]

Patofizyolojik açıdan bakıldığında, PBC ve MASLD'nin birlikte bulunması teorik olarak fibrozis progresyonunu artırabilecek bir durum gibi görünmektedir. PBC'de safra yolu hasarı, kolestaz ve duktüler reaksiyon; MASLD'de ise insülin direnci, lipotoksisite ve düşük dereceli kronik inflamasyon ön plandadır. Bu iki mekanizmanın aynı karaciğerde birleşmesi teorik olarak fibrogenezi hızlandırabilir. Bununla birlikte bugüne kadarki klinik veriler, bu teorik beklentinin her zaman pratiğe yansımadığını göstermektedir. Mevcut insan verilerinde eşlik eden steatozun PBC prognozunu belirgin biçimde kötüleştirdiğine dair güçlü ve tutarlı kanıt henüz ortaya konulamamıştır.[55]

Bu çelişkili gibi görünen durumun birkaç olası açıklaması vardır. Birincisi, PBC hastaları sıklıkla kadın cinsiyette ve daha düşük hepatik steatoz prevalansına sahip bir grubu temsil edebilir. İkincisi, PBC'deki kolestatik mikrosistem ve safra asidi sinyal yolakları, klasik metabolik steatoz biyolojisinden farklı bir karaciğer ortamı oluşturabilir. Üçüncüsü, mevcut çalışmaların çoğu retrospektif olup hasta sayıları sınırlıdır; ayrıca bazı çalışmalarda steatoz görüntüleme ile, bazılarında biyopsi ile, bazılarında ise klinik kayıtlarla tanımlanmıştır. Bu metodolojik heterojenlik, sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. [58]

Sonuç olarak güncel literatür, PBC hastalarında MASLD/NAFLD birlikteliğinin mümkün olduğunu; ancak bildirilen prevalans oranlarının çalışmadan çalışmaya değiştiğini göstermektedir. Mevcut veriler, eşlik eden MASLD'nin PBC'de **UDCA yanıtını belirgin biçimde bozmadığını** ve bazı kohortlarda fibrozis belirteçleri ile uzun dönem prognozun daha kötü olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte bu konuya ilişkin mevcut kanıt düzeyi halen sınırlıdır ve sonuçların prospektif, çok merkezli ve standart tanı kriterleri kullanılan çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle PBC'li hastalarda MASLD varlığının değerlendirilmesi, özellikle metabolik risk faktörleri, fibrozis belirteçleri ve uzun dönem klinik sonuçlar açısından ayrı bir araştırma alanı olarak önemini korumaktadır. [57]

2.5. ÇALIŞMANIN AMACI

Primer biliyer kolanjit (PBC), küçük intrahepatik safra yollarının kronik inflamasyonu ve progresif destrüksiyonu ile karakterize otoimmün bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Günümüzde ursodeoksikolik asit tedavisi ile birçok hastada hastalık progresyonu yavaşlatılabilse de bazı hastalarda fibrozis ilerlemesi ve karaciğer ilişkili komplikasyonlar gelişmeye devam etmektedir. Bu nedenle PBC hastalarında hastalık seyrini etkileyebilecek ek faktörlerin belirlenmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), dünya genelinde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biri olup obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi kardiyometabolik risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. MASLD'nin farklı kronik karaciğer hastalıkları ile birlikte bulunabileceği ve bu durumun karaciğer fibrozisi ile hastalık progresyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte PBC hastalarında MASLD prevalansı ve bu birlikteliğin hastalık seyri üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır ve mevcut çalışmalar heterojen sonuçlar bildirmektedir.

Bu çalışmanın amacı, primer biliyer kolanjit tanısı ile izlenen hastalarda metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) prevalansını belirlemek ve MASLD varlığının PBC'nin klinik seyri, biyokimyasal özellikleri ve fibrozis göstergeleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Ayrıca MASLD varlığı ile metabolik risk faktörleri, laboratuvar parametreleri ve non-invaziv fibrozis skorları arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Bu doğrultuda elde edilecek verilerin, PBC hastalarında MASLD birlikteliğinin klinik öneminin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı ve bu hasta grubunun risk sınıflamasında yararlı olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları / Gastroenteroloji Kliniği Karaciğer Polikliniği'nde takip edilen primer biliyer kolanjit (PBK) tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerinin retrospektif olarak incelendiği kesitsel ve gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmaya, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Karaciğer Polikliniği'nde takipli toplam **125 primer biliyer kolanjit tanılı hasta** dahil edilmesi planlanmıştır.

3.3. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalar dahil edilecektir:

1. Kolestatik enzim yüksekliği (alkalen fosfataz ≥ 1.5 kat)
2. Antimitokondriyal antikor (AMA) ve/veya AMA-M2 pozitifliği
3. Anti-gp210 veya Anti-sp100 pozitifliği
4. 1. kriter ile birlikte 2 veya 3. kriterin bulunması
5. Bu kriterlerin bulunmadığı durumlarda karaciğer biyopsisinde non-süpüratif kolanjit ve küçük/orta çaplı safra yolu destrüksiyonu
6. Tanı anında ursodeoksikolik asit (UDCA) tedavisinin 13–15 mg/kg dozunda başlanmış ve takipte devam ediyor olması
7. En az 6 ay süre ile takip edilmiş olmak
8. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) tanısının 2023 yılında tanımlanan yeni nomenklatür kriterlerine göre değerlendirilmiş olması
9. 18 yaş ve üzeri hastalar

3.4. DIŞLAMA KRİTERLERİ

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakılacaktır:

1. Hepatit B veya Hepatit C enfeksiyonu bulunan hastalar
2. İlaç ilişkili karaciğer hasarı olan hastalar

3. Alkol ilişkili karaciğer hastalığı bulunan hastalar
4. Tanı anında hepatoselüler karsinom (HCC) varlığı
5. MASLD tanısı için gerekli kardiyometabolik risk faktörleri değerlendirilmemiş olan hastalar
6. Eksik klinik, laboratuvar veya görüntüleme verisi bulunan hastalar

3.5. VERİ TOPLAMA

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak hastanemizin **Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HİS)**üzerinden elde edilen laboratuvar ve radyoloji kayıtları ile Karaciğer Polikliniği hasta takip dosyaları incelenerek toplanacaktır.

