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

PRİMER BİLİYER KOLANJİT HASTALARINDA MİYOPATİ VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yiğit Berk Şahin

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2026

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

PRİMER BİLİYER KOLANJİT HASTALARINDA MİYOPATİ VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yiğit Berk Şahin

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hatice Yasemin Balaban

ANKARA
2026

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimi sürecimde sağladığı yol göstericiliği, bilgi ve tecrübesi, hoşgörüsü, desteği ile beni akademik hayata hazırladığı için ve uzmanlık tezi süreçlerimin tamamındaki desteklerinden ve emeklerinden dolayı öncelikle kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Hatice Yasemin Balaban'a, varlıklarıyla hayatıma anlam katan, sevgileri ve destekleriyle her zaman yanımda olan anneme, babama ve eşime; katkılarından ötürü diğer tüm kıymetli hocalarım, meslektaşlarım ve çalışma arkadaşım olan Prof. Dr. Şaziye Şule Apraş Bilgen, Prof. Dr. Aslı Pınar, Doç. Dr. Adalet Elçin Yıldız, Doç. Dr. Osman Dağ, Uzm. Dr. Gözde Sevgi Bayram Kart, Uzm. Dr. Mete Tuğcan Üçdal, Uzm. Dr. Beyza Atay ve Rukiye Altın'a teşekkür ederim.

Dr. Yiğit Berk Şahin

ANKARA, 2026

ÖZET

Şahin, YB., Primer Biliyer Kolanjit hastalarında Miyopati varlığının değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2026. Primer Biliyer Kolanjit (PBK), intrahepatik safra yollarının kronik otoimmün destrüksiyonu ile karakterize bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Hastalarda yaşam kalitesini belirgin etkileyen halsizlik semptomunun altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda anti-mitokondriyal antikorlar ile ilişkili miyopati olgularının bildirilmesi, PBK'de kas tutulumunun sık olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada PBK hastalarında miyopati varlığının değerlendirilmesi, kas tutulumu ile ilişkili klinik özelliklerin belirlenmesi ve karnitin metabolizması ile olası ilişkinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda izlenen ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (European Association for the Study of the Liver, EASL) kriterlerine göre PBK tanısı alan 61 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, halsizlik semptomları, nörolojik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, miyopati biyobelirteçleri değerlendirildi. Kas tutuluma yönelik hem etiyolojik açıklama hem de potansiyel tedavi hedeflerinin tayini için serum karnitin profil analizini de içeren ileri incelemeler yapıldı. Çalışma sonucunda 2 (%3,3) hastada miyopati ile uyumlu olabilecek biyokimyasal ve serolojik bulgular saptandı. Kas tutulumu açısından şüpheli olan hastalarda miyopati ile uyumlu olabilecek manyetik rezonans bulguları saptandı. Ayrıca, hem sağlıklı popülasyon ile PBK hastaları arasında hem de kas tutulumu olan ve olmayan PBK hastaları arasında karnitin metabolizmasında farklılıklar vardı. Bulgularımız miyopatinin, halsizlik şikâyeti olan hastalarda gözden kaçan nadir bir karaciğer dışı PBK belirtisi olduğu göstermektedir. PBK ile ilişkili miyopatinin mekanizmalarını aydınlatmak için daha büyük PBK kohortlarında mitokondriyal ve metabolik fonksiyonları araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Primer biliyer kolanjit, miyopati, halsizlik, anti-mitokondriyal antikor, karnitin

ABSTRACT

Şahin, YB., Evaluation of the Presence of Myopathy in Patients with Primary Biliary Cholangitis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis. Ankara, 2026 Primary biliary cholangitis (PBC) is a cholestatic liver disease characterized by chronic autoimmune destruction of the intrahepatic bile ducts. The mechanisms underlying fatigue, a symptom that substantially impairs patients' quality of life, have not yet been fully elucidated. Recent reports of myopathy associated with antimitochondrial antibodies have suggested that muscle involvement may occur in PBC. This study aimed to evaluate the presence of myopathy in patients with PBC, identify clinical features associated with muscle involvement, and investigate its potential relationship with carnitine metabolism.

A total of 61 patients who were followed at Hacettepe University, the Department of Gastroenterology and diagnosed with PBC according to the European Association for the Study of the Liver (EASL) criteria were prospectively enrolled. The patients' demographic characteristics, fatigue symptoms, neurological examination findings, laboratory results, and biomarkers of myopathy were evaluated. Further investigations, including serum carnitine profile analysis, were conducted both to investigate the potential etiology of muscle involvement and to identify possible therapeutic targets.

Biochemical and serological findings potentially consistent with myopathy were detected in two patients. Magnetic resonance imaging findings consistent with myopathy were detected in these patients suspected of having muscle involvement. Furthermore, there were differences in carnitine metabolism both between the healthy population and patients with PBC, and between PBC patients with and without muscle involvement. Our findings suggest that myopathy is a rare extrahepatic manifestation of PBC, that is overlooked in patients with fatique. Further studies investigating the mitochondrial and metabolic functions in larger PBC cohorts are needed to elucidate the mechanisms of PBC-related myopathy.

Keywords: Primary biliary cholangitis, myopathy, fatigue, anti-mitochondrial antibody, carnitine.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ŞEKİLLER ix
TABLOLAR x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Primer Biliyer Kolanjit'in Tarihçesi 4
2.1.1. Primer Biliyer Kolanjitin Histopatolojisi 5
2.1.2. Primer Biliyer Kolanjitin Otoantikorlar ile İlişkilendirilmesi 6
2.2. Güncel Kılavuzlara Göre Primer Biliyer Kolanjit Tanısı ve Epidemiyolojisi 8
2.3. Primer Biliyer Kolanjit Patogenezi 9
2.3.1. Genetik ve Çevresel Etmenler 10
2.3.2. Mikrobiotanın Rolü 10
2.3.3. Patogeneze İmmünolojik Bakış Açısı 12
2.4. Primer Biliyer Kolanjit Tedavi ve Prognoz 13
2.5. Primer Biliyer Kolanjit İlişkili Halsizlik *(Fatigue)* 16
2.5.1. Halsizlik *(Fatigue)* Patogenezi 16
2.5.1.1. Halsizlik ve Mitokondri- Kas Tutulumu Ekseni 17
2.5.1.2. Halsizlik ve Komorbiditeler 19
2.6. Primer Biliyer Kolanjit Kas Tutulumuna Farklı Bir Perspektif: AMA-İlişkili Miyopati 27
2.7. Karnitin'in Primer Biliyer Kolanjit İlişkili Miyopatideki Potansiyel Rolü 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri 30
3.2. Halsizliğin Ölçülmesi ve Fonksiyonelliğin Değerlendirilmesi 32

3.3. Miyopati Değerlendirilmesi 32
3.4. Kardiyak Değerlendirme 34
3.5. Karnitin Ölçümü 34
3.6. Bütçe 35
3.7. Verilerin Analizi 35
4. BULGULAR 37
4.1. Biyokimyasal ve Serolojik Verilerin Değerlendirilmesi 39
4.2. Fonksiyonellik Anketlerinin Sonuçları: PBC40-QoL ve HAQ 42
4.3. Kardiyak Tutulum Sonuçları 42
4.4. Miyopati Değerlendirmesine Yönelik Tüm Vücut MR Sonuçları 43
4.5. Serum Karnitin Profilleri 44
4.6. Miyopati Açısından Şüpheli Vakalar 46
4.6.1. Vaka 1 46
4.6.2. Vaka 2 47
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 60
7. KAYNAKLAR 61
8. EKLER 82
Ek 1. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Onayı 82
Ek 2. HÜTF Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Onayı 83
Ek 3. Turnitin Orijinallik Raporu 84
Ek 4. Veri Toplama Formu 85

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	American Association for the Study of the Liver (Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği)
ACR	American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Koleji)
AE2	Anyon-exchanger 2
AİM	AMA-İlişkili Miyopati
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AMA	Anti-Mitokondriyal Antikor
ANA	Anti-Nükleer Antikor
AST	Aspartat aminotransferaz
BCOADC-E2	Branched-Chain 2-Oxo-Acid Dehydrogenase Complex (Dallı zincirli 2-okso-asit dehidrogenaz kompleksi E2 subüniti)
BNP	Beyin (B-tip) Natriüretik Peptid
CCL2	C-C motifli kemokin ligandı 2
CK-Total	Kreatin kinaz total
CRP	C-Reaktif Protein
CXCL1	Kemokin C-X-C motifli ligand 1
EASL	European Association for the Study of the Liver (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği)
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
EKG	Elektrokardiyografi
EMA	European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
ESR	Sedimentasyon
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology (Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği)
FDA	Food and Drug Administiration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)
FGF	Fibroblast büyüme faktörü

FXR	Farnesoid – X - Reseptör
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
HAQ	Health Assesment Questionnaire
HbA1c	Hemoglobin A1c
HPLC	Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
İİM	İdiopatik İnflamatuar Miyopatiler
LC-MS	Likit kromatografi – kütle spektrofotometrisi
LDH	Laktat Dehidrojenaz
MAA	Miyozit-Assosiye Antikorlar
MR	Manyetik Rezonans
MRC	Medical Research Council (kas gücü ölçüm skalası)
MHC	Majör Histokompabilite Kompleksi
MSA/MAA	Miyozit Spesifik Antikorlar/Miyozit Assosiye Antikorlar
NF-kB	Nükleer faktör-kappa beta
NK	Natural killer
OCTN2	Organik Katyon Transporter Tip 2
OGDC-E2	Oxoglutarate Dehidrogenase Complex-E2 (Oksoglutarat Dehidrogenaz Kompleksi E2 subüniti)
OCA	Obetikolik asit
PBC	Primary Biliary Cirrhosis/Cholangitis
PBK	Primer Bilyer Kolanjit
PBS	Primer Biliyer Siroz
PDC-E2	Pirüvat Dehidrogenaz Kompleksi – E2 Subünitesi
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör
ROS	Reactive Oxygen Species /Reaktif oksijen radikalleri
QoL	Quality of Life (Yaşam kalitesi)
SASP	Senesans-İlişkili Sekretuar Fenotip
SLC22A5	Solute Carrier Family 22 Member 5/ Solüt taşıyıcı ailesi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket)
TGR5	Takeda G-protein kenetli reseptör 5

TNF-alfa	Tümör nekroz faktörü-alfa
TLR	Toll-benzeri reseptör
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
UDKA	Ursodeoksikolik asit

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Lumbar kaslarda yamasal miyoziti telkin eden intensite değişiklikleri 43
Şekil 4.2. Belirgin farklılık gösteren serum karnitin metabolitleri 45

TABLOLAR

Tablo 2.1. Primer Biliyer Kolanjit tanılı hastalarda kas tutulumu olan vaka rapor ve serileri 21
Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri 38
Tablo 4.2. Biyokimyasal ve Serolojik Veriler 40
Tablo 4.3. MR bulguları 43
Tablo 4.4. Serum Karnitin Metabolitlerinin Sağlıklı Kontroller ve PBK Hastalarındaki Düzeyleri 44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer Biliyer Kolanjit (PBK), eski adıyla *"Primer Biliyer Siroz"* tedavi edilmediği takdirde intralobüler, interlobüler ve septal safra yollarında otoimmün T lenfositler aracılıklı kronik hasar ve yıkıma yol açarak; duktopeni, kolestaz, fibrozis ve de -eski adını hak edeceği ölçüde- siroza yol açan bir kronik karaciğer hastalığıdır. PBK, kronik otoimmün karaciğer hastalıklar içinde en yaygınıdır (1, 2). Hastalığın seyri ursodeoksikolik asit (UDKA)'in tedaviye girmesinden sonra değişmiştir. UDKA tedavisi sayesinde hastaların büyük bir kısmı normal popülasyon ile benzer yaşam süresi gösterirken bir kısmında ise hastalık siroza ilerleyişini sürdürmektedir. UDKA ile biyokimyasal yanıt gelişen (kolestaz enzimlerinin normalin üst limitinin 1,67 kat ve altına gelmesi) hastaların önemli bir bölümünde halsizlik ve kaşıntı gibi yaşam kalitesini etkileyen semptomlar devam edebilmektedir. Bu durum ise PBK'nin yalnızca karaciğer hasarıyla sınırlı olmayan ve sistemik etkileri bulunan kompleks bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hastalığın klinik bulguları ve seyrindeki heterojenite, patogenezde rol oynayan immünolojik ve metabolik mekanizmaların henüz tam olarak aydınlatılamadığını ortaya koymaktadır.

PBK patogenezinde temel rol oynayan temel etmenin Anti-Mitokondrial Antikorlar (AMA) olduğu düşünülmektedir. AMA "2-okso asit dehidrogenaz komplekslerinin E2 alt birimleri (PDC-E2)" başta olmak üzere immünodominant epitoplar içeren lipoik asitleri hedef alır (3). AMA pozitifliği, PBK hastalarının %90'ından fazlasında gözlenir (4) ve %98 oranında hastalığa spesifite gösterir (5). Nitekim PBK tanısındaki üç ana kriterden birisi olarak sayılmaktadır. Diğer yandan ise mitokondrideki birçok subüniti hedef alabilmesi, başka hastalıklarda da AMA pozitifliğinin bulunması ve AMA negatif PBK hastalarının da olması nedeniyle AMA'nın hastalıktaki rolü tam olarak anlaşılmış da değildir. AMA pozitifliği olan asemptomatik bireylerin 4 ile 28 yıla kadar takip edildiği çalışmalarda hastalar %36'dan %89'a kadar değişen oranlarda semptomatik hale gelmiştir. AMA pozitifliği saptanmasından semptomların ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre 2 ile 4,2 yıl arasında bulunmuştur (6).

PBK hastalarında en önemli ve en sık görülen semptom olan halsizliktir (*fatigue*). Çalışmalarına bakıldığında halsizliğin prevalansı %50 ile %78 arasında bildirilmektedir (7, 8). Yine hastalığın süresi ve şiddeti ile de halsizlik arasında bağlantı değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon veya nedensellik saptanamamıştır. Ayrıca şu aşamada hiçbir tedavi ajanı halsizlik yönünden semptomatik iyileşme sağlayamamaktadır (9).

PBK hastalarında halsizliğin neden bu kadar sık gözlendiğine dair yapılan çalışmalarda periferik ve santral etkili birçok mekanizma öne sürülmüştür. Öne sürülen bu periferik mekanizmaların hedeflerinden birisi de kaslardır. Nitekim rehberlerde veya ders kitaplarında dikkat çekilmese bile PBK ulusal kohort çalışmalarında, diğer birçok otoimmün hastalıkların yanı sıra, klinik olarak polimiyozit fenotipindeki inflamatuar miyopati ile birliktelik gösterilmiştir (10, 11). PBK ve kas tutulumuna dair ilk bildirim 1974'te Uhl ve ark. tarafından sistemik sklerozlu bir hastada yapılmıştır (12). Takiben literatürde sadece vaka raporu ve vaka serisi dahilinde yayınlanmış birçok vaka dikkat çekmektedir (Tablo 2.1). Bu vakalar incelendiğinde oldukça heterojen klinik özellikler barındırmakta ise de eşlik eden kardiyak tutulum, solunum kaslarda tutulumu ve disfaji varlığı gibi dikkat çekici birçok ortak özellikleri mevcuttur.

Literatür, Hepatoloji değil de Nöroloji ve Romatoloji tarafından yola çıkılarak incelendiğinde ise miyopati ile AMA pozitifliği arasındaki ilişki daha iyi tanımlanmıştır. Miyozit-Assosiye Antikorlar (MAA) içerisinde anti-PM/Scl, anti-U1-RNP, anti-Ku ve anti-Ro52 gibi pek çok antikorun yanı sıra AMA da yer almaktadır. İlave olarak "idiyopatik inflamatuar miyopatiler" çatısı altında "AMA-İlişkili Miyopati (AİM)" sınıfı tanımlanmıştır. İnflamatuar miyopati kohortlarında AMA pozitif miyopati prevalansı %0,6-11,3 arasında geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (13-16). Fakat AİM ile PBK arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamış ve hastaların klinik tablosu daha çok kardiyak ve solunum sistemi tutulumu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum hastaları değerlendirirken saptanan enzim yüksekliğinin daha çok kas yıkımına bağlanarak eşlik eden bir kronik karaciğer hastalığının (i.e. PBK) gözden kaçırılmış olabileceğini düşündürmektedir.

PBK hastalarındaki halsizliğin, hastalık süresi ve hastalık şiddetinden bağımsız olması bu durumun basitçe hastalığın hepatik bileşeni olarak açıklanamayacağını düşündürmektedir. Halsizliği bu kadar baskın olmasının diğer olası nedenleri PBK patogenezi temelinde bozulan mitokondriyal fonksiyonların kasları etkilemesi ve/veya hepatik tutuluma sekonder olarak karnitin metabolizmasının bozulması olabilir. Çünkü karnitin sentezi ve depolanmasında görevli temel organ karaciğerdir. Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunda görev oynayarak uzun süreli aerobik egzersiz sırasında hem kalp hem de iskelet kası için önemli bir enerji kaynağı olarak kullanılmalarını sağlar (17). Üstelik primer karnitin eksikliğinin klinik tablosuyla PBK-ilişkili miyopati ve AİM arasında birçok ortak klinik benzerlikler bulunmaktadır. Bu nedenle karnitin, hem PBK hastalarının halsizlik semptomunun patofizyolojisinde hem de tedavisinde önemli olabilecek potansiyel bir moleküldür.

Tüm bu veriler ışığında PBK hastalarındaki halsizlik semptomunun altta yatan olası nedenlerinden birisi olarak miyopati ve/veya karnitin eksikliğini inceleyen bir çalışma yapılması amaçlanmıştır. Bu tez çalışması kapsamında merkezimizde izlemde olan PBK hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin saptanması, halsizlik semptomu ve kas tutulumunun değerlendirilmesi, miyopatisi olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması, iskelet kası dışı kas tutulumlarının (kardiyak, solunum, özefageal vb.) değerlendirilmesi ve serum karnitin düzeyleri ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Biliyer Kolanjit'in Tarihçesi

Primer Biliyer Kolanjit (PBK)'e dair ilk gözlemler 1851 yılında Thomas Addison ve William Gull tarafından yapılmıştır. Bugün "ksantelezma" ve "ksantom" olarak adlandırılan cilt lezyonlarını bir grup hastada sırasıyla "alfa plana" ve "beta tuberosa" olarak tanımlamış ve "Vitiligo idea" çatısı altında sınıflamışlardır (18). Bu makalede tanımlanan 5 hastanın 3'üne güncel olarak PBK ile örtüşen "uzamış sarılık, kaşıntı ve abdominal sağ üst kadranda rahatsızlık hissi" gibi klinik bulgular eşlik etmekteydi. Böylece bu iki bilim insanı ilk kez önceden tanımlanmış olan bu cilt lezyonları ile karaciğer hastalığı arasındaki bağlantıyı kurmuş ve tıp literatüre PBK hastalığını "Addison-Gull Sendromu" adıyla sokmuşlardır (19). Ardından 1875'te Paris'te Vincent Hanot, bu hastalığın uzamış sarılık ve karaciğer büyümesiyle karakterize ayrı bir hastalık olduğunu belirten bir doktora tezi sunmuştur (20). Bu teze göre safra yollarında ekstrahepatik herhangi bir obstrüksiyon olmadan intrahepatik safra yollarında gelişen inflamasyon nedeniyle hiperbilirubinemi oluşmaktadır. Hastalığın tanımlanmasında Hanot'un savunduğu primer karaciğer hipertrofisinin fibrozise sekonder ortaya çıktığını artık güncel bilgilerimizle biliyoruz (21). Tarihsel olarak Hanot 19. yüzyılda yaşamış ve bir hekim olarak ilk tanımlamaları yaparak hepatolojiyi daha anlaşılır kılmış olsa da 20. yüzyılın ortalarındaki yayınlarda ilk kez kullanılan "Primer Biliyer Siroz" nomenklatürünün yaygınlaştığı görülüyor. 1930'ların sonlarında Thannhauser ve ark. lipid metabolizması üzerine yaptıkları çalışmalar sonrasında neredeyse tüm hastaların 30-50 yaşında kadın ve en belirgin semptomun kaşıntı olduğu çıkarımlarını yapmışlardır (22-24). Hanot'un önerdiği gibi küçük safra yollarında inflamasyon olmasına karşın bu hastalarda enfeksiyona sekonder inflamasyondaki gibi üşüme-titreme/ateş bulunmamaktaydı. Cilt lezyonları ve lipid metabolizması bozuklukları arasındaki korelasyonu da göz önüne alarak Thannhauser ve MacMahon, 1949 yılında "Ksantamatöz Biliyer Siroz" tanımını önermiş (25). Kan kolesterol düzeylerinde artış ile cilt lezyonları korelasyon gösterilmiş olsa da klasik hiperlipidemik familyal ksantomatozis hastalarındaki lezyonların ve morbiditenin PBK'den farklı olduğunu belirtmişlerdir. Benzer

zamanlarda 18 hastayı inceleyen Ahrens ve ark. (26) hastaların lipid seviyelerinin yükseldiğini, fakat ksantom ya da ksantelezma olmaksızın kolestazın olduğunu gözlemlemiştir. Bundan yola çıkarak hastalığın tanımlamasında geçen "ksantamatöz" kelimesi yerine "primer biliyer kolanjit" terimini önermişlerdir. MacMahon ise hastalığın non-ksantamöz, ksantamatöz ve terminal evre olarak üç döneme ayırmıştır. Bu hastalardaki hiperlipideminin, klasik koroner arter hastalığa neden olan ateromatöz plaklarla karakterize hiperlipidemiden farklı olduğunu ve biliyer obstrüksiyona sekonder ortaya çıktığını savunmuştur (26).

Yukarıda özetlendiği üzere bu hastalığın literatürde *"kolanjiyolitik siroz"* (27), *"perikolanjiolitik biliyer siroz"* (28), *"kronik obliteran kolanjit"* (29), *"Hanot'un hipertrofik sirozu"* (20), "*Ksantomatöz biliyer siroz"* (30) gibi birçok değişik ad ile anılabildiği görülmektedir.