Toplanan veriler şunları içermektedir:

3.5.1. Demografik Veriler

- Yaş
- Cinsiyet

3.5.2. Antropometrik Veriler

- Boy
- Kilo
- Vücut kitle indeksi (BMI)

3.5.3. Klinik Veriler

- Obezite
- Tip 2 diyabet
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Eşlik eden kronik hastalıklar

3.5.4. Laboratuvar Parametreleri

- AST
- ALT

- ALP
- GGT
- Total bilirubin
- Albumin
- Platelet sayısı

3.5.5. Görüntüleme Bulguları

Ultrasonografi veya mevcut diğer görüntüleme yöntemleri ile hepatik steatoz varlığı

3.6. MASLD TANIMI

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) tanısı, aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilecektir:

- Görüntüleme yöntemlerinde ve/veya karaciğer biyopsisinde hepatik steatoz varlığının gösterilmesi ve
- En az bir kardiyometabolik risk faktörünün bulunması:

1. BMI ≥ 25 kg/m2 veya wc >94 cm (erkeklerde) 80 cm (kadınlarda)
2. açlık glukoz ≥ 100mmol /L veya tokluk 2.saat glukoz seviyesinin ≥ 140 mmol/L yüksek olması veya Hba1c ≥ %5.7 ve üzerinde büyük olması veya tip 2 dm tedavisi alıyor olması
3. Kan basıncı seviyesinin ≥130/85 mmHg üstünde veya antihipertansif tedavi alıyor olması
4. Plazma trigliserid seviyesinin ≥ 150 mg/dl) üzerinde olması veya lipid düşürücü tedavi alıyor olması
5. Plazma HDL -kolesterol seviyesinin erkeklerde ≤ 40, kadınlarda ≤ 50 mg/dl olması veya lipid düşürücü tedavi alıyor olması

3.7. HASTA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrılacaktır:

- **Grup 1:** PBK + MASLD olan hastalar
- **Grup 2:** Yalnızca PBK olan hastalar

3.8. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ

İki grup aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırılacaktır:

- Demografik özellikler
- Klinik bulgular
- Laboratuvar parametreleri
- Ursodeoksikolik asit tedavi yanıtı
- Fibrozis göstergeleri
- Hepatoselüler karsinom gelişimi
- Karaciğer ilişkili mortalite
- Karaciğer ilişkisiz mortalite
- Transplantasyonsuz sağkalım

3.9. FİBROZİS DEĞERLENDİRMESİ

Karaciğer fibrozisi non-invaziv yöntemlerle değerlendirilecektir:

- FIB-4 skoru
- APRI skoru

3.10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi **SPSS 30.0** yazılımı kullanılarak yapılacaktır.

- Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) olarak ifade edilecektir
- Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak sunulacaktır

Gruplar arası karşılaştırmalarda:

- Student t-testi
- Mann-Whitney U testi
- Ki-kare testi
- Fisher exact testi

kullanılacaktır.

PBK ve MASLD birlikteliğinin hastalık seyri üzerindeki etkisi:

- **Univariate ve multivariate Cox regresyon analizi**
- **Kaplan-Meier sağkalım analizi**

ile değerlendirilecektir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi **p < 0.05** olarak kabul edilecektir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 143 primer biliyer kolanjit (PBK) hastası dahil edilmiştir. Hastaların tanı anındaki medyan yaşı 59.0 yıl (IQR: 52.0–67.0) olup, olguların büyük çoğunluğu kadınlardan oluşmaktadır (%87.3).

Hastaların antropometrik değerlendirmesinde medyan boy 159.0 cm (154.0–165.0), medyan kilo 70.0 kg (64.0–82.0)ve medyan vücut kitle indeksi (BMI) 28.1 kg/m² (25.7–30.5) olarak saptanmıştır.

Çalışma popülasyonunda MASLD prevalansı %21.7 (n=31) olarak bulunmuştur. Kardiyometabolik risk faktörleri incelendiğinde, hastaların %25.9'unda diyabetes mellitus, %47.2'sinde hipertansiyon mevcut olduğu görülmüştür. Lipid parametreleri değerlendirildiğinde, düşük HDL düzeyi olan hastaların oranı %50.0, trigliserid düzeyi ≥150 mg/dl olanların oranı ise %48.6 olarak saptanmıştır.

Görüntüleme bulgularına göre, hastaların %50.7'sinde başlangıç ultrasonografisinde hepatik steatoz izlenmiştir. FibroScan verisi bulunan hastalarda medyan kontrollü attenuasyon parametresi (CAP) 225.0 dB/m (200.5–254.0) ve medyan karaciğer sertliği (LSM) 9.0 kPa (6.5–14.5) olarak belirlenmiştir.

Hastaların %46.7'sine karaciğer biyopsisi uygulanmış olup, başlangıçta siroz varlığı %23.0 (n=31) olarak saptanmıştır.

Laboratuvar bulgularında, hastaların büyük çoğunluğunda alkalen fosfataz yüksekliği mevcut olup (%86.4), medyan ALP değeri 193.0 U/L (126.0–309.0) olarak bulunmuştur. Diğer biyokimyasal parametreler incelendiğinde; medyan GGT 118.5 U/L (66.2–285.5), ALT 37.5 U/L (24.8–70.0) ve AST 43.0 U/L (26.8–56.0) olarak saptanmıştır. Medyan total bilirubin değeri 0.7 mg/dl (0.47–1.19) ve albümin düzeyi 4.1 g/dl (3.8–4.4) olarak bulunmuştur.

Hematolojik ve diğer biyokimyasal parametrelerde medyan platelet sayısı 241,500/µL (180,500–295,000), kreatinin 0.72 mg/dl (0.66–0.82) ve INR 0.99 (0.93–1.08) olarak belirlenmiştir.

Non-invaziv fibrozis değerlendirmesinde medyan APRI skoru 0.67 (0.41–1.11) ve medyan FIB-4 skoru 1.47 (0.92–2.67) olarak bulunmuştur. GLOBE risk

skoru medyan değeri -0.01 (-0.74–0.73) olup, hastaların %24.5'i yüksek risk grubunda yer almaktadır.

Tedavi yanıt kriterlerine göre değerlendirildiğinde; Paris I kriterlerine göre yanıtsızlık oranı %30.2, Paris II kriterlerine göre %47.2, Barcelona kriterlerine göre %39.6 ve Rotterdam kriterlerine göre %23.6 olarak saptanmıştır.