2.1.1. Primer Biliyer Kolanjitin Histopatolojisi

20. yüzyılın ikinci yarısına girerken PBK'nin kolestaz ve hiperlipidemi gibi biyokimyasal bulgularla birlikte klinik semptomlar tanımlanarak önemli adımlar atılırken tanıyı destekleyen histopatolojik bulgular büyük ölçüde otopsi serilerinde gösterilmiştir. Mikroskopi ve karaciğer biyopsi imkanının artması sayesinde ise 1960'larda Rubin ve ark. tarafından ilk kez hastalığı histolojik bulgularını tanımlamışlar; karaciğerde bağ dokusunun arttığını ve portal alandaki en küçük safra yollarında hücresel ve granülomatöz reaksiyon bulunduğunu saptamışlardır (31). Daha sonrasında 1967'de Scheuer (32) ve ardından 1970'te Popper ve Schaffner (33) hastalığın histolojik bulgularını tanımlamış ve 4 evreli sınıflamasını yapmışlardır. Bu tanımlamaya göre evre 1'de portal hepatite eşlik eden safra yolu lezyonları, evre 2'de periportal hepatit, evre 3'te köprüleşme fibrozisi ve/veya septal fibrozis ve evre 4'te siroz mevcuttur. Bunlardan daha gelişmiş bir morfolojik sınıflama sistemi ise 1978'te Ludwig ve ark. tarafından yapılmıştır (34). Ludwig sınıflamasına göre:

- Evre 1, florid dukt lezyonlarıyla karakterize olup duktüler proliferasyon olmaksızın portal veya periportal inflamasyon ile karakterizedir.
- Evre 2'de mevcut inflamasyona duktüler proliferasyon eşlik eder ancak fibrozis bulunmaz.

- Evre 3'te gerçek rejeneratif nodüller olmaksızın septal fibrozis mevcuttur.
- Evre 4'te ise siroz gelişmiştir.

2010'da ise Nakanuma ve ark. safra yolu kaybı, kolestaz ve fibrozisi temel alan yine 4 dereceli bir sınıflandırma sistemi önermiştir (35). Sherlock ve ark. histomorfolojik gözlemlerine dayanarak bu hasta grubunun uzun süre siroza ilerlemediği saptamıştır (36). Karaciğerde siroz gelişmemişken hastaların siroz olarak etiketlenmesi (stigmatizasyon) bağlı oluşan sonuçlar ve stresten dolayı "Primer Biliyer Siroz" nomenklatürü yeniden gözden geçirilmeye başlandı. Tüm literatür bilgisi ışığında 2014'te Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve 2015'te ise Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD) ortak karar alarak "primer biliyer siroz (PBS)" ismi, "primer biliyer kolanjit (PBK)" olarak değiştirilmiştir. Böylece inglizce kısaltmada bir değişiklik (PBC) olmadan "Primary Biliary Cirrhosis" yerine "Primary Biliary Cholangitis" kullanılmaya başlanmıştır. Böylece hastalığın adındaki siroz kelimesi kalkmış ve patogenezini yansıtan kolanjit kelimesi eklenmiştir. Bu değişimle birlikte hastalık hem siroz etiketlemesinden sıyrılarak hastaların psikolojik rahatlama sağlanmış hem de tedavi ile hastalığın seyrindeki yavaşlamaya bağlı yeni isimlendirme gereği karşılanmıştır (37).

2.1.2. Primer Biliyer Kolanjitin Otoantikorlar ile İlişkilendirilmesi

PBK hastası ikizler ve akrabalarda yapılan çalışmalar sonucunda etiyolojide genetik ve çevresel etmenlerin birlikte etki ettiği karışık bir patofizyolojinin olduğu görülmüştür (38, 39). Diğer yandan hastalığın sonuçları mikroskobik ve biyokimyasal olarak tanımlanmış olsa da PBK patofizyolojisi, ilk kez Hashimoto tiroiditinde otoimmünite ve otoantikor varlığı gösterilene dek (40) tahmin dahi edilemiyordu. İmmünolojinin yükseldiği bu yıllarda ilk kez Walker ve ark. (41) 32 PBK hastasının serumlarının, mitokondriden zengin dokularında (tiroid, periferik kan lenfositleri, mide, böbrek) sitoplazmik floresan boyandığını gösterdi. Bu floresan boyanmanın diğer karaciğer hastalıklarında saptanmaması ve PBK hayvan deney modellerinde de benzer sonuçların görülmesi ile PBK hastalarının serum Anti-mitokondriyal antikor (AMA) pozitifliği kanıtlanmıştır (42). Böylece hem hastalığın tanısında

kullanılabilecek bir biyobelirteç hem de hastalığın patogenezine dair ilk keşif AMA varlığının gösterilmesiyle olmuştur.

AMA, özellikle 2-okso asit Piruvat dehidrogenaz kompleksi E2 alt birimi (PDC-E2) olmak üzere immünodominant epitoplar içeren lipoik asitleri hedef alır (3). AMA pozitifliği, PBK hastalarının %90'ından fazlasında gözlenir (4) ve hastalık tanısı için %98 oranında spesifite gösterir (5). AMA'nın tanıdığı antijenler arasında ilk olarak ve en çok tanımlanan antijen M2'dir. M2 antijeni, pirüvat dehidrojenaz çoklu enzim kompleksinin birkaç mitokondriyal enzimatik polipeptidinden oluşur ve organa özgü olmayan bir ATP-az ilişkili antijendir (43). Topluca "M2" olarak adlandırılan bu oto-antijenler aslında PDC-E2 alt üniteleri, dallı zincirli 2-okso-asit dehidrojenaz kompleksi, ketoglutarik asit dehidrojenaz kompleksi ve dihidrolipoamid dehidrojenaz bağlanma-proteinini içeren 4 temel otoantijeni içerir (44). M2'nin tanımlanmasından sonra sifiliz, kollajen bağ doku hastalıkları, ilaç-ilişkili reaksiyonlar gibi karaciğer dışı hastalıklar için PDC'nin diğer alt ünitelerine özgü AMA-M1'den AMA-M9'a kadar isimlendirilen otoantikorlar tanımlanmıştır (45). Bunlar arasından PBK'ye özgü olanlar M2, M4, M8 ve M9'dur (46). İlerleyen yıllarda AMA-negatif olup PBK ile aynı klinik tablosu olan hastalarda (47) ve PBK ile örtüşen diğer karaciğer hastalıklarında Anti-nükleer antikor (ANA) başta olmak üzere birçok farklı antikorların pozitif olabileceği keşfedilse de (48-50) PBK tanısında temel serolojik belirteç olarak günümüzde hala AMA önemini korumaktadır.

Diğer yandan ise AMA'nın PBK patogenezindeki rolüne dair kafa karışıklığı oluşturan gözlemler de mevcuttur:

- AMA titreleri PBK hastaları arasında 20 kata varan değişkenlik gösterir (51).
- AMA titresi tedavi başlandıktan sonra zaman içerisinde genelde aynı düzeyde kalma eğilimi gösterir (51).
- AMA titresi hastalığın ciddiyeti veya progresyon hızıyla herhangi bir ilişki saptanamamıştır (51).

- AMA pozitifliği olan ile olmayan grup arasında klinik fenotip spektrumu, hastalık progresyonu, UDKA tedavi yanıtı veya karaciğer transplantasyonu sonrası prognoz yönünden herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (52, 53).

AMA dışındaki PBK özgül diğer antikorlar, ANA altında değerlendirilir. ANA, PBK hastalarının (54) ve sağlıklı popülasyonun yaklaşık %30'unda pozitif saptanabilir (43). Bazı ANA alt tipleri PBK için oldukça özgül (%95) olmakla birlikte, duyarlılıkları düşüktür (%27) (55). İmmünfloresan paternler arasında yer alan nükleer noktalanma (anti-sp100) ve perinükleer rim görünümü (anti-gp210), tanıda yararlı belirteçler olup özellikle AMA-negatif PBK hastalarının %5–10'unda saptanabilir. PBK ile ilişkili diğer ANA paternlerinin ise PBK hastalarının yaklaşık %17'sinde saptandığı bildirilmiştir; AC-3 (sentromer, sistemik sklerozis ile PBK örtüşmesi ile ilişkili), AC-6 (çoklu nükleer noktalar, anti-sp100), AC-12 (anti-gp210) ve AC-18 (sitoplazmik ayrık noktalar/GW cisimciği benzeri yapılar) (56). Ayrıca AC-21 paterni (mitokondri-benzeri sitoplazmik retiküler patern; PBK, PBK-sjögren ve PBK-sistemik skleroz overlap sendromlarda gösterilmiştir) de bu gruba dahil edilmektedir.

2.2. Güncel Kılavuzlara Göre Primer Biliyer Kolanjit Tanısı ve Epidemiyolojisi

PBK için güncel tanı ve tedavi kılavuzları, 2017 yılında EASL'ın (6) ile 2018 yılında AASL'nin yayınladığı ve 2021'de güncellediği (57, 58) kılavuzlardır. Her iki kılavuza göre de Alkalen Fosfataz (ALP) enzim yüksekliği bazlı kronik (>6 ay) kolestaz varlığında oto-antikor pozitifliğini temel alan bir tanısal algoritması çizilmiştir. Tanıda biyopsinin yeri ise zorunlu olmamakla birlikte AMA-negatif vakalar ve/veya eşlik eden ikincil bir karaciğer hastalığı şüphesi bulunması durumlarında önerilmektedir. Ancak kolestaz varlığında her hastanın ayırıcı tanısı için var olan diğer hastalıklar ve eşlik edebilen diğer otoimmün hastalıklar, seyahat, semptom ve ilaç öyküsünün alınması, fizik muayene ve safra yollarında tıkanığa neden olan patolojilere yönelik abdominal görüntüleme yapılması önerilmektedir.

Dünya genelindeki PBK insidans ve prevalansı artış göstermektedir (59). PBK sıklığı için coğrafi farklılık çok belirgindir, kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da daha yüksek, Asya-Pasifik bölgelerinde genellikle daha düşük oranlar bildirilmiştir. PBK prevalansı 0,23–40,2/100.000 ve insidansı 0,23–5,31/100.000 kişi-yılı gibi geniş bir

aralıkta değişkenlik gösterir. Güncel küresel sistematik derleme ve meta-analize göre ortalama prevelans 18,1/ 100.000 kişide olarak düşünüldüğünde yani yaklaşık her 5.500 kişiden 1 kişide PBK mevcuttur (60). Benzer şekilde ortalama yıllık insidans ise 1,8/100.000 olarak düşünülduğünde 1 milyon kişi arasında her yıl yaklaşık 18 yeni PBK olgusu gelişmektedir (60, 61). Klasik rehber bilgisine göre 1:9 kadın predominansı bildirilmekle birlikte (62) artan erkek prevalansını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (63).

AMA pozitifliği PBK tanısı için %90-95 gibi yüksek bir özgüllük gösterdiğinden bu hastalığa dair prevalans çalışmaları toplumdaki AMA pozitifliği ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalara göre AMA pozitifliği İtalya'da %0,5, Japonya'da %0,64, Estonya'da %0,89 ve Çin'de %0,43 olarak saptanmış (64-67). Ancak bu hastalar sağlıklı toplum üyeleri olduğundan hastalıkla ilişkilendirilebilmesi için bu hastaların izlenmesi gerekmiştir. Buna yönelik yapılmış ilk çalışma 1996 yılında yayınlanmış olan Metcalf ve arkadaşlarının çalışmasıdır (68). Burada AMA pozitifliği dışında herhangi bir karaciğer hastalığı ya da otoimmün hastalık bulgusu olmayan 29 hasta çalışmaya karaciğer biyopsisi yapıldığında 24'ünün PBK ile uyumlu veya şüpheli bulgularının olduğu görülmüştür. Medyan takip süresi 18 yıl olan bu çalışmada hastaların ortalama olarak 5,6 yıllık bir izlem sonrasında da %76'sında semptomların ve %83'ünde sebat eden kolestatik enzim yüksekliğinin geliştiği saptanmıştır. Tek merkezli ve kısıtlı sayıda hastaya dayanan ve AMA pozitifliğinin klinik önemini gözler önüne seren bu değerli çalışmayı 2017'de Dahlqvist ve ark. daha da geniş kapsamlı olarak yenilemiştir (69). Fransa'daki 63 farklı laboratuvarın dahil edildiği bu çalışmada ise AMA pozitif, ALP normal ve siroz olmayan hastaların yalnızca %16'sı 5 yıl sonunda PBK tanısı almıştır. Bu nedenle güncel yaklaşımda ALP normal ve karaciğer hastalığı bulguları olmayan asemptomatik AMA pozitif bireylerin tedavi başlanmadan izlenmesi şeklindedir.

2.3. Primer Biliyer Kolanjit Patogenezi

PBK patogenezinin temelinde genetik olarak yatkın olan bireylerde çevresel etmenlerin tetiklediği hem doğal hem de adaptif bağışıklığın bir arada yol oynadığı safra yolu epitel hücrelerine karşı bir otoimmün süreç bulunmaktadır (70).

2.3.1. Genetik ve Çevresel Etmenler

Avrupa popülasyonlarında HLA-DQA1*04:01 olan kişilerde duyarlılık mevcutken Asya popülasyonunda HLA-DRB1*08:03 hastalıkla ilişkilendirilmiştir (71). HLA dışı lokuslara bakıldığında ise immünitede rol oynayan birçok gen (STAT4, IL12A, IL21, CCR6 ve CTLA4) PBK ile ilişkilendirilmiştir. Bu genler genel olarak T hücre aktivasyonu, sitokin sinyal yolakları ve immün regülasyon üzerinden patogeneze katkı sağlar (72, 73). Örneğin japonlarda IFN-γ sinyal yolağı üzerindeki negatif feedback regülasyonunu bozan PTPN2 gen varyantları saptanmıştır (74). Bu bulgular hastalığın genetik heterojenitesini gözler önüne sermektedir.

Çevresel etmenler açısından bakıldığında erken yaşta ekonomik açıdan düşük şartlarda yaşamak ve kimyasallara maruziyet (örneğin saç boyaları) hastalıkla ilişkilendirilmiş faktörlerdir (75). Kimyasal maruziyetin aril hidrokarbon reseptör yolağı üzerinden dentritik hücreler aracılığıyla Th1 ve Th17 hücre diferansiyasyonunu uyararak otoimmün cevaba yol açtığı bildirilmiştir. M8OI ve 2-oktanoik asit gibi bazı ksenobiyotiklerin moleküler benzerlik aracılığıyla immün toleransı bozduğu ve genetik yatkınlığı olan bireylerde PDC-E2 subünitini modifiye ederek hastalığa özgül immün yanıtı uyarmaktadır (76, 77). Epigenetik modifikasyonların da tüm bu süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir (78).

2.3.2. Mikrobiotanın Rolü

Güncel araştırmalar sonucu mikrobiota içerisindeki milyonlarca canlının; kısa zincirli yağ asitleri ile sekonder safra asitlerinin sekresyonunda ve immünregülasyon dahil olmak üzere pek çok farklı mekanizma ile otoimmün karaciğer hastalıklarının patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir (79). Bu kapsamda karaciğer Kuppfer hücreleri adeta bir filtre gibi çalışır ve bağırsak-karaciğer aksında metabolik ve immünolojik kontrol noktası olarak kritik bir görev yaparlar (80). İmmün tolerans ve immün cevap arasındaki dengenin kurulmasında Kuppfer hücreleri belirleyicidir. Bu dengenin herhangi bir aşamada bozulmasının birçok patolojik sonucu olduğu ve başta PBK gibi otoimmün karaciğer hastalıklarının gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Bağırsaktaki disbiyozis, inflamasyondan fibrozise hatta karsinogeneze kadar birçok patolojik süreçle ilişkilendirilmiştir (81). Bu dengede

özellikle kısa zincirli yağ asitleri ve sekonder safra asitleri potent immün düzenleyicilerdir (82, 83). Kısa zincirli yağ asitleri, G proteinleri aracılığıyla makrofajları ve T hücre farklılaşmasını uyararak birçok farklı yolaktan anti-inflamatuar etki gösterir (84-86). Sekonder safta asitleri ise farnesoid X reseptör (FXR) ve Takeda G proteinine bağlı reseptör 5 (TGR5) gibi hücre çekirdeği içerisindeki reseptörleri aktive ederek proinflamatuar sinyalleri engeller ve böylece anti-inflamatuar etki gösterirler (87-89). PBK etiyolojisinin özelinde disbiyozisin rolünün, moleküler benzerlik aracılı olduğu düşünülmekte (90, 91). Bu hipotez, PDC-E2 epitopu ile *Escherichia coli*'nin bazı alt ünitelerindeki moleküllerin benzerliğine dayanmaktadır (90). Hastalığın temelinde *Escherichia coli*'deki PDC-E2 bileşenlerine karşı gelişen T ve B hücrelerin, kolanjiyositlerdeki PDC-E2'ye karşı otoreaktif, çapraz immünolojik reaksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Benzer reaksiyon *Novosphingobium aromaticivorans* ve *Lactobacillus delbrueckii* gibi türlerde de mevcuttur (92, 93). Ek olarak güncel araştırmalar, disbiyozis bağlı proinflamatuar sitokinlerin artışı ve mikrobiyal metabolit profillerinin değişiminin özellikle PBK ve otoimmün hepatit patogenezinde rolü olan ve IL-17 sekresyonu yapan T hücre farklılaşmasını etkilenebileceği düşünülmektedir (94, 95). Diğer bir yandan PBK hastalarının mikrobiyota kompozisyonundaki çeşitliliğin azaldığı, *Haemophilus* ve *Veillonella* gibi proinflamatuar türlerin çoğaldığı ve de anti-inflamatuar kısa zincirli yağ asidi üreten *Oscillospira* ve *Faecalibacterium* gibi türlerin yok olduğu gösterilmiştir (96, 97). Ayrıca safra asidi ayrıştırabilen *Actinobacteria* ve *Desulfovibrio* gibi özgül bakteri gruplarının azalması sonucunda safra asidi homeostazı bozulur. Bozulan homeostaz da hem UDKA'ya yanıtsızlık hem de toksik sekonder safra asitlerinin birikiminde rol oynar (98, 99). Hayvan modellerinde antibiyotik ile disbiyozis oluşturularak geliştirilen otoimmun karaciğer hastalıkları da bu hipotezleri desteklemekte (97). Tüm bu bilgiler probiyotik, prebiyotik veya fekal mikrobiota transplantasyonu gibi yeni tedavi yöntemleri açısından umut vericidir. Patogenezde disbiyozisin rolünü destekleyen çalışmalardan birinde deneysel olarak mikrobiyotası yok edilmiş farelere PBK hastalarından fekal transplant yapıldığında farelerde PBK bağlantılı hepatik yolakların aktivasyonu, ALP ve bilirubin serum düzeylerinin artışı ve karaciğer hasarı geliştiği gösterilmiştir (100).

2.3.3. Patogeneze İmmünolojik Bakış Açısı

PDC-E2, PBK gelişiminde temel rol oynayan başlıca otoantijenlerden biridir. Normal koşullarda hücre içinde bulunan bu molekülün anormal biçimde açığa çıkması ve yapısal değişikliğe uğraması, otoimmün yanıtın başlamasındaki ilk basamaklardan biri olarak kabul edilmektedir (2, 101). Bu süreçte safra yolu epitel hücrelerini (kolanjiyositler) toksik safra asitlerinden koruyan bikarbonat bariyerinin bozulması önemlidir. Bikarbonat bariyerindeki bozan başlıca nedenlerinden birisi kolanjiyositlerinin yüzeyindeki *Cl^-/HCO_3^- anyon değiştirici protein 2 (AE2)'*nin ekspresyonunun azalmasıdır. PBK'de AE2 ekspresyonundaki azalmanın, en azından kısmen, safra yolu hücrelerinde düzeyi artmış olan mikroRNA-506 tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. MikroRNA-506, AE2 mRNA'sının 3′ çevrilmeyen bölgesine bağlanarak mRNA'nın proteine çevrilmesini engeller (102). AE2 aktivitesindeki azalma, bikarbonat sekresyonunu bozarak hücre dışı ortamın daha asidik hâle gelmesine neden olur. Böylece kolanjiyositler, hidrofobik ve toksik safra asitlerinin zararlı etkilerine karşı daha duyarlı hâle gelir ve sonuçta kolanjiyositler hasarlanarak ölür. Hücre ölümü sırasında modifiye PDC-E2 açığa çıkar ve böylece otoimmün yanıt tetiklenir. Açığa çıkan PDC-E2, otoreaktif B hücreleri tarafından yabancı bir antijen gibi tanınır ve AMA üretimi başlatılır. PDC-E2'nin tanınması aynı zamanda farklı T hücresi alt gruplarını da aktive ederek hem hücresel immün yanıtın gelişmesine hem de PDC-E2'ye özgül AMA oluşumuna katkıda bulunur (103).

PBK'de ilerleyici safra yolu hasarının gelişiminde doğal bağışıklık sisteminin anormal aktivasyonu da önemli bir etkendir. Kolanjiyositler, CCL2 ve CX3CL1 gibi kemokinler salgılayarak dolaşımdaki monositleri karaciğere ve özellikle portal alanlara çeker (104) ve monositlerin Toll-benzeri reseptörler (TLR) uyarılması sonrasında interlökin (IL)-1β, -6, -18, -12 ve tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin salgılanır (105). Klasik olmayan monositlerden salgılanan özellikle IL-8, makrofajların aktivasyonunu desteklerken aktive olan makrofajlar da IL-8 salgılayarak inflamasyonun güçlenmesine katkıda bulunur(106). Makrofajların PDC-E2–AMA kompleksini tanıması, bu hücrelerin proinflamatuvar M1 fenotipine yönelmesine neden olur. M1 makrofajları yüksek miktarda IL-12 salgılayarak $CD4^+$ T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını destekler, TNF ile

ilişkili apoptoz ligandlarının ekspresyonunu artırarak doğrudan hücre ölümünü tetikler ve çeşitli proinflamatuvar medyatörler salgılayarak inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir (107). Monosit kökenli makrofajlar aynı zamanda IL-23'ün başlıca kaynaklarından biridir. IL-23 ise IL-17A üretimini artırarak Th17 yanıtını güçlendirir ve safra kanalları çevresindeki inflamasyona katkıda bulunur (108). Doğal katil (NK) hücreler, karaciğerde yerleşik lenfositlerin önemli bir bölümünü oluştur ve PBK hastalarının portal alanlarında belirgin biçimde biriktiği gösterilmiştir (109). Ayrıca hem deneysel PBK modellerinde hem de PBK hastalarının karaciğerlerinde $CD49a^{+}$ $CXCR6^{+}$ özellikleri taşıyan, inflamasyonla ilişkili özel bir NK hücre alt grubunun biriktiği belirlenmiştir. Bu hücreler TNF-α salgılayarak $CD4^{+}$ T hücrelerinin çoğalmasını destekler ve böylece immün yanıtın daha da güçlenmesine neden olur (110).

2.4. Primer Biliyer Kolanjit Tedavi ve Prognoz

Özellikle 1990'lı yıllarda UDKA tedavisi ile PBK prognozu büyük ölçüde iyileştirmesine rağmen (111) yine de dekatlar boyunca ilerleyici bir kronik hastalık süreci gelişir. Progresyon hızı hastalar arasında farklılık gösterdiğinden klinik seyir oldukça değişkendir. Ayrıca sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması ve tıp teknolojilerindeki ilerler sayesinde eskiye göre hastalığın erken safhalarında ve daha kolay tanı konulabilmektedir.