Hastaların medyan takip süresi 61.6 ay (40.7–80.8) olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Temel Özellikleri

Parametre	**n**	**Tüm hastalar n=143**
Tanı Yaşı	143	59.0 (52.0-67.0)
Boy, cm	130	159.0 (154.0-165.0)
Kilo, kg	129	70.0 (64.0-82.0)
Vücut kitle indexi, kg/m^2	128	28.1 (25.7-30.5)
Kadın Cinsiyet	142	124 (87.3%)
MASLD	143	31(21.7%)
Diyabetes mellitus	143	37 (25.9%)
Hipertansiyon	142	67 (47.2%)
Düşük HDL (erkeklerde ≤ 40, kadınlarda ≤ 50), mg/dl	58	29 (50.0%)
Trigliserit ≥ 150 mg/dL	138	67 (48.6%)
Ultrasonografide yağlanma görüntüsü	142	72 (50.7%)
HDL kolesterol, mg/dL	135	55.0 (44.0-67.0)
Trigliserit, mg/dL	139	106.0 (75.5-146.0)
FibroScan CAP, dB/m	59	225.0 (200.5-254.0)
FibroScan LSM, kPa	59	9.0 (6.5-14.5)
Karaciğer biyopsisi yapılan	58	58 (46.7%)
Siroz varlığı	135	31(23.0%)
ALP yüksekliği	140	121(86.4%)
Platelet, /µL	142	241500 (180500 -295000)
ALP, U/L	141	193.0 (126.0-309.0)
GGT, U/L	140	118.5 (66.2-285.5)
ALT, U/L	140	37.5 (24.8-70.0)
AST, U/L	140	43.0 (26.8-56.0)
Total bilirubin, mg/dL	137	0.7 (0.47-1.19)
Albumin, g/dL	136	4.1 (3.8-4.4)
Sodyum, mmol/L	133	140.0 (138.0-141.0)
Kreatinine, mg/dL	137	0.72 (0.66-0.82)

INR	133	0.99 (0.93-1.08)
APRI	107	0.67 (0.41-1.11)
FIB-4	106	1.47 (0.92-2.67)
GLOBE risk skor	107	-0.01 (-0.74-0.73)
High-risk GLOBE kategori	106	26 (24.5%)
Paris I cevapsız	106	32 (30.2%)
Paris II cevapsız	106	50 (47.2%)
Barcelona cevapsız	106	42 (39.6%)
Rotterdam cevapsız	106	25 (23.6%)
Takip süresi, ay	106	61.6 (40.7-80.8)

Veriler median (IQR) veya n(%) olarak gösterilmiştir.

4.2. PBK VE PBK+MASLD GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

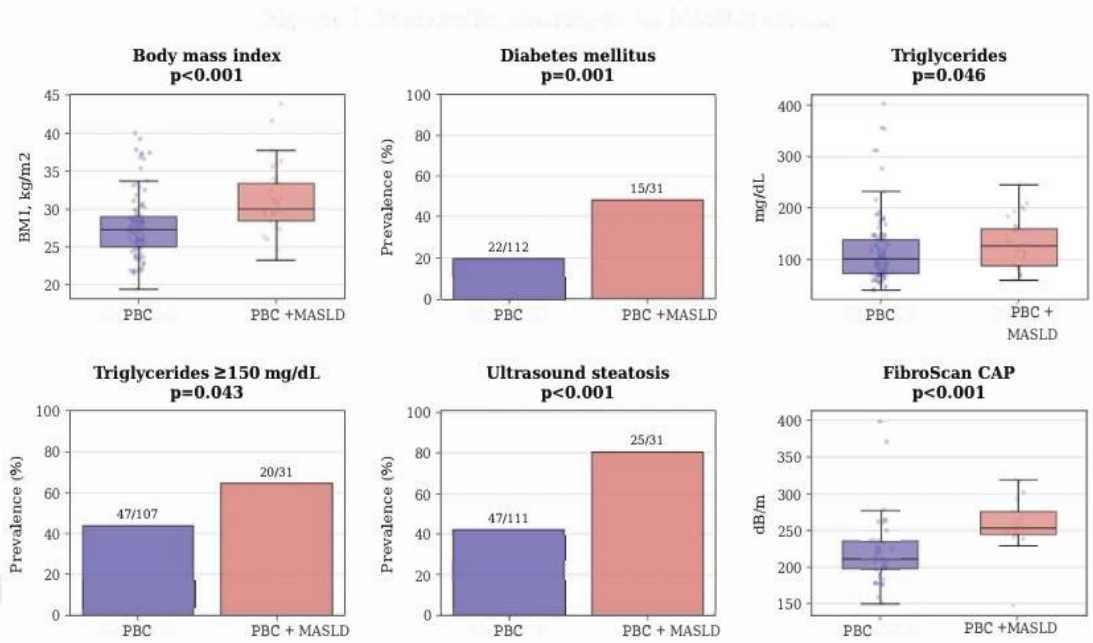
PBK ve PBK+MASLD grupları kardiyometabolik özellikler açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar saptandı (Şekil 1).

PBK+MASLD grubunda vücut kitle indeksi (BMI) değerleri PBK grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Ayrıca diyabetes mellitus prevalansı PBK+MASLD grubunda belirgin olarak daha yüksek olup, PBK grubunda 22/112 (%19.6) iken PBK+MASLD grubunda 15/31 (%48.4) olarak saptandı ($p=0.001$) .

Lipid parametreleri incelendiğinde, PBK+MASLD grubunda trigliserid düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlendi ($p=0.046$). Benzer şekilde, trigliserid düzeyi ≥150 mg/dL olan hasta oranı PBK+MASLD grubunda daha yüksek olup (20/31, %64.5), PBK grubuna kıyasla anlamlı fark saptandı (47/107, %43.9; $p=0.043$) .

Görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde, ultrasonografide hepatik steatoz varlığı PBK+MASLD grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (25/31, %80.6 vs 47/111, %42.3; $p<0.001$). Ayrıca FibroScan ile ölçülen kontrollü attenuasyon parametresi (CAP) değerleri de PBK+MASLD grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.001$) .

Bu bulgular, PBK+MASLD grubunun belirgin olarak daha yüksek kardiyometabolik risk profiline sahip olduğunu ve hepatik steatoz ile ilişkili parametrelerin bu grupta anlamlı şekilde arttığını göstermektedir.



Şekil 1: PBK ve MASLD birlikte olan hastalar ile sadece PBK olan hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

4.3. PBK ve PBK+MASLD GRUPLARININ KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

PBK hastaları, metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) varlığına göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı (Tablo 2).

Demografik özellikler açısından gruplar arasında tanı yaşı (60.0 vs 58.0 yıl; p=0.624) ve boy açısından anlamlı fark saptanmadı. Kadın cinsiyet oranı PBK+MASLD grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (%96.7 vs %84.8; p=0.121).