UDKA dışında Obetikolik asit (OCA), elafibranor ve seladelpar gibi birçok yeni ilaçların PBK tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla hem Amerika'da hem de Avrupa'da karaciğer nakli gereksinimini azaltmıştır (112, 113). Bu ilaçlar içerisindeki en eskisi UDKA olup 1994 yılında kullanım onayı aldığından beri ilk seçenek tedavidir. İnsan safra içeriğinde normalde az miktarda (%3 civarında) olan UDKA, toksik safra asidi bileşiklerinin karaciğerde birikmesini engeller. Portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaştıktan sonra glisin veya taurin ile konjugasyon işlemine uğramasının ardından UDKA yeniden safra yoluyla ince bağırsağa geçer. PBK için ilk tedavi seçeneği olmasına karşın yaklaşık %40 hastada yanıt alınamamaktadır (114). Genel olarak yan etki profili çok düşüktür. En sık konstipasyon veya diyare, bulantı gibi gastrointestinal yakınmalarına yol açarken nadiren paradoksik safra yollarında taş oluşumuna yol açabilir (115).

2016 yılında OCA tedavisinin UDKA-refrakter ya da intoleransı olan grup için onaylanması tedavide çok büyük bir boşluğu doldurmuş oldu. OCA semisentetik bir safra asidi analoğu olup selektif olarak enterosit ve hepatositlerde bulunan FXR'ye bağlanarak etki gösterir. Bu reseptöre bağlanması sonrasında agonistik etki ile ileal enterositlerden FGF-19 salınımını artırarak safra asidi sekresyonunu inhibe eder (116). Faz 3 çalışmalarında UDKA yanıtsız grupta plaseboya karşın belirgin daha etkin olduğu gösterilmiştir (5 mg, 10 mg ve plasebo için sırayla %46, %47, %13; p <0.001) (117). Çalışmaların ortak sonucu olarak etkinliği dışında genel olarak iyi tolerasyon izlenmiştir. OCA ile en çok gelişen yan etki %77 oranında ve doz bağımlı olan kaşıntıdır (118). Diğer yandan ise ilacın piyasa sürüldükten sonraki izlem çalışmalarında plaseboya karşın aynı başarı oranı gözlenmemiştir (119). Ayrıca FDA dekompanze sirozlarda kötüleşme lehine uyarı da yayınlamasıyla Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 2025'te ilacın piyasadan kalkması lehine karar almiştır. İlk verileri 2021 yılında yayınlanan ve başarısız olarak yorumlanan COBALT çalışmasının 2025 yılında yayınlanan takip verisinde ise tüm klinik sonlanım noktalarında umut verici sonuçlar mevcuttur. Şu an için ise OCA'ın PBK tedavisindeki yeri ve etkisi tartışmalı olmaya devam ediyor.

Bir diğer tedavi ajanlarını içeren alt grup ise peroksizom-proliferatörle aktive olan reseptör (PPAR) agonistleridir. Bu grup içerisinde ilk moleküller fibratlar olup en güncelleri ise Seladelpar ve Elafibranordur. Seladelpar bir PPAR-delta agonistidir. Bu molekülün alfa subüniti uyarısı hepatositlerdeki FGF21'i indükleyerek c-jun N-terminal kinaz sinyal yolağı üzerinden FXR yolağından bağımsız olarak kolesterol 7a-hidroksilazı inhibe eder. Bu yolağın inhibisyonu ise safra asidi üretimini ve birikimini sınırlandırır ve antifibrotik etki de gösterir. Seladelpar'ın plaseboya karşın etkinliğinin 1 yıllık karşılaştırıldığı RESPONSE çalışmasında belirgin fayda gözlenmiştir (%61,7 vs. %20; p<0.001) (120). Çalışmalarında en sık görülen yan etki %24,4 ile kaşıntı olarak gösterilse de bunun primer hastalık kaynaklı mı yoksa ilaç kaynaklı olduğu konusunda ayrım net yapılamamıştır. Onun dışında diğer en sık yan etkiler ise karın ağrısı, baş ağrısı ve bulantı olarak belirtilmiş (121). Elafibranor ise hem alfa hemde beta/delta reseptörleri üzerinden etki gösteren bir dual PPAR agonistidir. Seladelpar gibi FGF21 üzerinden safra asidi sentezini sınırlandırıcı etkisinin yanı sıra trigliseridleri düşürme, yağ asidi transport ve oksidasyonunu arttırma, HDL

düzeylerini arttırma gibi birçok ek metabolik fayda sağlar (122). UDKA yanıtsız hastalarda yapılan faz 3 çalışmasında 1 yıl sonunda %51 hastada biyokimyasal yanıt gözlenmiştir (plasebo %4) (123). Çalışmada 4 hasta CK yüksekliği nedeniyle çalışmadan ayrılmak zorunda kalmış olup onun dışında genel olarak iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Seladelpar hem EMA hem de FDA'dan 2024 itibariyle PBK tedavisinde kullanım onayı almıştır (123). PPAR agonistlerinin atası olan fibratlar olan bezafibrat ve fenofibrat ise PBK tedavisinde en çok tercih edilen ikincil adjuvan tedaviler arasında yer almaktadır. Bezafibrat tüm PPAR reseptör alt gruplarına etki eder. Böylece hem safra asidi sentezini inhibe ederek antikolestatik etki gösterir hem de NF-kB ve TNF-a gibi proinflamatuar sitokinleri inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterir. Fenofibrat ise sadece PPAR-alfa üzerinden lipid metabolizmasının regülasyonu, yağ asidi oksidasyonu ve safra asidi homeostazisi aracılığıyla etki gösterir (124). Bezafibrat için gözlenen sık advers etkiler kreatinin artışı, rabdomyoliz ve hepatotoksisite iken fenofibrat bezafibrata kıyasla daha iyi tolere edilebilmektedir. Ancak fenofibrat ile de gastrointestinal rahatsızlık, miyalji ve kreatinin artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir. Fenofibrat çalışmalarında UDKA tedavisine adjuvan olarak eklendiğinde 1 yıl için %20'ye yakın bir ek tedavi katkısı sağladığı gösterilmiştir (125). Bezafibrat'ın ise ikinci seçenek olarak UDKA yanıtsız grupta plaseboya karşı daha etkindir (%31 vs. %0; $p<0,0001$). UDKA'ya adjuvan olarak eklendiğinde tüm nedenlere bağlı, karaciğere bağlı, transplanta bağlı ölüm oranlarında ve transplant oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (126, 127).

Hastalığın prognozuna dair en önemli gösterge UDKA'ya yanıt olmuştur. Şu an için prognoz tayininde en çok kullanılan GLOBE ve UK-PBC skorlarıdır (128, 129). Her ne kadar bu iki skorlar arasında çalışılan kohort ve belirteçlerde minimal farklılıklar olsa da her ikisi de UDKA tedavisinin 12. ayında serum bilirubini, albumin, ALP, platelet sayısını, transaminaz seviyelerini ve tedaviye başlangıç yaşını değerlendirerek bir prognoz tayin eder. Ek olarak çalışmalar sonucu gösterilmiştir ki tanı anında semptomatik hastaların prognozu asemptomatiklere göre daha kötü izlenmektedir (130).

2.5. Primer Biliyer Kolanjit İlişkili Halsizlik *(Fatigue)*

Hastalığın klinik prezentasyonunda hayat kalitesini (*Quality of Life*: QoL) en çok etkileyen ve dikkat çekilen semptomlar kolestatik kaşıntı, ağız/göz kuruluğu (sikka kompleksi), abdominal rahatsızlık ve halsizliktir (131, 132). Hastalıkta tanı anındaki semptomatik olabilmekte birlikte halsizlik ve/veya kaşıntı şikayetleri tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde bulunmaktadır (133). Asemptomatik hastaların semptomatik evreye geçmesini inceleyen Amerika, Birleşik Krallık ve İsveç'te yapılmış ve izlem süreleri çalışmaları, hastalığın çoğunlukla progresif olduğunu göstermektedir (133-136). Asemptomatik hastaların %36 ile %89'u 4 ile 28 yıl içinde semptomatik hale gelmiştir. Tanıdan semptomların ortaya çıkmasına kadar geçen süre medyan 2 ile 4,2 yıl arasında değişmektedir. İzlem çalışmalarında ayrıca huzursuz bacak sendromu, uykusuzluk, depresyon ve kognitif bozukluk gibi semptomlardan da bahsedilmektedir (6).

PBK hastalarında en önemli ve en sık görülen semptom halsizlik (fatigue) olup hastalar arasındaki prevalansı %50 ile %78 arasında bildirilmektedir (7, 8). Halsizliği şiddeti ile karaciğer hastalığının ciddiyeti ve prognozu arasındaki ilişki yönünden tutarsız veriler olmakla birlikte semptomatik olma, sadece terminal evre ile doğrusal korelasyon göstermektedir (130, 133). Hastalığın ciddiyetinden bağımsız olmasına ek olarak halsizlik, transplantasyon sonrasında dahi devam edebilmektedir (137).

2.5.1. Halsizlik *(Fatigue)* Patogenezi

PBK hastalarının yaşam kalitesini en fazla negatif etkileyen belirti olduğundan halsizliği anlamak kritik önem taşımaktadır. Kendini hem fiziksel hem de mental aktivitelerde isteksizlik olarak gösterir (131). Patofizyolojisini anlamayı basitleştirmek adına PBK ilişkili halsizliği, periferal ve santral halsizlik olarak iki bileşene ayırmak mümkündür (138). Periferal halsizlik şemsiyesi altında nöromüsküler disfonksiyon ve kas güçsüzlüğü (beceri kaybı) yer alır. Santral halsizlik ise motivasyon kaybı, konsantrasyon zayıflığı ve gündüz uyuklaması ile karakterizedir. Diğer bir deyişle periferal halsizliği oluşturan faktörler daha çok kasları ve periferal sinirleri hedef alırken santral halsizlik mekanizmaları santral sinir sistemini etkiler.

PBK patogenezinde kasların etkilendiğinde gösteren pek çok veri mevcuttur. Halsizlik semptomu olan PBK hastalarında mitokondriyal disfonksiyona sekonder aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya bir kayma gözlenmiştir (139). Bu da vücutta aşırı bir laktik asit birimi ve kas fonksiyonlarında hızlı zayıflama ve uzamış iyileşme süresine yol açmaktadır. PBK gelişiminde oluşan apoptoz ve biliyer epitelyal hücre proliferasyonu sırasında, immünolojik saldırıya 2-okso asit dehidrojenaz ailesi (M2 antijeni) dışında başka antijenler de maruz kalmaktadır (140). Bu antijenler arasında olan Asetilkolin Muskarinik-3 Reseptörü (M3), adrenerjik-1 reseptörü ve Bcl-2 ailesine dair proteinlerin yine halsizlikte rol oynayabileceği ortaya atılmıştır. ANA alt grubundan olan anti-gp210, hastalık şiddetiyle de ilişkilendirilmiştir. Anti-gp210 antikoru ile M3 reseptörü arasındaki reseptör-antikor etkileşiminin, reseptör desensitizasyonuna yol açarak halsizlikte rol oynayabileceği öne sürülmektedir (141). 1980'lerin sonunda AMA-pozitif PBK hasta grubunda nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikor oluşumu gösterilmiştir (142, 143). Nitekim literatürde nikotinik ve muskarinik asetilkolin reseptörleriyle idiyopatik dilate kardiyomiyopati arasındaki ilişki bulunduğunu gösterilmiştir (144). Tüm bu çalışmalar PBK ile hastalardaki periferik bulgulardan olan miyopati arasındaki ilişkiyi desteklemekte olup mekanizmanın aydınlatılması açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Santral halsizlik için öne sürülen hipotezde ise GABA-erjik, serotonerjik ve noradrenerjik yolaklardaki değişim ile halsizliğin patogenezi açıklanmaya çalışılmaktadır (145-148). Ancak özellikle serotonerjik yolak aracılı tedavilerin (ondansetron, fluoksetin, fluvoksamin) şu ana kadar halsizliğe karşı herhangi bir faydası gösterilememiştir (149-151). Öte yandan PBK'deki kolestaz sonucu TLR aracılığıyla toksik safra asitlerinin birikmesine sekonder inflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNFa) salınımının artığı gösterilmiştir (152). Ayrıca beynin putamen ve talamus bölgelerinin hastalığın en erken safhalarından itibaren kolestaz sonucu manganez birikimine hassas olduğu bilinmektedir (153).

2.5.1.1. Halsizlik ve Mitokondri- Kas Tutulumu Ekseni

PBK patogenezinde kolanjiyositlerdeki mitokondriyal etkilenim üç düzeyde ele alınmalıdır. Birinci düzey ***antijenik etkileşim*** olup PDC-E2, Branched-Chain 2-

Oxo-Acid Dehydrogenase Complex-E2 (BCOADC-E2) ve Oxoglutarate Dehidrogenase Complex-E2 (OGDC-E2) gibi mitokondriyal 2-okso-asit dehidrogenaz bileşenlerine karşı gelişen otoimmün yanıtın antijenik hedefidir. İkinci düzeyde mitokondrilerde oluşan ***hücresel işlev bozukluğu*** ile ilişkilidir. Toksik safra asitleri, lipotoksisite, ROS ve inflamatuvar sitokinler kolanjiyosit mitokondrilerinin oksidatif fosforilasyon, membran potansiyeli, kalsiyum dengesi ve apoptotik eşik gibi çeşitli fonksiyonlarını bozar. Üçüncü düzey ise ***sistemik etkiler*** olup karaciğer dışındaki dokulardaki mitokondriyal bozuklukları içerir. Dolaşımdaki safra asitleri, SASP faktörleri, IL-6/TNF-alfa, metabolik substrat değişiklikleri ve otonom/perfüzyon bozukluğu karaciğer dışı yüksek enerji gereksinimli iskelet ve kalp kasları, beyin gibi dokularda mitokondriyal işlevleri bozar (154, 155).

PBK hastalarında en sık saptanan yakınma olan halsizlik *(fatique)* patogenezi mitokondriyal bozukluk perspektifinden inceleyen pek çok araştırma mevcuttur. Hollingsworth ve ark. PBK hastalarında egzersiz sonrası kas içi asidozun arttığı, ADP ve fosfokreatin döngüsünde toparlanmanın uzadığını göstermişlerdir (139). Fosfokreatin toparlanma kinetiği, oksidatif ATP yeniden sentezinin dolaylı göstergesidir ve uzaması mitokondriyal enerji üretim kapasitesinin azaldığı anlamına gelir. Tekrarlayan egzersiz modelinde PBK hastalarında, sağlıklı kontrollere göre başlangıç egzersizinden sonra pH toparlanma süresi belirgin uzadığı ve halsizlik semptomu tarifleyen grupta bu sürelerinin en uzun olduğu görülmüştür. Ardışık egzersizler sonrasında sağlıklı kişilerde pH toparlanması hızlanırken bu adaptasyon yorgun PBK hastalarında kaybolmuş, hatta tersine dönmüştür. Bu bulgular PBK hastalarında düşük iş yükünde bile aerobik metabolizmadan anaerobik glikolize erken kaydığı, laktat/proton birikimi olduğu, fosfokreatin rezervinin yavaş yenilendiği ve bu nedenlerle de uzamış post-egzersiz tükenme hissi gelişmesi ile açıklanabilir. Ayrıca PBK hastalarında saptanan azalmış kardiyak fosfokreatin/ATP oranının ve egzersize kardiyovasküler yanıtın, biyoenerjetik etkilenimin yalnız iskelet kasıyla sınırlı olmayabileceğini düşündürmektedir (156).

Özetle PBK hastalarında kolanjiyosit merkezli mitokondriyal antijen sunumu ve metabolik-immün döngü, dolaşımdaki safra asidi/sitokin yükü aracılığıyla iskelet kası ve kardiyak kas dokusunda oksidatif fosforilasyon rezervini ve egzersiz sonrası

asit uzaklaştırmasını azaltır. Bu yaygın fakat çoğunlukla subklinik biyoenerjetik kusur halsizliğin önemli bir periferik bileşenini oluşturur. Daha da ileri olarak ek immün yatkınlığı olan daha küçük bir alt grupta süreç inflamatuar miyopatiye ilerleyebilir.

2.5.1.2. Halsizlik ve Komorbiditeler

PBK ilişkili halsizlik çalışmalarında araştırmayı kısıtlayıcı başka bir durum ise halsizliğe katkı sağlayabilecek tiroid disfonksiyonu, çölyak hastalığı ya da romatolojik rahatsızlıkların PBK ile birlikte bulunmasıdır. Culp ve ark. yaptığı epidemiyolojik araştırmada PBK hastalarının %84'ünde en az bir tane ve %41'inde ise iki veya daha fazla eşlik eden otoimmün hastalık bulunduğu saptanmıştır (157). Bunlar arasında en sık (%66) Sjögren sendromu izlenmiş ve hastaların çoğu otoimmün hastalık tanılarını PBK tanısı sonrası almıştır. PBK hastalarında eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalıklar yönünden Birleşik Krallık, İtalya, Japonya, Amerika Birleşik Devleri ve Çin'e ait ulusal kohort çalışmaları mevcuttur (10, 11, 158-160). Çok merkezli Japonya kohortunda hastaların beşte birinde halsizlik mevcut iken PBK'ya eşlik eden genel otoimmün hastalık oranı ise yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir; %21 Sjögren Sendromu, %5 Hashimoto tiroiditi, %5 romatoid artrit ve %1 Sistemik Skleroz (158). Çin kohortunda hastaların %46,6'sında bir veya daha fazla konnektif bağ doku hastalığı saptanmıştır (10). Amerikan kohortunda ise otoimmün durumların dağılımı şu şekildedir: %10 romatoid artrit, %3 sistemik lupus eritamatozus, %9 otoimmün tiroid hastalığı, %12 Raynaud fenomeni, %10 Sjögren Sendromu, %2 Sistemik Skleroz ve %0,6 polimiyozit (11). 2024'te yayınlanan 129 meta-analizin değerlendirildiği sistematik derlemeye göre PBK'de ekstrahepatik durumlar %0 ile %28,6 arasında değişen oranlarda olup %21,4 Sjögren Sendromu, %12,3 Raynaud fenomeni, %9,9 otoimmün tiroid hastalıkları, %5 romatoid artrit benzeri artrit, %5 interstisyel akciğer hastalığı ve %1 çölyak hastalığı eşlik etmektedir (161). Tüm bu çalışmalar içerisinde "miyopati" yalnızca (%3,1) Çin ve (%0,6) Amerikan PBK kohortunda bildirilmiştir.

Kılavuzlarda veya ders kitaplarında dikkat çekilmese de PBK ve kas tutulumuna dair ilk bildirim 1974'te Uhl ve ark. tarafından sistemik sklerozlu bir PBK hastası ile yapılmıştır (12). Bunu takiben literatürde sadece vaka raporu ve vaka serisi

dahilinde kalan birçok yayın dikkati çekmektedir (Tablo 2.1.). Buradaki vaka raporlarının ortak noktasına bakıldığında hastaların neredeyse hepsi nihayetinde polimiyozit olarak değerlendirilerek kas tutulumlarının yönetiminde PBK tedavisinde yeri olmayan kortikosteroid ve diğer immünsupresan ajanlar kullanılmıştır. PBK ile miyopatinin zamansal ilişkisi de değişkenlik göstermektedir. Hastaların klinik seyri de heterojenite göstermektedir; kimileri daha katastrofik seyrederken kimilerinin daha ılımlı bir seyri mevcuttur. Bir diğer dikkat çekici özellik ise eşlik eden kardiyak tutulum, solunum kaslarında tutulum veya disfaji varlığıdır. Kardiyak tutulum açısından değerlendirme yapılırken tüm kardiyak semptom ve bulgular standardize edilmeden, iskemik patolojinin olmaması tek kriter olarak tanımlanmıştır. Tüm bunlar PBK hastalarında kas tutulumunun (miyopati) varlığının değerlendirmesi açısından daha çok çalışma yapılması gerekliliğini doğurmaktadır.

Tablo 2.1. Primer Biliyer Kolanjit tanılı hastalarda kas tutulumu olan vaka rapor ve serileri

Referans, Yıl	Yaş Cinsiyet	PBK - miyopati temporal ilişkisi	Kardiyomiyopati bulguları	Disfaji	Solunum kası tutulumu	Nörolojik muayene	Biyopsi yeri, bulguları	AMA titresi	Görüntüleme bulguları	Son tanı
(162), 1992	42, Erkek	PBK öncesi	Biventriküler hipertrofi, AV-blok, hasta sinüs sendromu, AF	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Omuz kuşağında hafif güçsüzlük	Biseps; inflamasyon dejenerasyon	>1/320	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(163),1991	52,Kadın	Eş zamanlı	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş; inflamasyon ve atrofi	>1/640	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
(164),1981	56, Kadın	PBK Sonrası	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Proksimal kas güçsüzlüğü	Belirtilmemiş; inflamasyon ve atrofi	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(165),1990	67,Kadın	PBK Sonrası	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Tüm ekstremitelerin distal ve proksimal kısımlarında atrofi ile birlikte kas güçsüzlüğü. Derin tendon refleksleri tüm ekstremitelerde azalmış	Belirtilmemiş; inflamasyon, artmış sarkolemmal mitokondri ve dejenerasyon	1/320	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(166),1990	68,Kadın	PBK Sonrası	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Baskın olarak proksimal kas güçsüzlüğü. Derin tendon refleksleri, distal kas gücü ve duyusal muayene normalmiş	Belirtilmemiş; inflamasyon, dejenerasyon	Pozitif	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(167),1981	45,Kadın	PBK Öncesi	Çarpıntı	Belirtilmemiş	Nefes darlığı mevcutmuş	Sol taraflı alt ekstremite güçsüzlüğü	Belirtilmemiş; polimiyozit ile uyumlu	1:640	Belirtilmemiş	Polimiyozit

Tablo 2.1. (Devamı) Primer Biliyer Kolanjit tanılı hastalarda kas tutulumu olan vaka rapor ve serileri

Referans, Yıl	Yaş Cinsiyet	PBK - miyopati temporal ilişkisi	Kardiyomiyopati bulguları	Disfaji	Solunum kası tutulumu	Nörolojik muayene	Biyopsi yeri, bulguları	AMA titresi	Görüntüleme bulguları	Son tanı
(168),1981	30,Kadın	PBK Sonrası	Kardiyak bulguların normal olduğu belirtilmiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Pelvis > omuz olmak üzere proksimal kas güçsüzlüğü ve sarkopeni	Triseps; kas boyutlarında varyabilite, kas nekrozu, makrofaj infiltrasyonu, endomisyal inflamasyon ve perivaskülit	Pozitif	Kemik sürvide parmaklar, dirsekler ve dizlerde kalsinozis izlenmiş.	Polimiyozit
(169), 1981	52,Kadın	Eş zamanlı	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Proksimal kaslarda güçsüzlük	Belirtilmemiş; nekrotik kas liflerinde histiyositik infiltrasyon ve dejenerasyon	1:320-2560	Belirtilmemiş	Dermatomiyozit veya sklerodermaya bağlı tutulum
(170),1988	55, Erkek	PBK sonrası	Dilate Kardiyomiyopati	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş; inflamasyon	1:160	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(171),1988	39, Kadın	PBK öncesi	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Proksimal ekstremite kaslarında atrofi ve güçsüzlük	Belirtilmemiş; inflamasyon	1:320	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(172),1999	48, Kadın	PBK öncesi	Sık atrial ve ventriküler ekstrasistol	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Proksimal ekstremite kaslarında grade 4 kas güçsüzlüğü	Biseps; inflamasyon ve dejenerasyon	>1:320	Osteoporoz	Polimiyozit
(173),1987	52, Kadın	PBK öncesi	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş; granülomatöz inflamasyon ve dejenerasyon	1:40	Belirtilmemiş	Polimiyozit

Tablo 2.1. (Devamı) Primer Biliyer Kolanjit tanılı hastalarda kas tutulumu olan vaka rapor ve serileri

Referans, Yıl	Yaş Cinsiyet	PBK - miyopati temporal ilişkisi	Kardiyomiyopati bulguları	Disfaji	Solunum kası tutulumu	Nörolojik muayene	Biyopsi yeri, bulguları	AMA titresi	Görüntüleme bulguları	Son tanı
(174),1981	32, Kadın	PBK sonrası	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş; inflamasyon ve dejenerasyon	1:5000	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(12), 1974	48, Kadın	Eş zamanlı	Aritmi ve iletim defektleri	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş; inflamasyon ve dejenerasyon	Pozitif	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(175),1993	58, Kadın	Eş zamanlı	Progresif efor dispnesi, atriyal fibrilasyon ve pulmoner hipertansiyon, biventriküler dilatasyon	Mevcut; diffüz hipoperistaltizm mevcut	Progresif hipoventilasyon ve hiperkapni, solunum yetmezliği nedeniyle exitus, postmortem otopside diyafram atrofisi	Proksimal kas güçsüzlüğü 3/5; alt ekstremitede daha fazla görülmekte. Hassasiyet olmaksızın atrofi izleniyor.	Vastus lateralis; belirgin inflamasyon olmaksızın özgül olmayan miyopatik değişiklikler ve subsarkolemmal mitokondriyal birikimi	1:640	Belirtilmemiş	Miyopati
(175),1993	44, Kadın	PBK sonrası	Nonprodüktif öksürük, efor dispnesi, kardiyomegali, pulmoner hipertansiyon, atriyal flutter	Mevcut	Azalmış diyafragmatik hareket, restriktif solunum paterni (FVC 54%), ciddi DLCO (30%) azalması ve 3 ay sonra solunum yetmezliği nedeniyle exitus	Üst ve alt ekstremitede proksimal 3/5 simetrik kas güçsüzlüğü	Quadriceps; atrofi ve subsarkolemmal mitokondri birikimi	1:640	Belirtilmemiş	Miyopati

Tablo 2.1. (Devamı) Primer Biliyer Kolanjit tanılı hastalarda kas tutulumu olan vaka rapor ve serileri

Referans, Yıl	Yaş Cinsiyet	PBK - miyopati temporal ilişkisi	Kardiyomiyopati bulguları	Disfaji	Solunum kası tutulumu	Nörolojik muayene	Biyopsi yeri, bulguları	AMA titresi	Görüntüleme bulguları	Son tanı
(176),2018	56, Kadın	PBK sonrası	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Güçsüzlük olmaksızın sol elden başlayarak jeneralize hale gelen miyalji	Belirtilmemiş; CD4+ hücre predominansı izlenen diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, atrofi veya kompleman birikimi olmaksızın nekroz	1:1280	Belirtilmemiş	İnflamatuar miyozit
(176),2018	67, Erkek	Eş zamanlı	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Tetraparezi, jeneralize arefleksi, jeneralize hipoestezi ve ataksik yürüme	Belirtilmemiş; Belirtilmemiş	1:160	Belirtilmemiş	İnflamatuar miyozit
(177),2008	68, Kadın	Eş zamanlı	Kardiyomegali, dispne ve periferal konjesyon	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Biseps ve kuadrisepste grade 4 kas gücü	Kuadriceps; inflamasyon	AMA-M2'de 117 mIU pozitiflik	MR'da bilateral adductor magnus kasında hiperintensite alanları	Polimiyozit

Tablo 2.1. (Devamı) Primer Biliyer Kolanjit tanılı hastalarda kas tutulumu olan vaka rapor ve serileri

Referans, Yıl	Yaş Cinsiyet	PBK - miyopati temporal ilişkisi	Kardiyomiyopati bulguları	Disfaji	Solunum kası tutulumu	Nörolojik muayene	Biyopsi yeri, bulguları	AMA titresi	Görüntüleme bulguları	Son tanı
(178),2008	42, Kadın	Eş zamanlı	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Kalça ve omuz kuşağında motor fonksiyon kaybı. Boyun fleksiyonu 4/5.Deltoid ve bisepste 3/5. Bilateral el bileği dorsifleksiyon 4/5.İliopsoas 2/5 Kuadriseps 3/5. Bilateral ayak bileği dorsifleksiyon 5/5	Sağ vastus lateralis; inflamasyon olmaksızın atrofi	Güçlü AMA-M2 pozitifliği	Normal MR bulguları	Miyopati
(179),2005	46, Kadın	Eş zamanlı	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Pelvik kasların omuz kuşağına göre daha çok etkilendiği proksimal kas güçsüzlüğü	Kuadriceps; nekroz, atrofi, inflamasyon	1:640	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(180),1992	55, Kadın	PBK sonrası	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Proksimal kas gruplarında simetrik 3/5 kas gücü	Belirtilmemiş; dejenerasyon ve inflamasyon	1:1280	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(181), 2008	40, Kadın	PBK öncesi	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Kuadriseps 4/5 kas gücü	Kuadriceps; nekroz, atrofi, dejenerasyon, inflamasyon ve kaslarda rejenerasyon	AMA-M2 pozitifliği	Normal abdominal tomografi bulguları	Polimiyozit

Tablo 2.1. (Devamı) Primer Biliyer Kolanjit tanılı hastalarda kas tutulumu olan vaka rapor ve serileri

Referans, Yıl	Yaş Cinsiyet	PBK - miyopati temporal ilişkisi	Kardiyomiyopati bulguları	Disfaji	Solunum kası tutulumu	Nörolojik muayene	Biyopsi yeri, bulguları	AMA titresi	Görüntüleme bulguları	Son tanı
(15), 2017	61, Kadın	PBK sonrası	Belirtilmemiş	Mevcut	Belirtilmemiş	Alt ekstremitede daha belirgin proksimal kas güçsüzlüğü. Kas atrofisi	Belirtilmemiş; dejenerasyon ve mitokondrial değişiklikler	Pozitif	MR'da kas ödemi mevcut olup yağlı değişiklik yok	Polimiyozit
(182),2013	7 Hasta	PBK sonrası	Mevcut	Yok	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş; Belirtilmemiş	Pozitif	Belirtilmemiş	Miyozit
(183), 2025	34 Hasta	Eş zamanlı	22/35 Hasta; 10 hasta düşük EF'li kalp yetmezliği ve 22 aritmi	7 hasta	10 hastada respiratuar kas güçsüzlüğü; 12 hastada interstisyel akciğer hastalığı	Hastaların %85,3'ünde özellikle distal tutulumlu iskelet kaslarında tutulum	Belirtilmemiş; Belirtilmemiş	Pozitif	Belirtilmemiş	İnflamatuar miyozit
(184),2000	48, Kadın	Eş zamanlı	Belirtilmemiş	Mevcut	Belirtilmemiş	Boyun ve proksimal ekstremite güçsüzlüğü	Belirtilmemiş; Belirtilmemiş	Negatif	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(184),2000	49, Kadın	Eş zamanlı	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Proksimal kas güçsüzlüğü ve başnı tutamama	Belirtilmemiş; Belirtilmemiş	Pozitif	Belirtilmemiş	Polimiyozit
(185),2019	41, Kadın	PBK sonrası	Mevcut	Mevcut	Belirtilmemiş	Jeneralize güçsüzlük ve atrofi	Belirtilmemiş; Belirtilmemiş	Pozitif	Belirtilmemiş	Nekrotizan otoimmün miyopati
(185),2019	57, Erkek	PBK sonrası	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Proksimal ekstremite güçsüzlüğü	Belirtilmemiş; Belirtilmemiş	Pozitif	Belirtilmemiş	Dermatomiyozit

2.6. Primer Biliyer Kolanjit Kas Tutulumuna Farklı Bir Perspektif: AMA-İlişkili Miyopati

Kas tutulumu üzerine bir başka perspektif ise miyopatinin AMA üzerinden gelişen bir immun mekanizma ile oluşmasıdır. Buna göre AMA, Majör Histokompabilite Kompleks (MHC)'in de dahil olduğu hücresel ve humoral immün cevap aracılığıyla iskelet kasındaki, diyaframdaki ve diğer organlardaki belirli mitokondriyal proteinlere doğrudan etki ettiği bir olası mekanizma önerilmektedir (175). Bu mekanizma ile yakından ilgili olabilecek 1990'lardan bugüne dek bilinen başka bir antite ise "AMA–İlişkili Miyopati"'dir. Genel Dahiliye veya Hepatoloji pratiğine uzak olsa da romatoloji literatüründe AMA-ilişkili myopati, "idiyopatik inflamatuar myopatiler (İİM)" çatısı altında incelenmektedir. İnflamatuar myopati kohortlarındaki AMA-ilişkili myopati prevalansı %0,6-11,3 arasında değişkenlik göstermektedir (13-16). PBK ile ilişkisi net olarak ortaya konmamış olsa da Japonya, Amerika, Çin, Fransa ve Hindistan'dan yayınlanan vaka bildirimlerine göre İİM hastalarının yaklaşık %2,5-19,5'i arasında değişen oranlarda AMA-M2 antikor pozitifliği izlenmektedir (13, 14, 185-189).

İİM temelinde immün-aracılı kas hasarının rol aldığı heterojen bir grup kas patolojisidir (56). İİM'lerin alt başlığında ise dermatomiyozit, polimiyozit, inklüzyon-cisimcikli miyozit hastalıkları yer alır (190). 2017 Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği /Amerikan Romatoloji Koleji (EULAR/ACR) kriterlerine göre İİM tanısı koyarken çeşitli kriterlerin varlığına göre puanlanır. Bu puanlama kriterleri hastanın yaşı, cilt bulguları, disfaji varlığı, manuel kas gücü muayenesi bulguları, biyokimya, seroloji (Anti-Jo-1 (anti-histidil-tRNA sentetaz) pozitifliği ve kas biyopsi bulgularıdır. Her puanın karşılığı olan yüzde değerler toplanarak tanının muhtemelliğine yönelik oran elde edilir. Elektromiyografi (EMG) ve radyolojik görüntüleme bulguları tanı kriterlerinde yer almayıp destekleyici bulgulardır. Tanı kriterlerinde olmayan bir başka seroloji bulgusu ise serumda "Miyozit özgü antikorlar (myositis-specific antibodies, MSA) ve "miyozit ilişkili antikorların (myositis-associated antibodies, MAA)" pozitifli olmasıdır (191). MAA'lar, diğer bağ dokusu hastalıklarında da görülmekle birlikte, İİM hastalarında belirli klinik fenotiplerle ilişkilidir (192). AMA, MAA'dan biri olarak kabul edilir ve AMA-pozitif İİM hastalarda negatiflere göre daha sık

kardiyak tutulum olduğu bildirilmiştir (188). AMA-ilişkili miyozitlere dair en güncel yayınlardan biri 50 makaledeki 123 hastanın analizi yapılarak Japon bir ekip tarafından 2025 sonunda yayınlanmıştır (193). Bu çalışmadaki hastaların başvuru anında yaklaşık %58'inde ekstremite kaslarında tutulum mevcutken %20'sinde kardiyak tutulum olduğu belirtilmiştir. İzlem süresinde ise tüm hastaların 72 tanesinde kardiyak tutulum gelişmiş ve bu hastaların yalnızca 51 tanesinde PBK ile birliktelik izlenmiştir.

2.7. Karnitin'in Primer Biliyer Kolanjit İlişkili Miyopatideki Potansiyel Rolü

Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunda görev alır ve uzun süreli aerobik egzersiz sırasında hem kalp hem de iskelet kası için yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlar (17).

Primer karnitin eksikliği, organik katyon transporter 2 (OCTN2) proteini kodlayan SLC22A5 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif bir hastalık olup yağ asitlerinin beta-oksidasyonunda defektle karakterizedir (194). Bu defekt sonucunda oluşan klinik tablo, PBK ilişkili miyopatininkilere benzer şekilde karaciğer hasarı ve kardiyomiyopati ile kendini gösterir (195). Bu klinik benzerlik ve patofizyolojilerindeki temel ortak mitokondriyal yolak bozuklukları nedeniyle tedavide de benzer mekanizmaların hedeflenebileceğini düşündürtmektedir. Nitekim PBK tanılı hastalarda serumdaki serbest yağ asidi ve açilkarnitin profillerinin değerlendirildiği bir çalışmada açilkarnitin düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmış ve bu düzeyler ile fibrozis ve inflamasyon arasında bir korelasyon gösterilmiştir (196). Ayrıca karaciğer, karnitinin sentez ve depolamasında görevlidir. PBK progresyonu sonucunda karaciğer rezervinin azalması karnitin metabolizmasını bozarak hastalığa bağlı halsizliğin semptomatik hale gelmesine neden oluyor olabilir. Bu da karnitinin PBK hastalığında hem terapötik hem de patofizyolojik öneminin olabileceğini düşünülmektedir (197-200). Karnitin replasmanının, PBK ilişkili halsizliğin semptomatik veya direkt tedavisinde potansiyel bir yeri mevcuttur.

Bu veriler ışığında PBK hastalarında miyopati varlığının sıklığının saptanması, bu hastaların fenotipik özelliklerinin tanımlanması ve patofizyolojide potansiyel rol oynayabileceği düşünülen karnitin metabolizmasındaki bozukluklar ile AMA–İlişkili Miyopatinin araştırılması açısından araştırmasına ihtiyaç vardır. Sonuç olarak bu

çalışma ile PBK hastalarında halsizlik semptomu sıklığının belirlenmesi ve bunun miyopati varlığı, miyopatinin tipi ve serum karnitin düzeyleri ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmanın Etik Kurul onayı 22.10.2024 tarihinde ve 2024/20-88 Karar sayısıyla Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Ek1). Çalışma Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında 22 Ekim 2024 ile 30 Mart 2026 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş olan hastalar prospektif olarak araştırmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışmaya EASL 2017 kılavuzuna uygun olarak PBK tanısı almış 18-70 yaş arasındaki, çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar dahil edilmiştir. Kılavuza göre PBK tanısı için aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı gerekmektedir:

1. *Biyokimyasal kanıt:* Serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyinin normalin üst sınırının en az 1,5 katı kadar yüksek olması. Bu yüksekliğin en az 6 ay süreyle devam etmesi veya tekrarlayan ölçümlerde saptanması.

2. *Serolojik kanıt:* Anti-mitokondriyal antikorların (AMA) pozitif olması (≥1:40 titrede) veya PBK- özgül antinükleer antikorların (ANA) varlığı. PBK- özgül ANA'lar arasında anti-sp100 ve anti-gp210 de bulunur.

3. *Histolojik kanıt:* Karaciğer biyopsisinde PBK ile uyumlu bulguların saptanması. Bu bulgular arasında safra kanalı hasarı, periportal inflamasyon veya süpüratif olmayan destrüktif kolanjit yer alır (6).

Çalışmadan dışlama kriterlerinde ise;

- 18 yaşından küçük veya 70 yaşından büyük olmak,
- Gebelik veya emzirme durumu,
- Alkol veya madde bağımlılığı,
- Kas patolojisini açıklayabilecek ek komorbiditelere sahip olmak. PBK hastalığının kollajen doku hastalıklarıyla olan yoğun beraberliği nedeniyle

çalışmaya katılması planlanan hastalar Romatoloji bölümündeki yazarların görüşlerine göre dahil edilmiştir.

- Diğer kas tutulumu ile giden otoimmün hastalıklar,
- Nöromüsküler hastalıklar,
- Ciddi psikiyatrik bozukluklar,
- Kontrol altında olmayan endokrinopatiler,
- Evre 4 ve Evre 5 kronik böbrek hastalığı,
- İleri evre karaciğer sirozu (Child-Pugh C),
- Aktif malignitesi olan veya remisyon süresi 5 yılı geçmemiş olan malignite tanılı hastalar,
- Son 6 ay içinde miyopatiye neden olabilecek ilaç kullanımı (Amiodaron, Amfetaminler, Danazol, Emetin, Etanol, Fenilbutazon, Fenitoin, Hidralazin, Hidroksiüre, Kokain, Klorokin, Levodopa, Nikotinik asid, Pankuronyum, Penisilamin, Pentazosin, Prokainamid, Rifampisin, Siklosporin, Simetidin, Sülfonamidler, Tiopronin, Vekuronyum bromid, Vinkristin, Zidovudin) olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Statinler, kortikosteroidler ve fibratlar PBK ve PBK-otoimmün hepatit varyant sendromunun tedavisinde kullanıldığı için bu hastalar çalışmadan dışlanmamış, ancak bu ilaçların dozu, kullanım süresi ile varsa halsizlik şikayetinin bu ilaçlar ile olan zamansal ilişkisi (halsizlik ilaç başlamadan önce vardı, sonra gelişti; şikayetleri aynı kaldı, iyileşti veya kötüleşti) kaydedilmiştir.

Hastalarla ilk vizit sırasında yaş, cinsiyet, tanı aldıkları tarih, tanı alma yöntemleri (biyokimyasal/histolojik/serolojik), eşlik eden otoimmün ve diğer komorbiteleri, siroz varlığı (elektronik kayıtlar ve dekompanzasyon sorgulaması ile), düzenli kullandıkları ilaçlar, PBK ve/veya overlap otoimmün hepatit tedavisinde kullanılan statin, fibrat ve kortikosteroid ilaç kullanımına göre ilaçlar ile halsizlik yakınmalarının ilişkisi kaydedildi. Ardından PBK hastalarında en sık görülen kaşıntı, halsizlik, miyalji, kas güçsüzlüğü ve disfaji varlığı sorgulandı. Hastalara fizik muayene yapılarak hem kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili (örneğin sarılık, hepatomegali, splenomegali, assit) hem de diğer sistemlere ilişkin önemli bulgular kaydedildi.

PBK hastalarında rutin olarak tam kan sayımı, biyokimya bakılmıştır. Kontrolsüz endokrinopati ekartasyonu açısından HbA1c, TSH, serbest T4 ve serbest T3 bakılmıştır. PBK hastalarının rutin olarak ANA, AMA ve AMA-M2 değerleri elektronik kayıtlardan retrospektif olarak elde edilmiş.

3.2. Halsizliğin Ölçülmesi ve Fonksiyonelliğin Değerlendirilmesi

Hastalarda halsizliğe yönelik olarak hasta temelli ve hastalığa özgül yaşam kalitesi ölçeği olan PBC40 anketinin 11 soruluk Türkçe versiyonu hastalara sorularak yapıldı. Hastaların yakınmaları, her soruya 1 ile 5 arasında puanlandırılarak kaydedildi: 1: Asla/Hiç problem değil, 2: Nadiren/Hafif problem, 3: Bazen/Orta derecede problem, 4: Sıklıkla/Ciddi problem, 5: Her zaman/çok ciddi problem. Daha yüksek skorlar, hastalığın halsizliğe katkısının daha fazla olduğunu ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu göstermektedir (129).

İnflamatuar miyopati çalışmalarında en sık tercih edilen günlük yaşam aktivitelerini (Giyinme ve öz bakım, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama) değerlendiren ölçeklerden biri olan Health Assesment Questionnaire (HAQ)'in Türkçeye çevrilmiş versiyonu kullanıldı. Anketi oluşturan 20 sorunun her bir soru 0 ile 3 arasında puanlandırılarak kaydedildi: 0 = Zorluk yaşamadan yapabilirim, 1 = Biraz zorlukla yapabilirim, 2 = Çok zorlukla yapabilirim, 3 = Yapamam. Toplam 8 ayrı kategoride 20 sorudan oluşan bu anketin toplam puanı 8'e bölünerek bir final skoru elde edildi. Bu skor 3 ayrı kategoride değerlendirildi: 0–1 puan hafif ile orta derecede, 1–2 puan orta ile ağır derecede ve 2–3 puan ise ağır ile çok ağır derecede engelliliği göstermektedir (201).

3.3. Miyopati Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların kas biyomarkerlarından herhangi birinde laboratuar referans normalinin üst sınırından daha yüksek değer saptanması veya fizik muayenede MRC (Medical Research Council) skalasına göre 5 üzerinden 3 ve/veya daha düşük kas gücü puanı saptanması durumunda "şüpheli miyopati " grubuna dahil edildi. Hastalar, miyopati açısından şüphesi "olan" ve "olmayan" olarak iki gruba ayrılmıştır.

Süpheli miyopati tanısı, yukarıda da belirtilen 2017 EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) kriterlerine göre konulmuş olup orijinal kriterlerde başlangıç yaşı, cilt bulguları, disfaji varlığı, kas biyopsi bulguları, manuel kas gücü muayenesi bulguları, biyokimya ve seroloji mevcuttur (190). Ancak çalışmadaki hastalarda juvenil grup olmadığından yaş ve de girişimsel süreçler dahil edilmek istenmediğinden dolayı kas biyopsisi devre dışı bırakılarak miyopati değerlendirilmesi disfaji varlığı, cilt bulguları ve manuel kas gücü muayenesi bulguları, biyokimyasal ve serolojik değerlendirme ile yapılmıştır:

- **Biyokimyasal Kas Biyomarkerları:** AST (aspartat aminotransferaz), LDH (Laktat dehidrojenaz), miyoglobin ve CK (Kreatin kinaz) total kullanılmıştır.

- **Serolojik Miyozit Biyomarkerları:** Merkez laboratuarında miyozitis paneli (Mi-2 alfa, mi-2 beta, TIF1g, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl 100, PM Scl-75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, OJ, EJ, Ro-52) bakılmıştır.