Antropometrik ve metabolik parametreler değerlendirildiğinde, PBK+MASLD grubunda kilo (74.5 vs 70.0 kg; p=0.009) ve vücut kitle indeksi (BMI) (30.1 vs 27.4 kg/m²; p<0.001) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca diyabetes mellitus prevalansı PBK+MASLD grubunda belirgin olarak daha yüksek saptandı (%48.4 vs %19.6; p=0.001). Trigliserid düzeyi ≥150 mg/dL olan hasta oranı da PBK+MASLD grubunda daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (%64.5 vs %43.9; p=0.043). Serum trigliserid düzeyleri de benzer şekilde PBK+MASLD grubunda daha yüksek bulundu (127.0 vs 102.0 mg/dl; p=0.046).

Görüntüleme bulgularında, ultrasonografide hepatik steatoz varlığı PBK+MASLD grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptandı (%80.6 vs %42.3; p<0.001). Ayrıca FibroScan kontrollü attenuasyon parametresi (CAP) değerleri PBK+MASLD grubunda belirgin olarak daha yüksek bulundu (253.0 vs 211.5 dB/m; p<0.001). Buna karşın karaciğer sertliği ölçümleri (LSM) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.841). Başlangıç siroz varlığı da iki grup arasında benzerdi (%23.3 vs %22.9; p=0.956).

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, AST düzeyleri PBK+MASLD grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu (29.0 vs 46.0 U/L; p=0.001). Benzer şekilde total bilirubin düzeyleri de PBK+MASLD grubunda daha düşük saptandı (0.56 vs 0.78 mg/dL; p=0.007). Diğer karaciğer enzimleri (ALT, ALP, GGT) ve hematolojik parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Hastalık şiddeti ve prognoz göstergeleri değerlendirildiğinde, PBK+MASLD grubunda GLOBE risk skoru daha düşük bulundu (-0.41 vs 0.25; p=0.013) ve yüksek riskli GLOBE kategoriye giren hasta oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı (%4.8 vs %29.4; p=0.022).

Benzer şekilde karaciğer fonksiyonunu yansıtan ALBI skoru hem başlangıçta (-2.95 vs -2.69; p=0.002) hem de 1. yılda (-3.06 vs -2.83; p=0.004) PBK+MASLD grubunda daha iyi bulundu. ALBI evrelemesine göre de PBK+MASLD grubunda grade 1 hasta oranı daha yüksek (%90.5 vs %56.5; p=0.005) ve grade 2 hasta oranı daha düşük (%9.5 vs %38.8; p=0.01) olarak saptandı.

Non-invaziv fibrozis skorları değerlendirildiğinde, PBK+MASLD grubunda APRI (0.37 vs 0.79; p<0.001) ve FIB-4 (0.91 vs 1.74; p<0.001) skorlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. MELD-Na ve Child-Pugh skorları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde, Paris I, Paris II, Barcelona ve Rotterdam kriterlerine göre yanıtsızlık oranları PBK+MASLD grubunda daha düşük olmakla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (tüm p>0.05).

Tablo 2: MASLD ve PBK birlikte olan ve sadece PBK Olan hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Parametre	PBK (n=112)	PBC ve MASLD (n=31)	P
Tanı yaşı ,yıl	60.0 (52.0-67.0)	58.0 (52.5-65.5)	0.624
Boy, cm	159.0 (154.0-165.0)	159.0 (153.0-162.2)	0.367
Kilo, kg	70.0 (63.0-78.5)	74.5 (69.2-87.0)	0.009
Vücut kitle indexi, kg/m^2	27.4 (25.0-29.0)	30.1 (28.4-33.4)	<0.001
Kadın cinsiyet	95/112 (84.8%)	29/30 (96.7%)	0.121
Diyabetes mellitus	22/112 (19.6%)	15/31 (48.4%)	0.001
Hipertansiyon	49/111 (44.1%)	18/31 (58.1%)	0.17
Düşük HDL (erkeklerde ≤ 40, kadınlarda ≤ 50), mg/dl	21/44 (47.7%)	8/14 (57.1%)	0.539
Trigliserid ≥ 150 mg/dL	47/107 (43.9%)	20/31 (64.5%)	0.043
HDL kolesterol, mg/dL	55.0 (43.0-68.0)	55.5 (47.2-61.5)	0.849
Trigliserid, mg/dL	102.0 (74.0-138.2)	127.0 (88.0-160.0)	0.046
FibroScan CAP, dB/m	211.5 (197.5-235.2)	253.0 (245.0-276.0)	<0.001
FibroScan LSM, kPa	9.1 (6.3-15.5)	8.6 (7.3-14.3)	0.841
Siroz varlığı	24/105 (22.9%)	7/30 (23.3%)	0.956
ALP yüksekliği	97/111 (87.4%)	24/29 (82.8%)	0.517
Platelet, /µL	232500 (175500-290750)	252000 (219000 - 334250)	0.1
ALP, U/L	194.5 (130.0-312.2)	156.0 (114.0-257.0)	0.305
GGT, U/L	120.0 (72.5-299.5)	94.0 (32.0-262.0)	0.306
ALT, U/L	43.0 (26.0-71.5)	34.0 (23.0-51.0)	0.175
AST, U/L	46.0 (29.5-60.0)	29.0 (22.0-40.0)	0.001
Total bilirubin, mg/dL	0.78 (0.49-1.36)	0.56 (0.4-0.68)	0.007
Albumin, g/dL	4.1 (3.72-4.4)	4.21 (4.0-4.4)	0.272
Sodyum, mmol/L	140.0 (138.0-141.0)	139.0 (137.5-141.0)	0.839
Kreatinine, mg/dL	0.72 (0.67-0.83)	0.69 (0.64-0.78)	0.254
INR	0.99 (0.93-1.08)	0.99 (0.96-1.09)	0.471
GLOBE risk skor	0.25 (-0.68-0.92)	-0.41 (-1.04-0.1)	0.013
High-risk GLOBE kategori	25/85 (29.4%)	1/21 (4.8%)	0.022
ALBI skoru başlangıçta	-2.69 (-2.95--2.34)	-2.95 (-3.22--2.76)	0.002
ALBI grade 1 başlangıçta	48/85 (56.5%)	19/21 (90.5%)	0.005
ALBI grade 2 başlangıçta	33/85 (38.8%)	2/21 (9.5%)	0.01

ALBI grade 3 başlangıçta	4/85 (4.7%)	0/21 (0.0%)	0.582
ALBI skoru 1.yıl	-2.83 (-3.03--2.46)	-3.06 (-3.21--2.9)	0.004
ALBI grade 1 1.yıl	55/85 (64.7%)	19/21 (90.5%)	0.031
ALBI grade 2 1.yıl	29/85 (34.1%)	2/21 (9.5%)	0.032
ALBI grade 3 1.yıl	1/85 (1.2%)	0/21 (0.0%)	1.0
APRI başlangıçta	0.79 (0.5-1.18)	0.37 (0.28-0.49)	<0.001
FIB-4 başlangıçta	1.74 (1.16-3.01)	0.91 (0.7-1.1)	<0.001
MELD-Na başlangıçta	9.0 (7.0-12.0)	6.5 (4.5-10.2)	0.067
Child-Pugh başlangıçta	5.0 (5.0-6.0)	5.0 (2.8-5.0)	0.084
Paris I cevapsız	29/85 (34.1%)	3/21 (14.3%)	0.111
Paris II cevapsız	42/85 (49.4%)	8/21 (38.1%)	0.352
Barcelona cevapsız	36/85 (42.4%)	6/21 (28.6%)	0.248
Rotterdam cevapsız	23/85 (27.1%)	2/21 (9.5%)	0.149

Veriler medyan (IQR) veya n(%) olarak gösterilmiştir.