- **Medical Research Council (MRC) Skalası:** Manuel kas gücü muayenesinde MRC skalasına göre boyun fleksörleri, omuz abdüktörleri, dirsek fleksörleri, el bilek ekstansörleri, kalça fleksörleri, diz ekstansörleri, ayak bileği dorsifleksörleri 0-5 arasında değerlendirilmiştir. Kas güçsüzlüğü tanımı, manuel muayenede 5 üzerinden 3 ve/veya daha düşük saptanması olarak belirlenmiştir. MRC kas gücü skalasına göre 5: Normal güç, 4: Yerçekimi ve dirence karşı aktif hareket yapılabilmesi ancak normal güçten daha zayıf kas gücü, 3: Yalnızca yer çekimine karşı aktif hareket yapılabilmesi, 2: Yerçekimi elimine edildiğinde hareket edilebilmesi, 1: Fasikülasyonlar ve minimal kontraksiyonlar, 0: Kontraksiyon olmaması olarak tanımlanmıştır (202).

- **Radyolojik Değerlendirme:** Miyopatisi olan grupta endikasyon dahilinde Tüm vücut MR (manyetik rezonans) görüntülemesi yapıldı. Bu protokol 1,5 Tesla Siemens Aera cihazında gerçekleştirilecek şekilde optimize edildi. Tüm vücut MR ile tutulumun varlığı; tutulumun simetrik olup olmadığı, tutulum olan kas grupları [omuz kuşağı, paravertebral kaslar, karın duvarı kasları, pelvik kuşak kasları, uyluk (anterior/medial/posterior), baldır (anterior / posterior (derin / yüzeyel)], kas içindeki patolojiler (miyozit -/+, fasiit -/+, cilt altı bağ dokusu tutulumu -/+), atrofi varlığı

(Goutalier sınıflamasına göre) ve kastaki miyozit analizi yapılarak incelendi. Miyozit analizi için kasta ödem paterninin yoğunluğuna (diffüz belirgin, diffüz belirsiz, bulanık (foggy), bal peteği (honeycomb)) ve ödem paterninin dağılımına (diffüz, periferal, yamasal) göre yapıldı.

3.4. Kardiyak Değerlendirme

AMA-ilişkili miyopatilerde ve aynı zamanda PBK ilişkili miyopatilerde de kardiyak tutulum baskın izlenir. Bu nedenle tüm hastalarda kalp yetmezliği ve aritmi ile ilişkilendirilebilecek semptomlar (nefes darlığı, ödem, çabuk yorulma, gece öksürüğü, ortopne, çarpıntı, senkop, göğüs ağrısı) sorgulandı ve elektrokardiyografi (EKG) çekildi. EKG'de aritmi varlığı ve kardiyomiyopati açısından şüphe teşkil edebilecek bulgular (iskemik kalp hastalığı olmaksızın sol ventrikül hipertrofisi, T dalga anomalileri, ST segment değişiklikleri, Q dalga anormallikleri, sağ/sol dal bloğu, QRS kompleksinin genişlemesi, Epsilon dalgası) kaydedildi. Biyokimyasal olarak troponin-I, CK-MB, Miyoglobin ve BNP bakıldı. Bozukluk saptanan hastalar "şüpheli kardiyak tutulum" kategorisi içerisinde değerlendirildi, ancak kardiyolojik açıdan bir tarama yapıldı ve ileri araştırma yapılmadı.

3.5. Karnitin Ölçümü

Karnitin ile halsizlik ve myopati arasındaki ilişkisi incelemek için 60 PBK hastası ve 5 sağlıklı kontrolden EDTA'lı tüplere alınan tam kan örnekleri 1 saat içerisinde laboratuvarda santrifüj edilerek -80 °C'de Hacettepe Üniversitesi, Gastroenteroloji Laboratuarı'nda saklandı. Plazma örneklerinde serbest karnitin ve açil karnitin düzeyleri LC-MS (Liquid Chromatography – Mass Spectrophotometry) yöntemi ile Obikrom Karnitin (Plazma) Analiz kiti kullanılarak ölçülmüştür. Analizlerde serum total karnitin düzeyi ile karnitin metabolitlerinden serbest plazma karnitini, asetilkarnitin(C2), propionilkarnitin(C3), malonil karnitin(C3-DC), izo-/bütirilkarnitin(C4), metilmalonil-/süksinilkarnitin (C4-DC), 3-OH-izo-/bütirilkarnitin(C4-OH), tiglilkarnitin (C5:1), izovaleril-/2-metilbütirilkarnitin (C5), glutarilkarnitin (C5-DC), 3-OH-izovalerilkarnitin (C5-OH), hekzanoilkarnitin (C6), oktanoilkarnitin(C8), dekanoilkarnitin (C10), dodekanoilkarnitin (C12),

tetradekenoilkarnitin (C14:1), tetradekanoilkarnitin (C14), hekzadekanoilkarnitin (C16), 3-OH hekzadekanoilkarnitin (C16-OH), oktadekenoilkarnitin (C16-OH), oktadekenoilkarnitin (C18:1), oktadekanoilkarnitin (C18), 3-OH-oktadekanoilkarnitin (C18-OH), 3-OH-okdekenoilkarnitin (C18:1-OH) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca ikincil bir analizler için karnitinler kısa, orta ve uzun zincirli olarak gruplandırıldı ve her bir gruptaki serbest/total karnitin ve açil/serbest karnitin oranları hesaplandı.

3.6. Bütçe

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 181226 no.'lu Hızlı Destek Projesi kapsamında destek sağlanmıştır. Araştırma kapsamında rutinde endikasyon dahilinde olmayan ESR(Sedimantasyon), CRP (C-reaktif protein), TSH, serbest T4, serbest T3, Miyosit Paneli, BNP (Brain-natriüretik peptik), Troponin-I, EKG, Glikolize hemoglobin (HbA1c) (HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemiyle), LDH, Miyoglobin hastane laboratuvarından temin edilmiştir. Ayrıca dış merkez laboratuarında çalışılan serum serbest karnitin ve açilkarnitin düzeylerinin ölçümüne yönelik Obikrom kitinin dış satın alımı bu bütçe ile karşılanmıştır.

3.7. Verilerin Analizi

Örneklem büyüklüğü, G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Literatürde PBK hastalarında miyopati prevalansına dair kesin bir veri bulunmamakla birlikte, genel popülasyonda miyopati (prevalansı (2,4-33,8:100.000) ve PBK'nin nadir bir hastalık olduğu (prevalans 14,6:100.000) göz önünde bulundurularak, %5 hata payı ve %80 güç ile minimum 100 hasta dahil edilmesi planlanmıştır (122, 203). Ancak çalışma sonunda bu hedef sayıya ulaşılamamış ve 61 hasta çalışmaya dahil edilebilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler SPSS (versiyon 23) paket programında yapılmıştır. Nicel değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum–maksimum değer) ile verilmiştir. Kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde ile raporlanmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler independent samples t testi ile, normal dağılmayan veriler Mann-Whitney U

testi ile karşılaştırıldı. Kas tutulumu şüpheli grupta yalnızca iki olgu bulunması nedeniyle gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapılmamış; sonuçlar tanımlayıcı istatistiklerle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerde miyopatisi olanlar ile olmayanlar arasındaki karşılaştırma için Fisher Exact testi kullanılırken, halsizliği olanlar ile olmayanlar arasındaki ilişki Pearson-Ki-kare testi ile incelenmiştir. Fonksiyonellik anket sonuçları, biyokimyasal sonuçlar ve karnitin profilleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Miyopati olan grupta MR ve EKG bulguları tanımlayıcı istatistiklerle özetlenecektir. Tüm istatistiksel testler için $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 62 hasta dahil edildi, ancak izlem sırasında bir hastanın kas güçsüzlüğüne eşlik eden hiperparatiroidi ve hematolojik malignite açısından şüpheli bulgular izlenmesi nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Hasta daha sonra primer hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi geçirmiş olup osteoporozuna yönelik olarak bisfosfonat tedavisi başlanmıştır. Kronik eozinofilisi açısından PDGFR gen mutasyonu negatif saptandığından ve daha önceden saptanan lenfadenomegalisi ise takipte gerilemesi üzerine hematoloji tarafından herhangi bir primer hematolojik patoloji düşünülmeyerek takipten çıkmıştır.

Hastaların %90'ı kadındı ve ortanca yaş 53 (29,0-70,0) yıldı (Tablo 4.1). Hastaların ortalama tanı süresi 8 (1-36) yıldı. Siroz olan 6 (%9,9) hastanın hiçbirinde dekompanzasyon gözlenmedi. Hepatomegali 6 (%9,9) ve splenomegali 3 (%4,9) hastada mevcuttu, fakat sarılık ve assit hiçbir hastada saptanmadı. Hastaların yaklaşık %15'i (n=9) karaciğer biyopsisi yapılmadan PBK tanısı alırken diğer tüm hastaların biyopsi bulguları değerlendirildi.

Semptomların sıklığı değerlendirildiğinde halsizlik %54, miyalji %36, kaşıntı %28, kas güçsüzlüğü %26, disfaji %18 mevcuttu. Halsizlik yakınması ile kaşıntı, miyalji, kas güçsüzlüğü ve disfaji arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Halsizliği olan hastalarda kaşıntısı ($p=0,006$), miyaljisi ($p<0,001$), kas güçsüzlüğü ($p<0,001$) ve disfajisi ($p=0,042$) anlamlı olarak daha sık görüldü.

Hastaların %64'ünde kardiyak semptomlar mevcuttu; çabuk yorulma %41, çarpıntı %38, ödem %28, nefes darlığı %21, göğüs ağrısı %11 ve senkop %4 oranlarında izlendi. Ortopne ve gece öksürüğü herhangi bir hasta tarafından tarif edilmedi. Hipertansiyon 8 (%13) ve aritmi 4 (%7) hastada mevcuttu.

PBK'ye eşlik eden en sık hastalıklar diyabet (n=11, %18) ve hipertansiyon (n=8, %13) idi. Hastaların 5'inde (%8) remisyonda malignite mevcuttu; 1 hastanın 3 adet remisyonda primeri malignitesi olup;2 hastada tiroid papiller kanser, 1 hastada mesane kanseri, 3 hastada kolon kanseri, 1 hastada meme kanseri. Osteoporoz 3 hastada (%5) mevcuttu. Eşlik eden en sık otoimmün hastalıklar ise %23 otoimmün hepatit, %18 Hashimoto tiroiditi ve %15 Sjögren sendromu olarak gözlendi.

PBK tedavisi için 59 (%97) hasta UDKA tedavisi almaktaydı. Hastalardan bir tanesi elafibranor alırken, hiçbirisi obetikolik asit, seladelpar veya bezafibrat kullanmıyordu. UDKA tedavisine ek olarak 9 (%15) hasta statin, 12 (%20) hasta kortikosteroid ve 13 (%21) hasta fibrat kullanmaktaydı. Statin tedavisi alırken hastaların hiçbirinde halsizlik şikayetlerinde kötüleşmemiş ve 2 hasta ise halsizliğinin iyileştiğini belirtmiştir. Kortikosteroid kullanan sadece 1 hasta halsizlik şikayetinde kötüleşme tarif etmiş olup bu hasta miyopati açısından şüpheli olmayan gruptaydı.

Son analizlere dahil edilen 61 PBK hastasının sadece 2 (%3,3)'sinde miyopati şüphesi mevcuttu. Yapılan kas gücü muayenesinde 56 (%92) hastada kas normaldi. En az 1 bölgede MRC skalasına göre 4/5 kas gücü kaybı olan 5 (%8) hasta saptandı ve bunlardan 2 hastada sebat eden CK yüksekliği mevcuttu. Ancak MRC'ye göre kas gücü 3/5 olan hiçbir hasta olmadığından bu iki hasta "şüpheli miyopati" olarak değerlendirildi. CK yüksekliği izlenen her iki hastanın da tüm kas gruplarında kas gücü MRC skalasına göre 5/5 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

	Tüm Hastalar N=61	**Miyopati (+) N=2**	**Miyopatisi (-) N=59**
Yaş; ortanca (min.-max.)	53(29-70)	59(53-65)	53(29-70)
Semptomlar; n **(%)**	**38 (62)**	**2 (100)**	**36 (61)**
• Halsizlik	33(54)	2(100)	31(53)
• Miyalji	22(36)	1(100)	21(36)
• Kaşıntı	17(28)	1 (50)	16(27)
• Parezi	16(26)	1(50)	15(25)
• Disfaji	11(18)	1(50)	10(17)
Kardiyolojik Semptomlar n(%)	**39(64)**	**1 (50)**	**38 (64)**
• Çabuk Yorulma	25(41)	0(0)	25(42)
• Çarpıntı	23(38)	0(0)	23(39)
• Periferal Ödem	17(28)	1(50)	16(27)
• Dispne	13(21)	1(50)	12(20)
• Anjina Pektoris	7(11)	0(0)	7(12)
• Senkop	3(5)	0(0)	3(5)
• Gece öksürüğü	0(0)	0(0)	0(0)
• Ortopne	0(0)	0(0)	0(0)

Tablo 4.1. (Devamı) Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Otoimmün Hastalıklar n(%)	**33(54)**	**0 (0)**	**33 (56)**
• Otoimmün Hepatit	14(23)	0(0)	14(24)
• Hashimoto tiroiditi	11(18)	0(0)	11(19)
• Sjögren Sendromu	9(15)	0(0)	9(15)
• UCTD	3(5)	0(0)	3(5)
• Romatoid Artrit	2(3)	0(0)	2(3)
• Limitli SSc	2(3)	0(0)	2(3)
• Behçet	1(2)	0(0)	1(2)
• Psöriazis	1(2)	0(0)	1(2)
• Sarkoidoz	1(2)	0(0)	1(2)
Komorbiditeler n (%)	**29(48)**	**1 (50)**	**28(47)**
• Diyabet	11(18)	1(50)	10(17)
• Hipertansiyon	8(13)	0(0)	8(14)
• Remisyonda malignite	5(8)	0(0)	5(8)
• Aritmi	4(7)	1(50)	3(5)
• Osteoporoz	3(5)	0(0)	3(5)
• Koroner arter hastalığı	2(3)	0(0)	2(3)
• Astım	2(3)	0(0)	2(3)
• Depresyon	2(3)	0(0)	2(3)
• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	2(3)	0(0)	2(3)
• CVID	1(2)	0(0)	1(2)

UCTD, andiferansiye konnektif doku hastalığı;CVID, Yaygın değişken immün yetmezlik.

4.1. Biyokimyasal ve Serolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ortalama tam kan sayı, HbA1c, vitamin D, elektrolit, akut faz reaktanları, karaciğer ve kas enzimleri, böbrek ve tiroid testleri normal sınırlardaydı (Tablo 4.2). Miyopatisi olan hastaların akut faz reaktanları daha yüksekti (trombosit 397,5 vs. 265,0 x10^3/μL; CRP 15,0±14,14 vs. 4,88±4,96 mg/L; ESR 30±11,31 vs. 20,76±13,98 mm/sa). Vitamin B12 ise miyopati hastalarında daha düşük (236,5±0.707 vs. 439,7±309 pg/mL) izlenmiştir.

Miyopatisi olan hastalarda kolestatik karaciğer enzimlerinden serum düzeyleri daha yüksekti (GGT 162,5±72 vs. 62±48 U/L ve ALP 285,5±128 vs 121,95±56). Benzer şekilde miyopatisi olanlarda serum aminotransferaz enzimleri de daha yüksekti

ve AST/ALT oranı ise AST lehine artmıştı (1,1 vs. 1,0). Miyopatisi olan hastalarda total protein düzeyleri artmıştı (8,3±0,35 vs. 7,6±0,48 mg/L), ancak albumin (4,43±0,2 vs. 4,33±0,31 mg/L) ve total bilirubin 0,75±0,35 vs. 0,78±0,38 mg/L) düzeylerine ise her iki grupta benzerdi.

Miyopatili hastalarda LDH dışındaki tüm kas ve kardiyak enzimler belirgin olarak daha yüksekti: CK 371±32,5 vs. 76,72±36,86 IU/L; CK-MB 11,65±8,69 vs. 1,43±0,77 µg/L; troponin 9,7±7,35 vs. 3,35±2,14 µg/L, miyoglobin 68,65±5,3 vs. 22,56±11,15 µg/L. Benzer şekilde miyopatili hastaların serum BNP düzeyi daha yüksekti (37,23±47,14 vs. 78±24,04 pg/mL). CRP ile sadece CK (ρ=0.370, p=0.004) ve troponin arasında (ρ=0,300, p=0,023) pozitif korelasyon mevcuttu. Bu bulgu miyopati açısından şüpheli grubun karaciğer ve kardiyak tutulumlarının sistemik inflamasyon ile korele olduğunu düşündürmektedir.

Tüm PBK hastaların ilk tanıda genel serolojik testlerin pozitiflik oranları %92 (56 hasta) idi. Antikorların pozitiflik oranları ise AMA için %71 (43 hasta), ANA için ise %62 (38 hasta) idi. Miyopatisi olan her iki hastada da AMA pozitifken ve birisi AMA-M2 pozitif diğeri ise ANA pozitifti. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde miyositis profilinde 33 (%54) hastada herhangi bir antikor pozitif saptandı ve bu hastaların 19 (%31)'unda antikor pozitiflikleri yüksek titredeydi. Ro-52 en sık pozitiflik (%19,6, 12 hasta) saptanan miyozit ilişkili antikor olup hastaların 9 tanesi +3 ve 3 tanesi +2 titrede pozitifti.

Tablo 4.2. Biyokimyasal ve Serolojik Veriler

	Tüm Hastaları N=61 (ortalama±SD)	**Miyopati (+) N=2 (ortalama; min-max)**	**Miyopatisi (-) N=59 (ortalama±SD)**
Hb, g/dL	13,4±1,3	13,6 (13,3-13,9)	13,4±1,3
Beyaz küre, x10^3/µL	6,6±1,9	10,1(8,4-11,9)	6,5±1,8
Lenfosit, x10^3/µL	2,1±0,6	3,1(2,9-3,4)	2,1±0,6
PMNL, x10^3/µL	3,8±1,5	6,0(4,7-7,5)	3,7±1,5
Platelet, x10^3/µL	269±81	397(291-504)	265±76

Tablo 4.2. (Devamı) Biyokimyasal ve Serolojik Veriler

	Tüm Hastaları N=61 (ortalama±SD)	**Miyopati (+) N=2 (ortalama; min-max)**	**Miyopatisi (-) N=59 (ortalama±SD)**
Karaciğer Testleri			
AST, U/L	32±12	53(43-64)	31±12
ALT, U/L	31±16	48(46-51)	30±16,9
ALP, U/L	127±64	285(195-376)	121±55
GGT, U/L	64±50	162(107-218)	62±47
Total bilirubin, mg/dL	0,79±0,37	0,75(0,50-1,00)	0,79±0,40
Direkt Bilirubin, mg/dL	0,16±0,90	0,21(0,12-0,30)	0,15±0,90
Total Protein g/dL	7,6±0,5	8,3(8,1-8,6)	7,6±0,4
Albumin g/dL	4,32±0,50	4,43(4,42-4,45)	4,33±0,31
CRP mg/L	5,2±5,5	15,0(5,0-25,0)	4,8±5,0
ESR mm saat	21±13	30(22-38)	20±13
TSH mIU/L	2,54±2,10	2,31(0,15-4,48)	2,56±2,12
HbA1c %	5,7±0,9	5,5(5,1-6,0)	5,7±0,8
BNP pg/mL	38,2±46,7	78,0(61,0-95,0)	37,2±47,1
ANA			
• 0	23(38)	1(0,0)	22(37,2)
• +1	19(31)	0(0,0)	19(32,2)
• +2	17(28)	1(0,0)	16(27,1)
• +3	2(3)	0(0,0)	2(3,3)
AMA			
• 0	18(30)	0(0,0)	18(30,5)
• +1	18(30)	0(0,0)	18(30,5)
• +2	21(34)	2(0,0)	19(32,2)
• +3	4(6)	0(0,0)	4(6,7)
AMA-M2*			
• 0	41(71)	1(50)	40(71)
• +1	4(7)	0(0)	4(7)
• +2	2(3)	0(0)	2(4)
• +3	11(19)	1(50)	10(18)
Vitamin B12, pg/mL	433±303	236(236-237)	439±309
Vitamin 25-OH D, µg/L	35,1±13,5	34,69(34,4-34,9)	35,3±13,9
Ca, mg/dL	9,7±0,4	9,9(9,8-10,2)	9,7±0,41
Mg, mg/dL	1,95±0,16	1,78(1,77-1,79)	1,96±0,16
BUN, mg/dL	12,6±3,6	12,2(11,9-12,6)	12,6±3,7
Kreatinin, mg/dL	0,70±0,14	0,63(0,56-0,70)	0,71±0,15
LDH, IU/L	191±33	211(175-247)	190±32
CK total, IU/L	86±64	371(348-384)	76±37
CK-MB, µg/L	1,8±2,5	11,6(5,5-17,8)	1,4±0,7
Troponin, ng/L	3,6±2,6	9,7(4,5-14,9)	3,3±2,1
Miyoglobin, µg/L	24,2±13,7	68,6(65,0-72,5)	22,5±11,1

*AMA-M2 için n=58

4.2. Fonksiyonellik Anketlerinin Sonuçları: PBC40-QoL ve HAQ

Halsizliğin nicelleştirilmesi için genel sağlık yaşam kalitesi anketi (HAQ) ve PBK için özel geliştirilmiş olan anket (PBC40-QoL) kullanıldı. Bu anketlerde puanının yüksek olması daha ciddi halsizlik yakınmasını temsil etmektedir. Miyopati açısından şüpheli olan hastaların PBC40-QoL puanları 31 ve 23 iken miyopati şüphesi olmayan grubun ortalama puanı 21 (11-53) idi. Miyopati grubundaki iki hastanın HAQ puanları 0 ve 0,125 iken kas tutulumu izlenmeyen grubun ortalama puanı 0,10±0,26 (min.-maks. 0-1,625) idi. Yine halsizlik şikâyeti olan hastaların PBC40Q ortalama puanı (26,73±9,17 (min.-maks. 13-53) vs. 15,11±6,79 (min-max11-40), p <0,001) ve HAQ skoru (0,17 vs 0,02, p= 0,013) şikâyeti olmayanlara göre daha yüksekti.

HAQ ile günlük yaşam aktivitelerindeki engelin değerlendirildiği ankette 43 hasta 0 puan alarak herhangi bir engel tarif etmedi. Geri kalan 17 hasta 0–1 puan arasında yer alarak çok hafif - hafif engel grubunda ve 1 hasta ise HAQ skoru 1,625 ile hafif-orta engel grubundaydı. Bu hafif-orta engel grubundaki tek hastada miyopati şüphesi yoktu, herhangi bir kas grubunda kas güçsüzlüğü saptanmadı, kas biyobelirteçleri normal aralıktaydı ve PBC40 yaşam kalitesi anketinde 55 üzerinden 53 puan aldı.