4.4. KARACİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ VE FİBROZİS GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

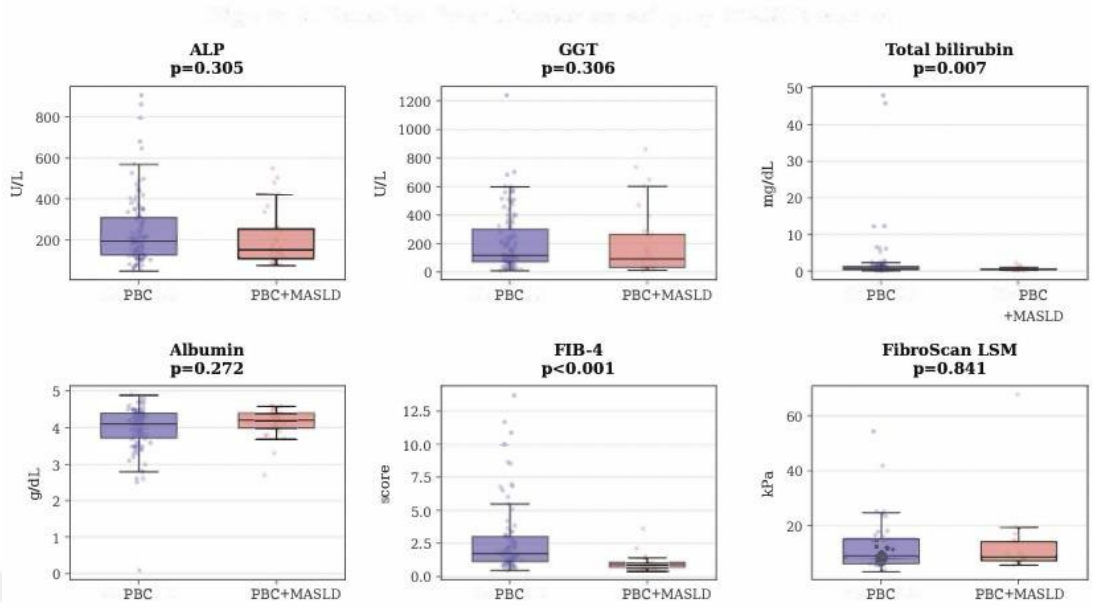
PBK ve PBK+MASLD grupları arasında karaciğer biyokimyasal parametreleri ve fibrozis göstergeleri karşılaştırıldığında bazı anlamlı farklılıklar saptandı (Şekil 2).

Kolestaz göstergeleri değerlendirildiğinde, alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) düzeyleri açısından PBK ve PBK+MASLD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.305 ve p=0.306). Benzer şekilde serum albumin düzeyleri de iki grup arasında farklılık göstermedi (p=0.272) .

Buna karşın total bilirubin düzeylerinin PBK+MASLD grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlendi (p=0.007) .

Karaciğer fibrozisinin non-invaziv göstergeleri incelendiğinde, FIB-4 skorunun PBK+MASLD grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0.001). Ancak FibroScan ile ölçülen karaciğer sertliği (LSM) değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.841) .

Bu bulgular, PBK+MASLD grubunda bazı biyokimyasal parametrelerin daha iyi olmasına rağmen, kolestaz göstergeleri ve karaciğer sertliği açısından gruplar arasında belirgin bir fark olmadığını göstermektedir.



Şekil 2: PBK ve MASLD birlikte olan hastalar ile sadece PBK olan hastaların karaciğer ve fibrozis parametrelerinin karşılaştırılması

4.5. PROGNOSTİK SKORLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

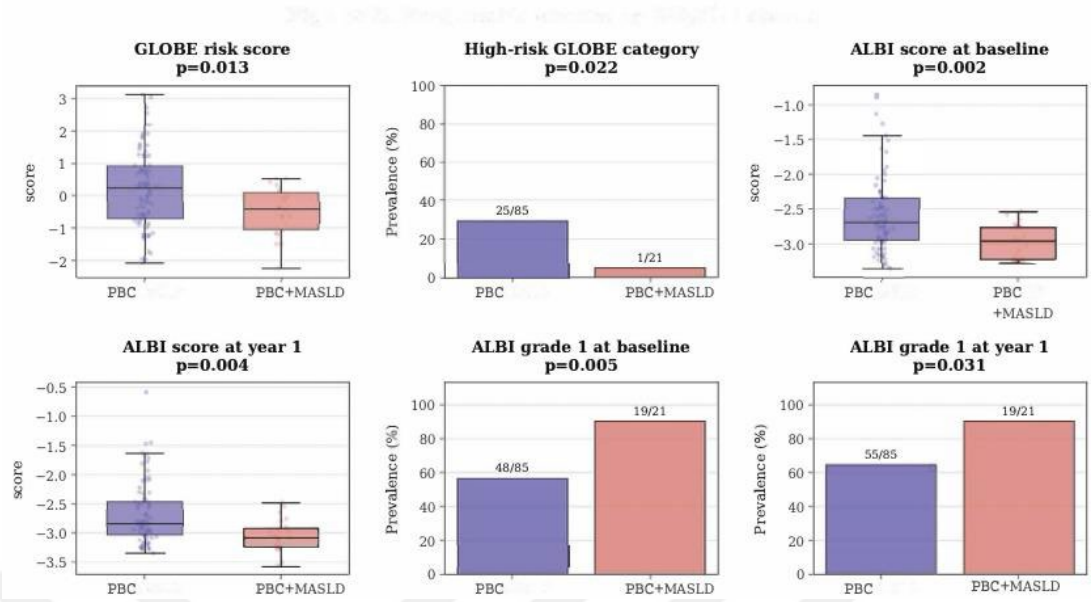
PBK ve PBK+MASLD grupları prognostik skorlar açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar saptandı (Şekil 3).