4.3. Kardiyak Tutulum Sonuçları

EKG bulguları değerlendirildiğinde 4 (%6,6) hastada aritmi saptanmıştır: 2 tane sinüs aritmisi, 1 tane sinüs taşikardisi ve 1 tane prematür atriyal ekstrasistol. Kalp yetmezliği açısından şüpheli bulgusu olan bir hastanın EKG'sinde ise sol ventrikül hipertrofisi, QRS genişlemesi ve lateral segmentlerde özgül olmayan ST değişiklikleri saptandı. EKG değişikliği olan hastaların 1 tanesi miyopati şüpheli grupta iken diğer 3 hastada miyopati yoktu. Miyopati açısından şüpheli olan grubun troponin, CK, CK-MB, BNP ve miyoglobin değerleri miyopatisiz gruptan daha yüksekti. Aritmi varlığı, miyopati ve halsizliğe göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde gruplar arasında fark izlenmedi (p=0,158 ve 0,455).

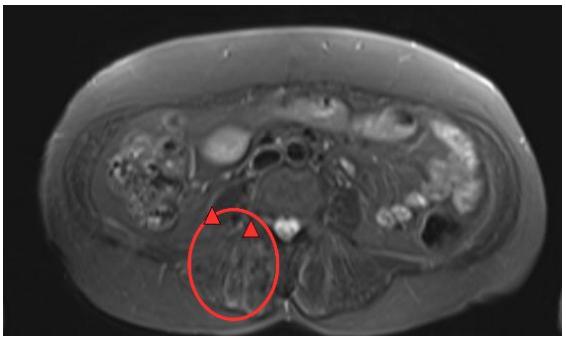
4.4. Miyopati Değerlendirmesine Yönelik Tüm Vücut MR Sonuçları

Miyopati açısından şüpheli olarak değerlendirilen iki hastaya tüm vücut MR çekildi.

Tablo 4.3. MR bulguları

MR Bulgusu	**Vaka 1**	**Vaka 2**
Atrofi	+	+
Sarkopeni	+, Evre 2	+, Evre 1
Ödem	+ Bilateralgluteus minimus/medyus tendonlarının trokanter insersiyonları düzeyinde hafif paratenon	+ Bilateralgluteus minimus/medyus tendonlarının trokanter insersiyonları düzeyinde hafif paratenon
Miyozit	+	-

Her iki hastada da kaslarda yaygın jeneralize hacim kaybı ve yağlanma ile sarkopeni saptandı. Bu sarkopeni düzeyi ise Goutallier evre 1 ve evre 2 olarak değerlendirildi. Evre 1 yağlanma olan hastada miyozit izlenmezken, evre 2 yağlanması olan hastada alt lumbar düzeyde paraspinal kaslarda yamasal miyoziti telkin eden belirsiz/bulanık ödemle karakterize intensite değişiklikleri izlenmiştir (Şekil 4.1). Her iki hastanın da bilateral kalça eklemi komşuluğundaki yumuşak dokular gluteus minimus ve medyus tendonlarının trokanterik insersiyolarını çevreleyen hafif paratenon/yumuşak doku ödemi/inflamasyonu izlenmiştir. Ancak herhangi başka bir kas grubunda tutulum dair radyolojik bulgu saptanmamıştır.



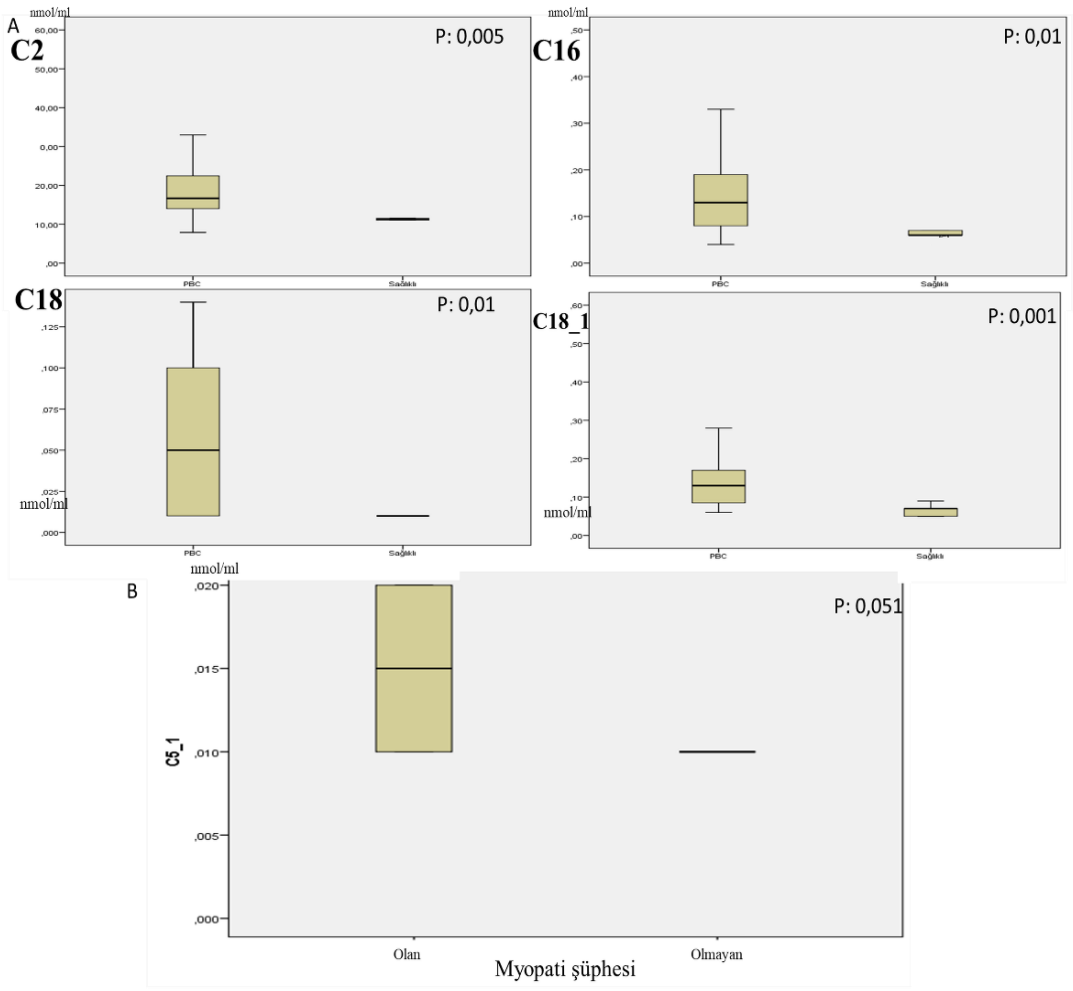
Şekil 4.1. Lumbar kaslarda yamasal miyoziti telkin eden intensite değişiklikleri

4.5. Serum Karnitin Profilleri

PBK hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum C2 (19,3 vs. 11,4 nmol/ml, p= 0,005), C16 (0,14 vs. 0,06 nmol/ml, p= 0,01), C18 (0,05 vs. 0,01 nmol/ml, p= 0,01) ve C18-1 (0,14 vs. 0,06 nmol/ml, p= 0,001) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti (Tablo 4.4). Miyopati açısından şüpheli grubun ise kas tutulumu şüphesi olmayan PBK'larla karşılaştırmasında C2 (26,98 vs. 18,74), C3 (1,01 vs. 0,72), C18 (0,1 vs. 0,05), C18:1 (0,14 vs. 0,06), total karnitin düzeyi (59 vs. 51) düzeyleri belirgin yüksek izlendi (Şekil 4.2). Halsizlik olan ve olmayan hastaların serum karnitin metabolit düzeyleri ise benzerdi.

Tablo 4.4. Serum Karnitin Metabolitlerinin Sağlıklı Kontroller ve PBK Hastalarındaki Düzeyleri

	Sağlıklı Kontrol n=5 (ort±SD)	**PBK Hastaları n=60(ort±SD)**	**PBK Hastaları**	
			Miyopati (-) n=58 (ort±SD)	**Miyopati (+) n=2 (ort.-min.-max.)**
Kısa zincirli karnitinler	12,30±2,18	20±8,52	19,71±8,29	28,19 (17,70-38,65)
Orta zincirli karnitinler	0,69±0,52	0,65±0,51	0,66 ± 0,52	0,50 (0,49-0,51)
Uzun zincirli karnitinler	0,10±0,02	0,25±0,12	0,25 ± 0,12	0,33 (0,28-0,39)
C2	11,44±1,98	19,02±8,44	18,74±8,21	26,98 (16,32 - 37,64)
C5_1	0,006±0,005	0,008±0,004	0,008±0,004	0,015 (0,01-0,02)
C16	0,06±0,01	0,14±0,08	0,14±0,08	0,16 (0,13 -0,19)
C18	0,012±0,004	0,05±0,04	0,057±0,043	0,150 (0,130 – 0,170)
Total karnitin	41,84±6,80	51,80±15,41	51,53±15,49	59,63 (49,31-69,96)
Serbest/Total karnitin	0,67±0,02	0,58±0,11	0,58±0,11	0,52 (0,42-0,63)
Açil/Serbest karnitin	0,46±0,04	0,79±0,49	0,79±0,50	0,96 (0,61-1,31)



Şekil 4.2. Belirgin farklılık gösteren serum karnitin metabolitleri

A. Sağlıklı kontroller ile PBK hastaların serum karnitin C2, C16, C18 ve C18-1 düzeyleri daha yüksekti.
B. Miyopati şüphesi olan PBK hastalarının serum karnitin C5-1 düzeyleri daha yüksekti.

Serum karnitin metabolit düzeylerinin biyokimyasal parametreler ile korelasyonu Spearman korelasyon metodu ile analiz edildiğinde çok sayıda anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Kas ve kardiyak biyobelirteç olan CK ile C5-1 açil karnitin (ρ=0,379, p=0,003) arasında güçlü ve C5 karnitin (ρ=0,286, p=0,028) arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

İkincil bir analiz olarak ise karnitinler kısa, orta ve uzun zincirli olarak gruplandırılmış grupların, açil/serbest karnitin ve serbest/total karnitin oranlarının CK düzeyleri, halsizlik ve PBC40-QoL değerleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Halsizlik yakınması ile herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak hastaların PBC40-QoL

skorları ve açil serbest karnitin oranları (ρ=0,255, p=0,051) arasında sınırda anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

4.6. Miyopati Açısından Şüpheli Vakalar

Miyopati açısından şüpheli olan grupta yer alan iki hastanın klinik özellikleri aşağida özetlenmiştir.

4.6.1. Vaka 1

Altmış beş yaşındaki kadın, 2000 yılında (49 yaşındayken) aktif şikâyeti olmaksızın yapılan kan tetkiklerinde serum aminotransferaz düzeylerinde yükseklik saptanması sonrasında serolojik testler ve karaciğer biyopsi yapılarak PBK tanısı konulmuş. Özgeçmişinde diabetes mellitus ve atriyal taşikardi bulunmakta. UDKA tedavisi ile biyokimyasal remisyon sağlanamayan hastanın AST ve ALT yüksekliği de olması nedeniyle 2019 yılında yapılan karaciğer biyopsisi tekrarlanmış. Önceki biyopsilere kıyasla portal lenfoplazmasitik inflamasyonun azaldığını, safra kanallarının korunduğunu, minimal fokal interface nekrozu ve kronik karaciğer hastalığıyla uyumlu parankimal değişiklikler saptanmış. PBK-otoimmün hepatit varyant sendromunu dışlamak için kortikosteroid tedavisi verilmiş, ancak enzimlerde düzelme görmemesi nedeniyle bu tanısından uzaklaşılarak kortikosteroid tedavisi sonlandırılmıştır. Daha sonradan klinik ilaç araştırma faz çalışması kapsamında Saroglitazar ve Elafibranor tedavileri de almış, ancak remisyon sağlanamamıştır.

Bu çalışmaya alındığındaki şikayetleri sorgulanırken kas güçsüzlüğü bildirmemiş ve muayenede kas gücü normal (MRC 5/5) bulunmuştur. Ancak desteksiz supin pozisyondan oturur pozisyona kalkarken hafif zorluk yaşamaktaydı. Araştrma kapsamında gönderilen miyozitis panelinde ise güçlü AMA-M2 pozitifliği ile sınırda anti-Scl-100 ve anti-NXP2 antikorları mevcuttu.Tüm vücut MR görüntülemesi, alt lomber paraspinal kaslarda yaygın kas hacmi kaybı ve Goutallier 2. derece yağ infiltrasyonu ile birlikte yamalı miyozit benzeri sinyal değişiklikleri göstermiştir.

Kardiyak açıdan daha önce çarpıntı nedeniyle birden fazla kardiyoloji poliklinik başvurusu olan hasta, ablasyon önerilmesine karşın kabul etmemiştir.

Kardiyak BT görüntülemesinde herhangi bir koroner arter hastalığı izlenmediği için koroner anjiografisi yapılmamıştır. Güncel EKG'sinde sinüs aritmisi izlenirken; sol ventrikül hipertrofisi, QRS'te genişleme ve lateral derivasyonlarda özgül olmayan bifazik T dalgaları izlenmekteydi. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %60 olup sol ventrikül diyastol çapı 4,6 cm septum kalınlığı 1,1 cm, sağ ventrikül diyastol sonu çap ise 2,6 cm'dir. Pulmoner arter sistolik basıncı indirekt ölçümle 35 mm Hg. Kalp duvar hareketleri normal ve 1. dereceden aort, mitral, pulmoner yetmezlik ile 2. dereceden triküspit yetmezliği mevcuttur.

Tedavi dirençli kaşıntı nedeniyle karaciğer transplantasyonu planlanan hastada nakil hazırlığın çekilen toraks BT görüntülemesinde bilateral en büyüğü 2 cm olan hiler lenfadenopati ve mediastinal 12 mm boyutunda lenfadenopatiler izlenmiştir. Endobronşial USG örneklemesinde lenfadenopatide abortif granülom formasyonları ve granülomatöz inflamasyon saptanmıştır. Ön planda tüberküloz lehine klinik, mikrobiyolojik, histolojik ve serolojik bulgu olmadığından sarkoid reaksiyon lehine değerlendirilerek Göğüs Hastalıkları tarafından 6-12 ay sonra kontrol toraks BT çekilmesi planlanmıştır.

4.6.2. Vaka 2

Elli üç yaşında kadın hastaya 2019 yılında (47 yaşında) herhangi bir yakınması olmamasına karşın rutin sağlık kontrolleri sonrasında kolestatik karaciğer enzim yüksekliği saptanmış olup karaciğer biyopsisi ve serolojik testlere dayanarak PBK tanısı konulmuştur. Özgeçmişinde 2015 yılında tüberküloz lenfadeniti için 9 aylık antitüberküloz tedavisi alma öyküşü mevcuttu.

Takibinde serum transaminazlarında süreğen yükseklik nedeniyle ilki diagnostik olmaması nedeniyle tekrarlanan karaciğer biyopsisinde portal alanlarda fibröz genişleme ve köprü fibrozuna eğilim ile birlikte hepatik mimaride bozulma mevcuttu. Birkaç safra kanalını içeren orta derecede portal lenfositik inflamasyon (skor 2), fokal arayüz ("parça parça") nekroz (skor 2) ve parankimal nekroinflamatuar odakları (skor 2) idi. Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) 6/18 ve fibroz evresi 3/6 olarak belirlenip; bu bulgular PBK ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Ocak 2025'te merkezimize başvuran hastanın eski tetkikleri de incelendiğinde stabil normalin üst limitinin 2-3 katı yüksekliğinde CK yüksekliği mevcuttu. Kardeşinde de benzer biyokimyasal bulgular olduğundan bahseden hastanın aile öyküsünde herhangi bir otoimmün ya da kas hastalığı yoktu. Günlük işlerinde aktif ve kas gücü muayenesinde tüm ekstremitelerde kas gücü MRC skalasına göre tam olarak saptandı. Gönderilen miyozitis panelinde Ro-52 antikoru +3 saptanması nedeniyle yapılan romatolojik sorgulamasında yalnızca ağız ve göz kuruluğu olduğunu belirten hastaya Schirmer testi ve minör tükürük bezi biyopsisi yapıldı. Tükürük bezi patolojinde Chisholm ve Mason sınıflandırmasına göre grade 1 (minimal <50) lenfosit hücre infiltrasyonu izlendi. Schirmer testinde ise bilateral göz yaşı 16 mm normaldi?? ve Sjögren sendromu lehine değerlendirilmedi. Tüm vücut MR incelemesinde miyozit bulgusu saptanmadı, ancak Goutallier 1. derece değişikliklerine karşılık gelen sarkopeni ile uyumlu yaygın kas hacmi kaybı ve yağ infiltrasyonu mevcuttu. Ek olarak, sol humerusun proksimal kısmında kıkırdak matriksli 2,4 cm'lik bir lezyon tespit edildi. Kardiyolojik değerlendirmesinde ise herhangi bir kardiyak anomali saptanmadı.

5. TARTIŞMA

PBK, temelde intrahepatik safra yollarının otoimmün yıkımıyla giden bir hastalık olsa da UDKA, PPAR agonistleri, OCA ve fibratlar gibi farklı ilaçların kullanımının optimizasyonu ile komorbiditeler ve semptomların proaktif kontrolünün mümkün olabileceği konusunda fikir birliği mevcuttur (204). Hastalığın yavaş ilerleyen doğasından ve karaciğer enzim düzeylerinden bağımsız olarak mevcut tedaviler ile kontrol edilemeyen kaşıntı ve özellikle halsizlik, hastaların yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomların başında gelir (6, 58, 205). Tam olarak Türkçe'ye çevirisinde fikir birliği olmasa da "*fatigue*" terimi için "yorgunluk, bitkinlik ve halsizlik" kelimelerinin hepsinin kullanılması kişide uyandırdığı algının benzer olduğu düşünülmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada, orta düzeyde halsizliği olan hastaların %17'si, ciddi düzeyde halsizliği olan hastaların %8'inin bu şikayetlerini hiç sözel olarak beyan etmediklerini belirlenmiştir (206). Halsizlik prevalansı, çalışmalarda çalışılan popülasyona göre %30 ile %80 arasında değişiklik göstermiştir (9).

Halsizlik değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemlerin başında anketler gelmektedir. Bu amaçla kullanılan anketler;

- Tek eksenli anketler; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue [FACIT-F*] (207), *Visual AnalogueSscale* (208), *Brief Fatigue Inventory* (208) ve *Fatigue Severity Scale* (209)
- Çok eksenli anketler; *PBC-40 fatigue domain scale* (210), *Fatigue Impact Scale [FIS]* (211), *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory* (212), ve *ChalderFfatigue Scale* (213) olarak gruplandırılabilirler

Ancak bu ölçeklerin yapısı temelde subjektif olup halsizliğin ölçülmesi oldukça güçtür. Çalışmamızda tercih ettiğimiz PBC-40 ölçeği de farklı PBK kohortlarında yapılan çalışmalar sonucu elde edilmiş bir ölçektir (214). Toplamda 40 sorudan oluşan bu ölçekte 6 farklı alan -halsizlik, duygusal, sosyal, kognitif fonksiyonlar, genel semptomlar ve kaşıntı- değerlendirilir ve bunların her biri halsizlikle ilişkilendirilir (214). Halsizliğin genel olarak hastanın beyanından ziyade

anketlerle objektif olarak ortaya konulabilen bir semptom olduğu önerilmektedir (9). Bu araştırmada halsizliği değerlendirmesi için PBC40-QoL ve HAQ anketleri kullandık. Çünkü PBC40 birçok dilde ve kohortta valide edilmiş PBK'ya özgü ve 2026 EASL-AASLD Delphi Konsensus raporunda da yer alan değerli bir ankettir. HAQ ise yapılan inflamatuar miyopati çalışmalarında fonksiyonelliğin değerlendirmesinde daha önce kullanılmış bir anket olduğundan seçilmiştir (215).

Halsizlik, bir semptom olsa da aynı hastalıklar gibi biyolojik, emosyonel ve sosyal bileşenlerin tamamından etkilenen kompleks bir yapıya sahiptir. Herkes tarafından kabul görmese de halsizliği oluşturan patogenetik süreçler santral ve periferal mekanızmalar olarak da ikiye ayırmaktadır (138). Santral halsizlik; klasik olarak odaklanmada güçlük, motivasyon eksikliği ve gündüz uyuklama olarak kendini gösterirken periferal halsizlik; kas performansında azalma, tekrarlayan kasılmaları sürdürme yeteneğinde azalma ve güç kaybı olarak kendini gösterir. Daha önce yapılan çalışmalarda yaş arttıkça halsizlik sıklığı artmadığı, tersine, genç hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (214, 216). Hastalığın takibinde de tedavi yanıtından bağımsız olarak bu hastalarda halsizliğin sebat ettiği gözlemlenmiştir (7). Bizim çalışmamızda da "*fatigue*" terimi altında halsizlik, miyalji ve kas güçsüzlüğü değerlendirilmiş olup sıklıkları sırasıyla %54, %36, %26 olarak saptandı. Halsizlik bildiren hastaların yaş ortalaması 52,5 idi. Literatüre bakıldığında halsizlik yaşla birlikte artış göstermemekte birlikte aksine gençlerde daha çok olmaya meyillidir (214, 216). Ancak çalışmamızda halsizliği olan ve olmayan gruplar arasında yaş ortalamaları (52,55±9,36 vs. 54,68±9,33; p=0,378) ve tanı süresi (8,06±5,47 vs. 9,36±8,75; p=0,873) açısından istatistiksel fark izlenmedi.