GLOBE risk skoru PBK+MASLD grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.013). Ayrıca yüksek riskli GLOBE kategorisinde yer alan hasta oranı PBK+MASLD grubunda belirgin olarak daha düşük saptandı (1/21 [%4.8] vs 25/85 [%29.4]; p=0.022) .

Karaciğer fonksiyonunu değerlendiren ALBI skoru incelendiğinde, hem başlangıçta (p=0.002) hem de 1. yıl değerlendirmesinde (p=0.004) PBK+MASLD grubunda anlamlı olarak daha düşük (daha iyi) olduğu gözlendi .

ALBI evrelemesine göre değerlendirildiğinde, PBK+MASLD grubunda başlangıçta ALBI grade 1 hasta oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (19/21 [%90.5] vs 48/85 [%56.5]; p=0.005). Benzer şekilde 1. yıl değerlendirmesinde de ALBI grade 1 oranı PBK+MASLD grubunda daha yüksek saptandı (19/21 [%90.5] vs 55/85 [%64.7]; p=0.031) .

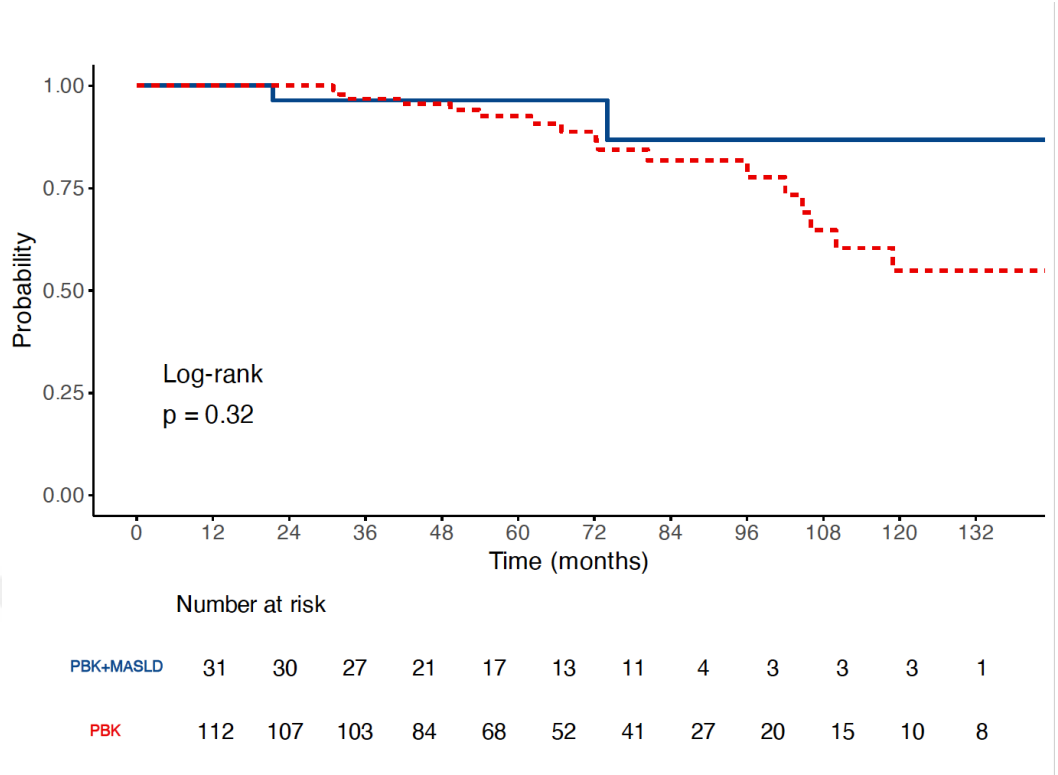
Bu bulgular, PBK+MASLD grubunun prognostik skorlar açısından daha düşük risk profiline ve daha iyi karaciğer fonksiyonuna sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 3: PBK ve MASLD birlikte olan hastalar ile sadece PBK olan hastaların prognostik skorlarının karşılaştırılması

4.6. KAPLAN MEİER SAĞKALIM ANALİZİ

Kaplan–Meier sağkalım analizi, MASLD olan PBK ile sadece PBK olan hastaların arasında transplantsız sağkalım açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koydu. (log-rank p=0,32). (Şekil 4). MASLD ve PBK grubunda tahmini 1, 3 ve 5 yıllık transplantsız sağkalım oranları sırasıyla %100, %96,4 ve %96,4 iken, sadece PBK olan grupta bu oranlar %100, %96,8 ve %92,6 idi.



Şekil 4: PBK ve MASLD birlikte olan ve sadece PBK olan hastaların transplantsız sağkalım oranlarının Kaplan-Meier yöntemi ile karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ana bulgular PBK hastalarının tanı sırasındaki MASLD prevalansının %21.7 (n=31) olması, PBK + MASLD birlikte olan hastalarda APRI, FIB-4, ALBI ve GLOBE skorlarının tanı sırasında sadece PBK olan gruba göre daha düşük bulunması ve iki grup arasında karaciğer sertliği ölçümleri (LSM), Paris II UDKA cevapsızlık, izlem süresince transplantsız sağkalım açısından fark olmamasıdır.

Çalışmamızda median tanı yaşı 59 idi, ülkemizde yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada genel popülasyonda 50-59 yaş arası MASLD prevelansı %55.8 iken bizim PBK lı hasta popülasyonunda prevelansın düşük çıkma nedeni siroz varlığının %23 olması ve siroz varlığında steatoz gerilemiş olabileceği için MASLD tanısı koymak güçleşebilmektedir.[59] Yakın zamanda yayımlanan 20 çalışmadaki n = 4815 PBK'lı hastayı analiz eden systematic review ve meta-analizin sonuçlarında PBK'lı hastalarda pooled hepatik steatozis prevelansı %32.9 olarak saptanmıştır. [60] Bu meta-analizde MASLD değil, sadece steatozis varlığı değerlendirilmiştir, bizim kohortumuzda USG ile steatozis saptanma oranı %50.7 idi. Ayrıca, steatozun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (USG, transient elastografi, MR), hasta seçimi ve coğrafi/metabolik farklılıklar da prevalanstaki değişkenliğe katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda APRI, FIB-4 ve ALBI skorlarının PBK ve MASLD birlikte olan grupta daha düşük olması MASLD varlığının PBK hastaları için daha düşük oranda fibrozis varlığı ve daha iyi karaciğer rezervi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda bu noninvaziv skorlar heterojen olarak değerlendirilmiştir ve bazı çalışmalar bizim bulgularımız ile uyumlu değildir fakat 20 hastayı dahil eden meta-analizdeki bulgular da bizim çalışmamız ile uyumludur. Benzer şekilde PBK için prognoz tahmini yapmamızı sağlayan GLOBE skoru da PBK ve MASLD birlikte olan grupta daha düşük, yani kötü prognoz ihtimali gösteren yüksek risk oranı daha düşük oranda bulundu. PBK ile MASLD birlikteliğindeki bu koruyucu durumu açıklayan bir patogenez henüz ortaya atılmamıştır.

Bu meta-analizde PBK hastalarında eşlik eden hepatik steatozun hepatik dekompansasyon, hepatoselüler karsinom gelişimi, transplantasyon ihtiyacı veya

tedavi yanıtı üzerinde belirgin olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PBK+MASLD grubunda transplantasyonsuz sağkalım, Paris II UDCA yanıtsızlığı ve karaciğer sertliği ölçümleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durum, PBK'da eşlik eden steatozun klinik etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu meta-analizde AIH hastalarında steatozun daha yüksek hepatik dekompansasyon ve HCC riski ile ilişkili olduğu, ancak bu ilişkinin PBK için gösterilemediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda dikkat çekici olarak PBK+MASLD grubunda APRI, FIB-4, ALBI ve GLOBE skorlarının daha düşük bulunmasına rağmen LSM değerlerinin benzer olması, eşlik eden steatozun biyokimyasal ve prognostik skorları etkileyebileceğini ancak bunun fibrozis yüküne veya kısa-orta dönem klinik sonuçlara doğrudan yansımayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle APRI ve FIB-4 gibi skorların yaş, trombosit ve transaminaz düzeylerinden etkilenmesi nedeniyle metabolik fenotipin bu skorlar üzerinde modifiye edici etkileri olabilir. Ayrıca PBK hastalarında kolestatik dislipideminin kardiyovasküler açıdan görece benign kabul edilmesine rağmen, metabolik steatozun karaciğer ilişkili uzun dönem sonuçlar üzerindeki etkisi halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Sonuç olarak, bulgularımız PBK hastalarında MASLD birlikteliğinin sık olduğunu ancak uzun dönem karaciğer ilişkili sonuçlar üzerinde belirgin olumsuz etki göstermediğini desteklemektedir. Bununla birlikte, MASLD prevalansının küresel olarak artması ve PBK hastalarının yaşam süresinin uzaması nedeniyle gelecekte bu birlikteliğin uzun dönem fibrozis progresyonu, kardiyovasküler risk ve HCC gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PBK hastalarının yaklaşık %22'sinde MASLD eşlik etmektedir. PBK ve MASLD birlikte olan hastalar ile sadece PBK olan hastalar arasında UDKA cevapsızlığı oranları, karaciğer sertliği ölçümleri ve uzun dönem transplantsız sağkalım arasında fark yoktur. PBK hastalarında MASLD'ın eşlik ediyor olması PBK hastalığının seyrini etkilememektedir. Çalışmamız tek merkezde, göreceli düşük sayıda PBK hastası ile yapılmış, retrospektif bir çalışma olduğu için prospektif ve daha büyük kohortlarla uzun dönem metabolik disfonksiyon ve transient elastografi ile düzenli aralıklarla izlenmiş kohortlarla yapılacak çalışmalar ile bu bulgular desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Del Barrio, M., Díaz-González, Á. & Alonso-Peña, M. Primary Biliary Cholangitis: Immunopathogenesis and the Role of Bile Acid Metabolism in Disease Progression. Int. J. Mol. Sci. 26, 7905 (2025).
2. Jallouli, I. Primary biliary cholangitis: a summary of pathogenesis and therapies. Ann. Gastroenterol. https://doi.org/10.20524/aog.2025.0953 (2025) doi:10.20524/aog.2025.0953.
3. Esteller, A. Physiology of bile secretion. World J. Gastroenterol. 14, 5641 (2008).
4. Kalra, A., Yetiskul, E., Wehrle, C. J. & Tuma, F. Physiology, Liver. (2026).
5. Boyer, J. L. Bile Formation and Secretion. in Comprehensive Physiology 1035–1078 (Wiley, 2013). doi:10.1002/cphy.c120027.
6. Reshetnyak, V. I. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. World J. Gastroenterol. 19, 7341 (2013).
7. Dave, H. D., Shumway, K. R. & Al Obaidi, N. M. Physiology, Biliary. (2026).
8. Cai, J.-S. & Chen, J.-H. The mechanism of enterohepatic circulation in the formation of gallstone disease. J. Membr. Biol. 247, 1067–82 (2014).
9. Li, T., Hasan, M. N. & Gu, L. Bile acids regulation of cellular stress responses in liver physiology and diseases. eGastroenterology 2, e100074 (2024).
10. Costa, V., Moreira, M., Costa, R. & Fontes, J. Primary Biliary Cholangitis Overlap With Autoimmune Hepatitis? A Case Report. J. Med. Cases 12, 131–133 (2021).
11. Tanaka, A., Ma, X., Takahashi, A. & Vierling, J. M. Primary biliary cholangitis. The Lancet 404, 1053–1066 (2024).
12. Costa, V., Moreira, M., Costa, R. & Fontes, J. Primary Biliary Cholangitis Overlap With Autoimmune Hepatitis? A Case Report. J. Med. Cases 12, 131–133 (2021).
13. Trivella, J., John, B. V. & Levy, C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. Hepatol. Commun. 7, (2023).
14. Gazda, J., Drazilova, S., Janicko, M. & Jarcuska, P. The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021, (2021).
15. Trivella, J., John, B. V. & Levy, C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. Hepatol. Commun. 7, (2023).
16. Tanaka, A., Ma, X., Takahashi, A. & Vierling, J. M. Primary biliary cholangitis. The Lancet 404, 1053–1066 (2024).
17. Sun, Y. et al. Women and Primary Biliary Cirrhosis. Clin. Rev. Allergy Immunol. 48, 285–300 (2015).
18. Lu, M. et al. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. Clinical Gastroenterology and Hepatology 16, 1342-1350.e1 (2018).