PBK'nin altında yatan immünopatogenez incelendiğinde HCO_3/Cl anyon değiştirici 2 (AE-2) üzerindeki epigenetik değişiklikler sonucu biliyer epitel hücrelerindeki immün-tolerans kaybolması bu hücrelerde apoptotik hasar oluştuğu gösterilmiştir (217, 218). Hastalık üzerine yapılan genom-çapında ilişkilendirme çalışmalarında (*Genome-wide associated studies*) farklı ırklarda farklı HLA bölgelerine göre koruyucu ve yatkınlık alanları saptanmıştır (73, 219, 220). IL12-yolağının önemi, immünolojik hayvan çalışmalarıyla ortaya konulmuştur. Kronik IFN-γ uyarısıyla otoimmün kolanjit modelleri geliştirilmiştir (221, 222). Antijen sunucu

hücreler tarafından uyarılan naif T hücrelerinin ürettikleri IL12 ile CD4+ yardımcı T hücrelerine transformasyon geçirerek interferon-gama (IFN-γ) üretmesine neden olur. Yine IL12'nin iki farklı subuniti, dimerize olarak IL23'ü oluşturmasıyla yardımcı-17 T (Th17) hücreleri aracılı ve de IL12'den bağımsız C-C Kemokin Ligand 20 (CCL20)'nin Th17 ve CD8+ hücreleri uyararak immün-aracılı safra yolu hasarına yol açması PBK gelişimindeki diğer önemli mekanizmalardır (223-225). Diğer bir deyişle inflamatuar süreç apoptotik kabarcıkların yüzeyinde bulunan mitokondriyal PDC-E-2 alt ünitesine ait oto-antijenlerin sunulmasıyla oto-reaktif B hücre klonlarının uyarılması ve AMA üretimiyle başlar (107). PBK hastalarının biliyer epitel hücrelerinin yüzeyinde eksprese olan TLR-4 ve -3 kemokin ve proinflamatuar sitokinlerin salınımını uyarır. CX3CL1 (fraktalkin) ve sfingozin-1-fosfat gibi kemokinlerin neden olduğu kemotaksisi, M1 polarizasyonu ve dolaşımdaki monositleri uyarılarak IL-8 ve IL-12p40 gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimi gerçekleşir. Biliyer epitel hücrelerinden salınan CX3CL1'in doğal katil (NK) hücrelerin sitotoksik aktivitesini arttırarak perforin ve TNF-ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) ekspresyonunu güçlendirir. CCL20 ve CX3CL1 gibi kemokinler immatür dentritik hücreleri inflamasyon sahasına çekerek sahadaki nitrik oksit (NO) düzeyini arttırır. Hastalığı erken aşamasında yardımcı T hücre-1 benzeri cevap baskınken, ileri evreler yardımcı T hücre-17 cevabı rol oynar. Bölgedeki inflamasyon dolayısıyla biliyer epiteldeki koruyucu roldeki bikarbonat sekresyonu bozulur. Yerleşik hafıza T hücreleri de kronik stimülasyon sonucu oto-reaktivasyon ile antijen salınımı ve apoptoz kısır döngüsü oluşur.

PBK'deki halsizliğin patogenezi için hastalığın karaciğerdeki sürecine benzer net bir açıklama bulunmamaktadır. Karaciğerdeki tüm otoimmün süreçte kilit rol oynayan AMA'nın karaciğerde oluşturduğu hasara paralel olarak iskelet kasları, diyafram ve diğer organlardaki mitokondriyal antijenlere karşıda reaktif olabileceği öne sürülmektedir (175). Periferal halsizliği açıklamaya yönelik bir çalışmada PBK hastalarında egzersiz sonrasında asidozun daha fazla geliştiği ve adenozin-difosfat (ADP) miktarının eski miktarına daha uzun sürede ulaştığı gösterilmiş ve bu durum mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (139). Ancak bu subklinik biyoenerjetik bozukluk tek başına inflamatuvar miyopati olarak değerlendirilmemeli;

klinik kas güçsüzlüğü, kas enzimleri, elektrofizyolojik incelemeler, kas görüntülemesi ve gerektiğinde histopatolojik bulgularla birlikte ele alınmalıdır.

Miyopati, primer patolojik sürecin motor nöron, periferik sinir veya nöromüsküler kavşaktan ziyade doğrudan iskelet kası liflerinde bulunduğu heterojen hastalıklar grubunu ifade eder. Miyopatiler klinik olarak çoğunlukla simetrik ve proksimal kas güçsüzlüğü, egzersiz intoleransı, miyalji ve kas atrofisiyle kendini göstermekle birlikte bazı hastalarda yalnızca kas enzimlerinde yükselme veya görüntüleme anormalliği saptanabilir. Serum kreatin kinaz (CK), CK-MB, miyoglobin ve laktat dehidrogenaz düzeyleri kas hasarının biyokimyasal göstergeleri arasında yer almakla birlikte bunların normal olması miyopatiyi bütünüyle dışlamaz. Miyozit ise miyopatilerin inflamatuvar veya immün aracılı alt grubunu tanımlamaktadır. Bu nedenle miyopati değerlendirmesi; klinik bulgular ve MRC kas gücü muayenesinin yanı sıra kas enzimleri, vitamin ve elektrolit düzeyleri, miyozite özgü (MSA) ve miyozitle ilişkili antikorlar (MAA), elektromiyografi, kas MR görüntülemesi ve gerekli olgularda kas biyopsisinin birlikte değerlendirilmesine dayanır.

AMA ile ilişkili miyopati, İİM'ler içerisinde nadir görülen ancak kendine özgü klinik özellikler gösterebilen bir fenotip olarak tanımlanmaktadır. Literatürde bildirilen olgularda kas tutulumunun genellikle sinsi başlangıçlı ve kronik seyirli olduğu; proksimal ekstremite güçsüzlüğü, aksiyel kas tutulumu, paravertebral kas atrofisi, boyun fleksörlerinde güçsüzlük ve egzersiz intoleransı görülebildiği bildirilmiştir. Bazı hastalarda ekstremite kas gücü büyük ölçüde korunmasına rağmen paraspinal kas tutulumunun belirgin olabilmesi, yalnızca ekstremite kaslarının değerlendirildiği rutin muayenenin hastalığı gözden kaçırabileceğini düşündürmektedir. Disfaji, solunum kası güçsüzlüğü, miyokardit, kardiyomiyopati ve atriyal veya ventriküler aritmiler bu fenotipe eşlik edebilen önemli kas dışı bulgulardır. Kas biyopsilerinde inflamasyon, kas lifi nekrozu ve rejenerasyonu, kronik miyopatik değişiklikler, atrofi, granülomatöz inflamasyon ve bazı olgularda mitokondriyal yapısal değişiklikler tanımlanmıştır. Histopatolojik görünüm tek tip olmayıp immün aracılı nekrotizan miyopati, polimiyozit, dermatomiyozit veya granülomatöz miyozit özellikleri gösterebilmektedir.

Literatürdeki PBK ve AMA ilişkili miyopati olguları Tablo 2.1'de özetlenmiştir. Bildirilen olgularda kas güçsüzlüğü PBK tanısından önce başlayabilmekte, PBK ile eş zamanlı ortaya çıkabilmekte veya PBK tanısından yıllar sonra gelişebilmektedir. En sık bildirilen nörolojik bulgular proksimal ekstremite güçsüzlüğü, kas atrofisi, alt ekstremite ve boyun fleksörlerinde güçsüzlüktür. Bununla birlikte bazı hastalarda belirgin ekstremite güçsüzlüğü olmaksızın CK yüksekliği, paravertebral kas atrofisi veya kardiyak tutulum saptanmıştır. Görüntüleme bulguları kas ödemi, yağlı dejenerasyon ve belirli kas gruplarında hiperintensite bulunmasından tamamen normal kas MR bulgularına kadar değişkenlik göstermektedir. Bu heterojen görünüm, PBK hastalarında kas tutulumunun yalnızca subjektif kas güçsüzlüğü üzerinden değerlendirilmesinin yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Mevcut literatür derlemesi ışığında tarafımızca değerlendirilmiş olan 61 hastanın 2 tanesinde sebat eden kas yıkım biyobelirteçlerinde yükseklik mevcuttu. Miyopati açısından ileri inceleme yapmak adına ön şart belirlediğimiz klinik olarak anlamlı kas güçsüzlüğü -MRC skalasına göre 3/5- herhangi bir hastada izlenmediğinden sadece biyobelirteçleri yüksek olan hastalara tüm vücut MR ile incelemesi yapıldı. İskelet kaslarında tutulum olmasa dahi kardiyak, özofagus kasları etkilenim olabileceğinden disfaji ve kardiyak semptomlar sorgulandı; kardiyak biyobelirteçler görüldü ve EKG çekildi. Bu iki hastada sırasıyla, CK 394 ve 348 U/L, CK-MB 17,8 ve 5,5 µg/L, miyoglobin 64,9 ve 72,4 µg/L, LDH ise 247 ve 175 U/L olarak bulundu. Her iki hastada vitamin B12, 25-hidroksivitamin D, kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde kas biyobelirteç yüksekliğini açıklayabilecek bir vitamin eksikliği veya elektrolit bozukluğu saptanmadı.

Her iki hastanın MRC ile yapılan ekstremite kas gücü değerlendirmesi 5/5 olmakla birlikte, ilk hastanın sırtüstü pozisyondan kalkarken hafif zorlanma gözlenmiştir. Birinci hastada güçlü (+3) AMA-M2 pozitifliği belirlenirken miyozit panelinde yalnızca 2 antikorda sınırda pozitiflik saptanmış olup; ikinci hastada +2 titrede AMA ve ANA pozitifliğine eşlik eden +3 Ro-52 antikor pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgular, özellikle ekstremite kas gücü korunmuş hastalarda MRC değerlendirmesinin tek başına subklinik veya aksiyel kas tutulumunu dışlamak için yeterli olmayabileceğini göstermektedir.

Kas MR görüntülemelerinde kas tutulumu ile uyumlu bulgular belirlenmiştir. Birinci hastada alt lomber paraspinal kaslarda yamasal miyozit benzeri sinyal değişikliklerinin yanı sıra yaygın kas hacmi kaybı ve Goutallier derece 2 yağlı infiltrasyon saptanmıştır. İkinci hastada ise ilk hastadaki ile benzer olarak bilateral gluteus minimus ve mediusun tendonlarının trokanterik insersiyolarını çevreleyen hafif paratenon/yumuşak doku ödemi/inflamasyonu görülmüştür ancak miyozit izlenmezken Goutallier derece 1 yaplı infiltrasyon saptanmıştır. Özellikle paraspinal kas tutulumu, AMA pozitif miyopatilerde ekstremite kaslarına kıyasla aksiyel kasların daha belirgin etkilenebildiğini bildiren önceki gözlemlerle uyumludur.

Bununla birlikte, kas tutulumu şüphesi bulunan grupta yalnızca iki hasta bulunması nedeniyle gruplar arasında güvenilir istatistiksel çıkarım yapılması mümkün değildir. Bu nedenle söz konusu hastaların kas enzimleri, vitamin ve elektrolit düzeyleri, MRC bulguları, miyozit paneli ve MR bulguları ayrı ayrı ve tanımlayıcı biçimde verilmiştir. Bulgularımız, PBK'de gösterilen kas biyo-enerji sisteminin bozukluğunun yanı sıra az sayıda hastada AMA ilişkili inflamatuvar miyopatiyi düşündüren belirgin bir kas tutulumu fenotipinin de bulunabileceğine işaret etmektedir. Ancak bu PBK ve myopatinin, aynı patolojik sürecin farklı şiddet derecelerini mi temsil ettiği, yoksa birbiriyle ilişkili fakat ayrı klinik tablolar mı olduğu daha geniş, kas biyopsisi ve uzun dönem takip verilerini içeren çalışmalarla açıklığa kavuşturulmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde rastladığımız kadarıyla PBK – miyopati ilişkisinin overlap sendrom olarak incelendiği şu ana dek geniş kapsamlı yalnızca bir çalışma mevcuttur. Tek merkezli, bu Çin çalışmasında 38 yıllık retrospektif veri değerlendirilerek toplamda PBK ve İİM olan 34 hasta prospektif olarak değerlendirilmiş (183). Bu çalışmanın temel çıkış noktası da bizim çalışmamızdaki gibi PBK ve İİM overlap sendromu (PBK-İİM OS) hastalarının klinik özellikleri, prognostik ve risk faktörlerini tanımlanmıştır. PBK-IIM OS prevalansı %3,22 (34/1055) olarak saptanmıştı. Bizim çalışmamızdaki %3,3 (2/61) ile uyumludur. Diğer yandan ortanca yaş 54 yıl ve %70,6 (24/34) kadın hastadan oluşuyor olması, klasik cinsiyet dağılımı göstermemesi, bu çalışmadaki dikkat çekici bir noktadır. Bizim çalışmamızda ise ortanca yaş 53,5 yıl ve hastaların %90'ı kadın idi. Literatürde miyopatisi olan PBK hastaların tamamına

yakını polimiyozit lehine değerlendirilirken bu seride de 8 (%23) hastada bulgular dermatomiyozit lehine yorumlanmıştı. Semptom sorgulamasında en sık semptomlar %58,8 kas güçsüzlüğü, %23,5 çarpıntı ve %23,5 dispne olarak belirtilmiştir. Kas güçsüzlüğü %85,3 iskelet kaslarında, daha çok da distal kas gruplarında saptanmıştır. Literatürde kas güçsüzlüğü daha çok proksimal kaslarda bildirilmekte iken bizim hastalarımız kas güçsüzlüğü tariflememiş ve muayenede de güçsüzlük tespit edilememiştir. Ayrıca Çin çalışmasında %30 solunum kasları ve %20 farengeal kas tutulumu bildirilmiş. Hastaların üçte birinde interstisyel akciğer hastalığı saptanmıştır. Bizim kohortumuzda ise solunun kas tutulumu veya akciğer hastalığı yönünden değerlendirme yapılmaştır.

PBK–İİM overlap sendromunda kardiyak tutulumun değerlendirilmesi için 34 hastalık Çin kohortundaki PBK hastalarına ait 14 yıllık kardiyak izlem verileri (226) ile İİM'lerdeki kardiyak tutuluma ilişkin literatür (227) temel alınmıştır. Bu çalışmalarda kardiyak tutulum; aritmi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, perikardit veya miyokardit varlığının yanı sıra kardiyak görüntüleme yöntemleri ve/veya biyobelirteçlerle gösterilen semptomatik ya da asemptomatik herhangi bir kardiyak anormal, kardiyak tutulum olarak tanımlanmıştır. PBK hastanın 22/34 (%65)'ünde kardiyomiyopatisi saptanmıştır. Kardiyomiyopatili PBK hastaların hepsinde troponin, myoglobin ve NTproBNP değerlerinde yükseklik ve aritmi mevcut ve de 10 (%29) hastada sistolik disfonksiyon saptanmıştır. Prognoz ve risk faktörleri açısından incelendiğinde anti-Ro 52 pozitifliği istatistiki anlamlı biçimde kardiyak tutulum olmaması (OR=0,14; p=0,043) ile ilişkilendirilirken, AMA-M2 pozitifliği azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından risk faktörü (OR=21,00; p=0,016) olarak değerlendirilmiştir. Gp-210 antikor pozitifliği (HR 20.93, p=0,026) ve başlangıçta çarpıntı şikayetinin olması (HR>100, p=0,019) ise relaps riski ile ilişkilendirilmiştir.

Karnitin ve açilkarnitin seviyelerindeki değişiklikler miyopatiyi de içine alan bir spektrum içinde mitokondriyal ve metabolik birçok durum ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle tezde değerlendirilen bir diğer ana unsur da karnitindir. Karnitin, karaciğerde sentezlenen ve enerji üretiminin merkezinde yer alan bir molekül olup uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrideki transportunda görevlidir (228). Ayrıca

karaciğerin ana görevleri olan lipid metabolizması, kolesterolden safra asidi sentezi, lipoproteinlerin regülasyonu ve yağ asidi oksidasyonu gibi yolaklarda rol oynar. PBK ilişkili kolestaz sonucunda safra asitlerinin ince bağırsağa sekresyonu etkilenerek lipidlerin sindirimi, absorpsiyonu ve nihayetinde lipid homeostazı bozulur. Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonun aksaması, hastalarda dislipidemiye (örneğin HDL seviyelerinde azalma, lipoprotein X varlığı gibi) yol açar (229). Primer karnitin eksikliği olan hastalara özellikle erken yaşta ekzojen karnitin desteği başlanmadığı takdirde uzamış açlık sonrası metabolik dekompanzasyon, hepatomegali, kas güçsüzlüğü ve kardiyomiyopati ile seyreden bir klinik tablo gelişir (17). Benzer şekilde, renal replasman tedavisine bağlı diyalizatta karnitin kaybına bağlı veya sirozda oluşan sekonder karnitin eksikliklerinde eğer kas güçsüzlüğü ve kas krampları gelişirse, yeterli kanıt düzeyi olmamasına rağmen karnitin suplement desteği verilmesi önerilmektedir (230, 231). Sirozlu hastalarda kas krampların tedavisi için L-karnitin desteğiyle verilmesinin, karnitin restorasyonu sağlayarak mitokondrial oksidasyonu desteklediği ve böylece semptomatik iyileşme oluşturduğu düşünülmektedir (228, 232). Anı zamanda karbonhidratların kullanımı ve protein yıkımını da azaltarak hem kas kaybını azalttığı hem de enerji metabolizmasına fayda sağladığı düşünülmektedir (233). Karnitin tedavisinin kas kaybını önlemesinin bir diğer mekanizması ise nükleer faktör kappa B (NF-KB) supresyonu ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF)'i uyararak miyositlerdeki inflamasyonun azalması ve miyojenik düzenleyici faktörleri uyararak miyosit farklılaşamasının (diferansiyasyon) uyarılmasıdır (234).

Karaciğer hastalarında serum karnitin düzeyi pek çok çalışmada incelenmiştir. Miyaaki ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada sirozlu hastaların karnitin profillerine bakılmıştır (235). Hastaların tama yakınında serbest karnitin (C0) ve asetilkarnitin (C2) seviyeleri normal sınırlar içindeyken bazı hastalarda uzun zincirli açilkarnitinler daha yüksek izlenmiştir. Her bir karnitin alt tipiyle Child-Pugh skoru arasında korelasyon gözlenmiştir. "Short-Form 36" (SF-36) anketinin fiziksel komponentlerinin değerlendirildiği kısmı ile C0, C2 ve C18-1-açil karnitin kan seviyeleri arasında da belirgin ilişki saptanmış. Ancak Japonya merkezli benzer bir çalışmada Child-Pugh skoru ile karnitin seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (236). Miyaaki ve ark. bulguları arasındaki bu tutarsızlık, büyük ölçüde metodoloji ve örnekleme farklılıkları ile açıklanmıştır. Siroz hastalarında

azalmış karaciğer rezervi ve azalmış kas kitlesi (sarkopeni) ile birlikte beslenme bozukluklarının olmasının, sekonder karnitin yetersizliğine yol açabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte serum karnitin düzeylerinin her zaman doku düzeylerini tam olarak yansıtmayabileceği de bilinmelidir. Ayrıca karnitinin yalnızca bir "eksiklik belirteci" olarak değerlendirilmemelidir. Bazı durumlarda yüksek açilkarnitin düzeyleri mitokondriyal tıkanma, inkomplet yağ asidi oksidasyonu veya ağır katabolik durumların göstergesi olabilir. Dolayısıyla yüksek değerler her zaman "iyi depo" anlamına gelmeyebilir; aksine yağ asitlerinin mitokondride tam olarak kullanılamadığını düşündürebilir. Bunu destekleyen bir çalışmada kritik hastalığı olan hastalarda yüksek açil-karnitin düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişkinin gösterilmiştir (237).

Siroz çalışmalarının bulgularına dayanarak PBK'de karnitin metabolitleri ve uzun zincirli açilkarnitin ara ürünlerinin birikmesi öngörülebilir. Literatürde bulabildiğimiz PBK hastalarında karnitin ve açil karnitin profillerinin değerlendirildiği tek çalışmada, 32 sağlıklı kontrol ile 46 siroz geliştirmemiş erken-evre karaciğer hastasında C14-karnitin, C16-karnitin, C18:1-karnitin ve C18-karnitin değerleri LC-MS ile değerlendirilmiş (196). Diğerleri karaciğer hastalıkları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark izlenmezken PBK grubunda C18:1 karnitin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir ($p=0,0036$). Karnitin seviyesi yüksek olanlarda invaziv olmayan testler ile yapılan karaciğer sertlik ölçümü ($p=0,0008$) ve serbest yağ asidi ($p <0,0001$) seviyeleri de anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.

PBK'de AMA varlığı ile karnitin sistemi yalnızca metabolik bir belirteç değil, aynı zamanda mitokondriyal stresin fonksiyonel bir göstergesi olarak da düşünülebilir. Bu kapsamda PBK'de karnitin sistemi ile ilişkili değişikliklerin iki farklı biyolojik durumu yansıtabileceğini düşünebiliriz:

1. Hastalığın erken/orta evrelerinde mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunda bir bozulma,
2. İleri fibrozis/siroz ve sarkopeni geliştiğinde buna eklenen sekonder fonksiyonel karnitin yetersizliği.

Karnitin ve açil karnitin türevlerine birçok farklı metod ile bakılabilmektedir. Bunlar arasında standardize sayılabilecek olanı bizim de çalışmamızda da tercih ettiğimiz Likit Kromatografi Tandem Kütle Spektrometrisi (LC-MS-MS)'dir (238). Bunun yanı sıra enzim temelli kalorimetrik yöntemler (239), radyoenzimatik yöntemler (240), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (241), enzim temelli biyosensörler (242) ve başka kütle spektrometri temelli ölçümler (243) de mevcuttur. Bizim çalışmamızda da sağlıklı ve PBK hastaları arasında ve miyopati şüphesi olanlar ile olmayanlar arasında çeşitli açilkarnitin grupları arasında fark izlenmiştir. Özellikle C18-1 açilkarnitin bulguları literatürle uyumlu olarak değerlendirilebilir. Ancak çalışmamızda hastalığın hepatik şiddetine yönelik Child-Pugh ya da elastografik ölçümler gibi objektif bir parametre bulunamadığından korelasyon gösterilmesi açısından kısıtlılık mevcuttur.

Çalışmamızda nadir bir hastalık grubu değerlendirildiği için daha çok sayıda hastanın değerlendirilmemiş olması en önemli kısıtlılığımızdır. Onam veren 61 hastada miyopatinin sadece ENMC kriterlerine (244) göre değerlendirilmesi ve herhangi bir girişimsel prosedürün (elektromyografi veya kas biyopsisi) uygulanmamış olması nedeniyle kesin tanıdan ziyade yalnızca "miyopati şüphesi" olan vakalar araştırılmıştır. Ancak hastalığın aktivitesini gösterme, takibi ve tanısal süreçlerde standart tanısal test olan MR görüntüleme kullanılması çalışmanın güçlü yönüdür (245). Ancak daha sensitif olduğundan eğer MR görüntüleme yerine elektromiyografi yapılabilseydi daha çok kas tutulumu olan PBK hastası saptanabilirdi. Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı ise halsizlik değerlendirmesinde hasta grubuna göre en özgül olarak kullanılan PBC-40 ölçeğinin İngilizce, Japonca ve İtalyanca validasyonu olup Türkçeye validasyonunun yapılmamış olmasıdır. Diğer yandan bizim de kullandığımız, İİM fonksiyonel değerlendirmesine yönelik Türkçe *Health Assesment Questionnaire,* daha önce birçok farklı hasta grubunda kullanılmıştır (246, 247). Bir başka limitasyon ise kardiyolojik açıdan değerlendirmenin kısmı yapılmış olmasıdır. Kardiyomiyopati tanısı için en sensitif yöntem kardiyak MR olup optimal yönetim açısından fenotip belirlendikten sonra genetik konsültasyon şarttır (248). Kardiyomiyopatiler, klinik seyri süresince asemptomatik olduğu bir süreç ile başlar. Klinik bulgular aritmiler ve kalp yetmezliği şeklinde olabilir ve henüz altta yatan patolojilerin birçoğu için geliştirilmiş özgül tedaviler mevcut değildir. Aritmi ve

kalp yetmezliği yönetimi ise neredeyse tamamen etiyolojiden bağımsız standart prosedürler ile yapılmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamıza katılan hastaların yönetiminde etik ve tıbbi açıdan sorun oluşmaması için mevcut bulguların PBK ile ilişkisi değerlendirilmiş, ileri incelemeler yapılamamıştır. Bu nedenle miyopatide olduğu gibi kardiyak tutulum da nicelik açısından gerçekte olduğundan az bulunmuş olabilir. Çalışmadaki karnitin ölçümlerinin dış merkezde yapılmış ve alınan örnekler stabilitesinin korunması için 1 saat içerisinde santrifüje edilerek -80 santigrad derecede muhafaza edilmiştir. Literatürde optimal çalışılma süresi açısından bir veriye rastlanılmamıştır, ancak karnitin serumlarındaki saklanma süresi farklılığının sonuçlara etkisi bilinmemektedir. Bu nokta da çalışmamız için bir kısıtlılık oluşturuyor olabilir.