19. Tanaka, A., Ma, X., Takahashi, A. & Vierling, J. M. Primary biliary cholangitis. The Lancet 404, 1053–1066 (2024).
20. Papachristou, K., Angelara, M., Manganas, K. & Androutsakos, T. Primary Biliary Cholangitis Pathogenesis: A Pathophysiology-Based Narrative Review. Int. J. Mol. Sci. 27, 1388 (2026).
21. Angelara, M. et al. Primary biliary cholangitis. Treatment options in 2025. A narrative review. Front. Immunol. 16, (2025).
22. Nie, Y., Shi, Y. & Yang, Y. Gut Microbiota: Implications in Pathogenesis and Potential Therapeutic Target in Primary Biliary Cholangitis. J. Clin. Transl. Hepatol. 000, 000–000 (2025).
23. Sarcognato, S. et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica 113, 170–184 (2021).
24. Harada, K. et al. Histological characteristics of primary biliary cholangitis in patients with incomplete responses to ursodeoxycholic acid. Hum. Pathol. 166, 105957 (2025).
25. Hirschfield, G. M. et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut 67, 1568–1594 (2018).
26. Lynch, E. N. et al. Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives. World J. Hepatol. 14, 1111–1119 (2022).
27. Faisal, A. Understanding fatigue and pruritus in primary biliary cholangitis. Clin. Liver Dis. (Hoboken). 23, (2024).
28. Samur, S. et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. Hepatology 65, 920–928 (2017).
29. Tanaka, A. Current understanding of primary biliary cholangitis. Clin. Mol. Hepatol. 27, 1–21 (2021).
30. Lindor, K. D., Bowlus, C. L., Boyer, J., Levy, C. & Mayo, M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Clin. Liver Dis. (Hoboken). 15, 1–2 (2020).
31. Rodríguez Lugo, D. A., Coronado Tovar, J. J., Solano Villamarin, G. A. & Otero Regino, W. [Primary biliary cholangitis. Part 1. State of the art, epidemiology, physiopathology and clinical manifestations]. Rev. Gastroenterol. Peru 37, 357–364 (2017).
32. Hirschfield, G. M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J. Hepatol. 67, 145–172 (2017).
33. Huang, L.-X., Wang, Z.-L., Jin, R., Chen, H.-S. & Feng, B. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: criteria, epidemiology, and possible mechanisms. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 16, 1065–1078 (2022).
34. 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 63, 930–950 (2016).

35. Hirschfield, G. M. et al. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 15, 929–939 (2021).
36. Roberts, S. B. et al. Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis. JHEP Reports 6, 101168 (2024).
37. Younossi, Z. M., Kalligeros, M. & Henry, L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Clin. Mol. Hepatol. 31, S32–S50 (2025).
38. Rinella, M. E. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 78, 1966–1986 (2023).
39. Mejía-Guzmán, J. E., Belmont-Hernández, R. A., Chávez-Tapia, N. C., Uribe, M. & Nuño-Lámbarri, N. Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Molecular Mechanisms, Clinical Implications, and Emerging Therapeutic Strategies. Int. J. Mol. Sci. 26, 2959 (2025).
40. Rinella, M. E. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J. Hepatol. 79, 1542–1556 (2023).
41. Stefan, N., Yki-Järvinen, H. & Neuschwander-Tetri, B. A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. Lancet Diabetes Endocrinol. 13, 134–148 (2025).
42. Le, M. H. et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 20, 2809-2817.e28 (2022).
43. Miller, D. M., McCauley, K. F. & Dunham-Snary, K. J. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (<scp>MASLD</scp>): Mechanisms, Clinical Implications and Therapeutic Advances. Endocrinol. Diabetes Metab. 8, (2025).
44. Feng, G. et al. Unraveling the epidemiology of metabolic dysfunction-associated liver cancer: Insights from mixed etiologies, regional variations, and gender disparities. iLIVER 3, 100113 (2024).
45. Yanai, H., Adachi, H., Hakoshima, M., Iida, S. & Katsuyama, H. Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease—Its Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments. Int. J. Mol. Sci. 24, 15473 (2023).
46. Goto, H. & Takamura, T. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Complicated by Diabetes: Pathophysiology and Emerging Therapies. J. Obes. Metab. Syndr. 34, 224–238 (2025).
47. Yanai, H., Adachi, H., Hakoshima, M., Iida, S. & Katsuyama, H. Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease—Its Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments. Int. J. Mol. Sci. 24, 15473 (2023).
48. Hsu, C. & Alazawi, W. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Clinical Medicine 25, 100526 (2025).
49. Vidal-Cevallos, P. et al. The Relationship between Pathogenesis and Possible Treatments for the MASLD-Cirrhosis Spectrum. Int. J. Mol. Sci. 25, 4397 (2024).

50. Dua, A. et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): the interplay of gut microbiome, insulin resistance, and diabetes. Front. Med. (Lausanne). 12, (2025).
51. Berdowska, I., Matusiewicz, M. & Fecka, I. A Comprehensive Review of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Its Mechanistic Development Focusing on Methylglyoxal and Counterbalancing Treatment Strategies. Int. J. Mol. Sci. 26, 2394 (2025).
52. Zhou, M. et al. From gut to liver: Exploring the crosstalk between gut-liver axis and oxidative stress in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Ann. Hepatol. 30, 101777 (2025).
53. Danielsson, O., Vesterinen, T., Arola, J., Åberg, F. & Nissinen, M. J. Coexistence of metabolic-associated fatty liver disease and autoimmune or toxic liver disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 36, 961–969 (2024).
54. Zhao, D.-T. et al. Prevalence and prognostic significance of main metabolic risk factors in primary biliary cholangitis: a retrospective cohort study of 789 patients. Front. Endocrinol. (Lausanne). 14, (2023).
55. Minuk, G. Y. et al. Concomitant nonalcoholic fatty liver disease does not alter the activity, severity or course of primary biliary cholangitis. Liver International 38, 1110–1116 (2018).
56. Iluz-Freundlich, D., Uhanova, J., Grubert Van Iderstine, M. & Minuk, G. Y. The impact of primary biliary cholangitis on non-alcoholic fatty liver disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 33, 565–570 (2021).
57. Ren, W. et al. Concurrent nonalcoholic fatty liver disease may decrease liver fibrosis severity in patients with primary biliary cholangitis. BMC Gastroenterol. 25, 541 (2025).
58. Danielsson, O., Vesterinen, T., Arola, J., Åberg, F. & Nissinen, M. J. Coexistence of metabolic-associated fatty liver disease and autoimmune or toxic liver disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 36, 961–969 (2024).
59. Yilmaz, Y. The Prevalence of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in The Turkish Population: A Multicenter Study. Hepatology Forum https://doi.org/10.14744/hf.2021.2020. 0033 (2021) doi:10.14744/hf.2021.2020.0033.
60. Tan, J. J.-R. et al. Prevalence and clinical impact of hepatic steatosis on autoimmune liver disease: A systematic review and meta-analysis. Hepatol. Commun. 10, (2026).