Çalışmanın güçlü yönleri ise PBK hastalarında miyopati varlığının bir prospektif kohort olarak hem kardiyak hem de iskelet kası tutulumunu yönünden birlikte değerlendirildiği literatürde ikinci çalışma olmasıdır. Ayrıca miyopati varlığı romatoloji uzmanları tarafından değerlendirilmiş ve doğrulama için valide bir yöntem olan tüm vücut MR görüntüleme kullanılmıştır. Ayrıca miyopatinin etiyolojisine yönelik kapsamlı bir değerlendirme yapılarak sekonder nedenler dışlanmıştır. Yine ulaşabildiğimiz literatür araştırması kapsamında, karnitin ve PBK arasındaki ilişkiyi inceleyen ikinci çalışmadır.

Bulgular itibariyle PBK hastalarının yalnızca %3,3 oranında görülse de iskelet ve kalp kası tutulumu hayat süresini ve yaşam kalitesini etkileyebilecek unsurlar içerir. Bu nedenle özellikle PBK hastalarının belli aralıklarla kardiyak, respiratuar ve iskelet kaslarının tutulumu açıdan semptom sorgulaması, elektrokardiyografi ile tarama yapılması; remisyona girmeyen, akut faz reaktanları normalin üzerinde seyreden ve halsizlik yakınması olan popülasyonda ise kreatin kinaz bakılarak tarama yapılması ve gereklilik halinde romatoloji konsültasyonu istenmesi PBK yönetimini bir üst seviyeye çıkarabilecek bir yaklaşım olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Primer Biliyer kolanjit (PBK), klasik olarak safra yollarını etkileyen kronik otoimmün bir karaciğer hastalığı olarak tanımlansa da bu çalışmanın bulguları, hastalığın sistemik etkilerinin göz ardı edilmemesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle halsizlik ve kas tutulumu gibi semptomların, yalnızca hastalığın ileri evrelerinde değil, erken dönemlerde de ortaya çıkabilmesi, PBK'nin çok yönlü bir patofizyolojiye sahip olduğunu göstermektedir.
- Bu çalışmada elde edilen veriler, PBK'de görülen halsizliğin yalnızca karaciğer hastalığı ile açıklanamayacağını, mitokondriyal disfonksiyon ve enerji metabolizması bozukluklarının bu süreçte önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Anti-mitokondriyal antikorların yalnızca hepatik dokuda değil, iskelet kası ve diğer enerji bağımlı dokularda da etkili olabileceğine dair bulgular, PBK'de kas tutulumu ve halsizlik arasındaki ilişkiyi açıklamada önemli bir patofizyolojik temel sunmaktadır.
- Karnitin metabolizmasına ilişkin bulgular ise PBK-halsizlik–kardiyo/inflamatuar myopati ilişkisini destekleyen bir diğer önemli bileşen olarak öne çıkmaktadır. Karnitinin mitokondriyal enerji üretimindeki kritik rolü göz önüne alındığında, PBK hastalarında gözlenen enerji metabolizması bozukluklarının klinik semptomlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, karnitinin hem patofizyolojik süreçte hem de potansiyel tedavi yaklaşımlarında önemli bir hedef olabileceğini göstermektedir.
- PBK hastalarının değerlendirilmesinde multidisipliner yaklaşım benimsenmeli ve semptom odaklı takip ön planda tutulmalıdır. PBK yalnızca karaciğerle sınırlı bir hastalık olmayıp sistemik etkilerinin özellikle kas ve enerji metabolizması üzerinden klinik olarak anlamlı sonuçlar doğurabileceği göz ardı edilmemelidir. Gelecekte yapılacak daha geniş hasta gruplarını içeren, çok merkezli ve prospektif çalışmalar, PBK-miyopati ilişkilerin daha net ortaya konmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. Lancet. 2020;396(10266):1915-26.

2. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(2):93-110.

3. Colapietro F, Lleo A, Generali E. Antimitochondrial Antibodies: from Bench to Bedside. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;63(2):166-77.

4. Vergani D, Alvarez, F., Bianchi, F. B., Cançado, E. L., Mackay, I. R., Manns, M. P., Nishioka, M., Penner, E., & International Autoimmune Hepatitis Group Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group.. Journal of hepatology. 2004;41:677–83.

5. Invernizzi P, Lleo, A., & Podda, M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases.. Seminars in liver disease. 2007;27:161–72.

6. European Association for the Study of the Liver: Gideon M Hirschfield UB, Christophe Corpechot, Pietro Invernizzi, David Jones, Marco Marzioni, Christoph Schramm. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology. 2017.

7. Jones DE, Bhala N, Burt J, Goldblatt J, Prince M, Newton JL. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. Gut. 2006;55(4):536-41.

8. Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon R, Chwalow J. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2004;40(2):489-94.

9. Koc OM, Toussaint AK, Untas A, Milkiewicz P, Ytting H, Buck L, et al. Fatigue in people with primary biliary cholangitis: a position paper from the European Reference Network for Rare Liver Diseases. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026;11(1):71-86.

10. Wang L, Zhang, F. C., Chen, H., Zhang, X., Xu, D., Li, Y. Z., Wang, Q., Gao, L. X., Yang, Y. J., Kong, F., & Wang, K. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. World journal of gastroenterology. 2013;19:5131–7..

11. Gershwin ME SC, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Lindor KD, Kaplan MM, Vierling JM. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. Hepatology 2005;42:1194–202.

12. Uhl GS, Baldwin, J. L., & Arnett, F. C.. Primary biliary cirrhosis in systrmic sclerosis (scleroderma) and polymyositis. The Johns Hopkins medical journal. 1974;135:191–8.

13. M.H. Maeda ST, J. Shimizu. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. Brain J Neurol. 2012;135:1767–77..

14. Uenaka T, Kowa H, Ohtsuka Y, Seki T, Sekiguchi K, Kanda F, et al. Less Limb Muscle Involvement in Myositis Patients with Anti-Mitochondrial Antibodies. Eur Neurol. 2017;78(5-6):290-5.

15. Albayda J, Khan A, Casciola-Rosen L, Corse AM, Paik JJ, Christopher-Stine L. Inflammatory myopathy associated with anti-mitochondrial antibodies: A distinct phenotype with cardiac involvement. Semin Arthritis Rheum. 2018;47(4):552-6.

16. Nagai A NT, Yaguchi H, Fujii S, Uwatoko H, Shirai S, et al.. Clinical features of anti-mitochondrial M2 antibody-positive myositis: case series of 17 patients. J Neurol Sci 2022.

17. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:68.

18. Addison T GW. On a certain affection of the skin vitiligoidea alfa plana, beta tuberosa. 1851(7):265-76.

19. Reshetnyak VI, Vinnitskaya EV, Maev IV. Primary biliary cholangitis: A historical perspective from xanthomatous lesions to modern molecular biology. World J Gastrointest Pathophysiol. 2025;16(2):107347.

20. V. H. La cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Paris, France: Rueff et Cie Editeurs. 1892.

21. Wilensky AO. The cause and pathogenetic mechanism of hypertrophic cirrhosis of the liver of the Hanot type. Am J Dig Dis. 1947;14(2):74-7.

22. Thannhauser SJ MH. An article contributed to an anniversary volume in honor of doctor joseph hersey pratt: The different clinical groups of xanthomatous diseases: A clinical physiological study of 22 cases. Ann Intern Med. 1938;11.

23. Thannhauser SJ, Schmidt G. Lipins and lipidoses. Physiol Rev. 1946;26:275-317.

24. SJ. T. Lipidoses: Diseases of the Cellular Lipid Metabolism. Oxford University Press.88.

25. Mac MH, Thannhauser SJ. Xanthomatous biliary cirrhosis; a clinical syndrome. Ann Intern Med. 1949;30(1):121-79.

26. Ahrens EH, Jr., Kunkel HG. The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. J Clin Invest. 1949;28(6 Pt 2):1565-74.

27. Watson CJ, Hoffbauer FW, Howard RB. Cholangiolitic cirrhosis. Bull Univ Minn Hosp Minn Med Found. 1945;17:79-91.

28. Mac MH. Biliary xanthomatosis (xanthomatous biliary cirrhosis). Am J Pathol. 1948;24(3):527-43.

29. Klemperer P.: Chronic Intrahepatic Obliterating Cholangitis,. J Mt Sinai Hosp. 1937;4:279-91.

30. Thannhauser SJ MH. An article contributed to an anniversary volume in honor of doctor joseph hersey pratt: The different clinical groups of xanthomatous diseases: A clinical physiological study of 22 cases. Ann Intern Med. 1938;11:1662–746.

31. Rubin E, Schaffner F, Popper H. Primary Biliary Cirrhosis. Chronic Non-Suppurative Destructive Cholangitis. Am J Pathol. 1965;46(3):387-407.

32. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med. 1967;60(12):1257-60.

33. Popper H, Schaffner F. Pathophysiology of cholestasis. Hum Pathol. 1970;1(1):1-24.

34. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1978;379(2):103-12.

35. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, 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):167-74.

36. Sherlock S. Primary billiary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). Gastroenterology. 1959;37:574-86.

37. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39(5):e57-9.

38. Cheung AC, LaRusso NF, Gores GJ, Lazaridis KN. Epigenetics in the Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. Semin Liver Dis. 2017;37(2):159-74.

39. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. Gastroenterology. 2004;127(2):485-92.

40. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet. 1956;271(6947):820-1.

41. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. Serological Tests in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. Lancet. 1965;1(7390):827-31.

42. Berg PA, Doniach D, Roitt IM. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membranes. J Exp Med. 1967;126(2):277-90.

43. Bogdanos DP, Pares, A., Baum, H., Caballeria, L., Rigopoulou, E. I., Ma, Y., Burroughs, A. K., Rodes, J., & Vergani, D.. Disease-specific cross-reactivity between mimicking peptides of heat shock protein of Mycobacterium gordonae and dominant epitope of E2 subunit of pyruvate dehydrogenase is common in Spanish but not British patients with primary biliary cirrhosis. Journal of autoimmunity. 2004;22:353–62.

44. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med. 2005;353(12):1261-73.

45. Berg PA, & Klein, R.. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: definition and clinical relevance. Digestive diseases (Basel, Switzerland). 1992;10:85–101..

46. Muratori L, Granito, A., Muratori, P., Pappas, G., & Bianchi, F. B. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. Clinics in liver disease. 2008;12:261–vii.

47. Michieletti P, Wanless IR, Katz A, Scheuer PJ, Yeaman SJ, Bassendine MF, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. Gut. 1994;35(2):260-5.

48. Nishio A, Keeffe EB, Gershwin ME. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2002;22(3):291-302.

49. Evans J, Reuben A, Craft J. PBC 95k, a 95-kilodalton nuclear autoantigen in primary biliary cirrhosis. Arthritis Rheum. 1991;34(6):731-6.

50. Szostecki C, Guldner HH, Will H. Autoantibodies against "nuclear dots" in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 1997;17(1):71-8.

51. Van Norstrand MD, Malinchoc M, Lindor KD, Therneau TM, Gershwin ME, Leung PS, et al. Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: relationship of levels of autoantibodies to disease progression. Hepatology. 1997;25(1):6-11.

52. Kim WR, Poterucha JJ, Jorgensen RA, Batts KP, Homburger HA, Dickson ER, et al. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary biliary cirrhosis? Outcomes of ursodeoxycholic acid therapy and liver transplantation. Hepatology. 1997;26(1):22-6.

53. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, Covini G, De Valle G, Larghi A, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. Hepatology. 1997;25(5):1090-5.

54. Talwalkar JA LK. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2003;362.

55. Zhang Q, Liu Z, Wu S, Duan W, Chen S, Ou X, et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Res Pract. 2019;2019:8959103.

56. Mariampillai K GB, Amelin D, Guiguet M, Hachulla, E MF, et al. Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis- specific autoantibodies. JAMA Neurology. 2018;75:1528–37.

57. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2022;75(4):1012-3.

58. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69(1):394-419.

59. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. J Hepatol. 2012;56(5):1181-8.

60. Tan JJ, Chung AH, Loo JH, Quek JWE, Sharma S, Singh CL, et al. Global Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2026;24(3):621-32.

61. de Veer RC, van Hooff MCB, Werner E, Beuers U, Drenth JPH, Cuperus FJC, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cholangitis in the Netherlands - A nationwide cohort study. JHEP Rep. 2024;6(8):101132.

62. Lu M, Li J, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV, et al. Factors Associated With Prevalence and Treatment of Primary Biliary Cholangitis in United States Health Systems. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(8):1333-41 e6.

63. Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. Sci Rep. 2016;6:25906.

64. Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, Bauducci M, Van de Water J, Calvo PL, et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. Hepatology. 1998;27(3):656-61.

65. Shibata M, Onozuka Y, Morizane T, Koizumi H, Kawaguchi N, Miyakawa H, et al. Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. J Gastroenterol. 2004;39(3):255-9.

66. Turchany JM, Uibo R, Kivik T, Van de Water J, Prindiville T, Coppel RL, et al. A study of antimitochondrial antibodies in a random population in Estonia. Am J Gastroenterol. 1997;92(1):124-6.

67. Liu HY, Wang LX, Liu YF. [Frequencies of autoantibodies specific for primary biliary cirrhosis in a general adult population group]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2008;16(12):922-5.

68. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. Lancet. 1996;348(9039):1399-402.

69. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouilleres O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. Hepatology. 2017;65(1):152-63.

70. Huang Z, Zhang M, Zhang X, Ge Y, He C, Li J. Novel Mechanistic Insights into Primary Biliary Cholangitis: From Pathogenesis to Mesenchymal Stem Cell-Mediated Repair. Biomedicines. 2026;14(5).

71. Zhang M, Lyu L, Ge L, Wang Y, Gu D. Genetic architecture of primary biliary cholangitis: strong evidence for HLA and non-HLA risk loci. Front Immunol. 2025;16:1600364.

72. Cordell HJ, Han Y, Mells GF, Li Y, Hirschfield GM, Greene CS, et al. International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways. Nat Commun. 2015;6:8019.

73. Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, Darlay R, Aiba Y, Hitomi Y, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. J Hepatol. 2021;75(3):572-81.

74. Hitomi Y, Ueno K, Aiba Y, Nishida N, Kono M, Sugihara M, et al. A genome-wide association study identified PTPN2 as a population-specific susceptibility gene locus for primary biliary cholangitis. Hepatology. 2024;80(4):776-90.

75. Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, Komori A, Takahashi A, Fujii H, et al. Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary cholangitis in Japan: a multicenter case-control study. J Gastroenterol. 2022;57(1):19-29.

76. Probert PM, Leitch AC, Dunn MP, Meyer SK, Palmer JM, Abdelghany TM, et al. Identification of a xenobiotic as a potential environmental trigger in primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2018;69(5):1123-35.

77. Amano K, Leung PS, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, 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):5874-83.

78. Gerussi A, Paraboschi EM, Cappadona C, Caime C, Binatti E, Cristoferi L, et al. The Role of Epigenetics in Primary Biliary Cholangitis. Int J Mol Sci. 2022;23(9).

79. Ghotaslou R, Nabizadeh E, Memar MY, Law WMH, Ozma MA, Abdi M, et al. The metabolic, protective, and immune functions of Akkermansia muciniphila. Microbiol Res. 2023;266:127245.

80. Henriques-Pons A, Vacani-Martins N, Dos Santos CLP, Meuser-Batista M. The liver's dilemma: sensing real danger in a sea of PAMPs: the (arterial) sinusoidal segment theory. Front Immunol. 2024;15:1503063.

81. Gadaleta RM, Moschetta A. Metabolic Messengers: fibroblast growth factor 15/19. Nat Metab. 2019;1(6):588-94.

82. Kronsten VT, Tranah TH, Pariante C, Shawcross DL. Gut-derived systemic inflammation as a driver of depression in chronic liver disease. J Hepatol. 2022;76(3):665-80.

83. Shen Y, Wu SD, Chen Y, Li XY, Zhu Q, Nakayama K, et al. Alterations in gut microbiome and metabolomics in chronic hepatitis B infection-associated liver disease and their impact on peripheral immune response. Gut Microbes. 2023;15(1):2155018.

84. Zhang Y, Chen Q, Xu Y, Lv Y, Wang Y, Shi XY, et al. Soy isoflavones mitigate atrazine-induced dopaminergic neuron damage via reshaping short-chain fatty acid-producing bacteria in gut microbiota and modulating the GPR43/GLP-1/GLP-1R axis. Ecotoxicol Environ Saf. 2025;303:118938.

85. Zhang L, Wang J, Xu Y, Wei K, Lin W, Hu H, et al. Akkermansia muciniphila relieves inflammatory response in DSS-induced ulcerative colitis in mice through regulating macrophage polarization via SCFAs-SLC52A2/FFAR2 pathway. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025;398(7):8695-711.

86. Wang N, Li C, Zhang Z. Arctigenin ameliorates high-fat diet-induced metabolic disorders by reshaping gut microbiota and modulating GPR/HDAC3 and TLR4/NF-kappaB pathways. Phytomedicine. 2024;135:156123.

87. Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. Nat Commun. 2020;11(1):4457.

88. Vinolo MA, Hatanaka E, Lambertucci RH, Newsholme P, Curi R. Effects of short chain fatty acids on effector mechanisms of neutrophils. Cell Biochem Funct. 2009;27(1):48-55.

89. Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. Nat Commun. 2018;9(1):3555.

90. Wang YW, Lin CI, Chen HW, Wu JC, Chuang YH. Apoptotic biliary epithelial cells and gut dysbiosis in the induction of murine primary biliary cholangitis. J Transl Autoimmun. 2023;6:100182.

91. Ha B, Cao X. Gut microbiota-specific T cell subset drives CNS inflammation. Trends Immunol. 2025;46(11):708-10.

92. Yang Y, Choi J, Chen Y, Invernizzi P, Yang G, Zhang W, et al. E. coli and the etiology of human PBC: Antimitochondrial antibodies and spreading determinants. Hepatology. 2022;75(2):266-79.

93. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Pathogen infections and primary biliary cholangitis. Clin Exp Immunol. 2019;195(1):25-34.

94. Yang H, Liu Q, Liu H, Kang X, Tian H, Kang Y, et al. Berberine alleviates concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice by modulating the gut microbiota. Hepatol Commun. 2024;8(4).

95. Liu Q, Huang B, Zhou Y, Wei Y, Li Y, Li B, et al. Gut microbiome pattern impacts treatment response in primary biliary cholangitis. Med. 2025;6(1):100504.

96. Tang R, Wei Y, Li Y, Chen W, Chen H, Wang Q, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. Gut. 2018;67(3):534-41.

97. Schrumpf E, Kummen M, Valestrand L, Greiner TU, Holm K, Arulampalam V, et al. The gut microbiota contributes to a mouse model of spontaneous bile duct inflammation. J Hepatol. 2017;66(2):382-9.

98. Hale VL, Chen J, Johnson S, Harrington SC, Yab TC, Smyrk TC, et al. Shifts in the Fecal Microbiota Associated with Adenomatous Polyps. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(1):85-94.

99. Umemura M, Honda A, Yamashita M, Chida T, Noritake H, Yamamoto K, et al. High-fat diet modulates bile acid composition and gut microbiota, affecting severe cholangitis and cirrhotic change in murine primary biliary cholangitis. J Autoimmun. 2024;148:103287.

100. Jiang H, Yu Y, Hu X, Du B, Shao Y, Wang F, et al. The fecal microbiota of patients with primary biliary cholangitis (PBC) causes PBC-like liver lesions in mice and exacerbates liver damage in a mouse model of PBC. Gut Microbes. 2024;16(1):2383353.

101. Rodrigues PM, Perugorria MJ, Santos-Laso A, Bujanda L, Beuers U, Banales JM. Primary biliary cholangitis: A tale of epigenetically-induced secretory failure? J Hepatol. 2018;69(6):1371-83.

102. Chang JC, Go S, Verhoeven AJ, Beuers U, Oude Elferink RPJ. Role of the bicarbonate-responsive soluble adenylyl cyclase in cholangiocyte apoptosis in primary biliary cholangitis; a new hypothesis. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(4 Pt B):1232-9.

103. Leung PS, Wang J, Naiyanetr P, Kenny TP, Lam KS, Kurth MJ, et al. Environment and primary biliary cirrhosis: electrophilic drugs and the induction of AMA. J Autoimmun. 2013;41:79-86.

104. Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. Chemokine-chemokine receptor CCL2-CCR2 and CX3CL1-CX3CR1 axis may play a role in the aggravated inflammation in primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci. 2014;59(2):358-64.

105. Mao TK, Lian ZX, Selmi C, Ichiki Y, Ashwood P, Ansari AA, et al. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2005;42(4):802-8.

106. Zimmermann HW, Seidler S, Gassler N, Nattermann J, Luedde T, Trautwein C, et al. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. PLoS One. 2011;6(6):e21381.

107. Ronca V, Davies SP, Oo YH, Lleo A. The immunological landscape of primary biliary cholangitis: Mechanisms and therapeutic prospects. Hepatology. 2025;82(4):877-94.

108. Reuveni D, Brezis MR, Brazowski E, Vinestock P, Leung PSC, Thakker P, et al. Interleukin 23 Produced by Hepatic Monocyte-Derived Macrophages Is Essential for the Development of Murine Primary Biliary Cholangitis. Front Immunol. 2021;12:718841.

109. Da TT, Liu MC, Bian ZH, Luo PY, Ye RT, Yan K, et al. A novel subset of inflammation-related liver NK cells modulates immune responses in a murine model of primary biliary cholangitis. J Autoimmun. 2025;155:103454.

110. Oo YH, Banz V, Kavanagh D, Liaskou E, Withers DR, Humphreys E, et al. CXCR3-dependent recruitment and CCR6-mediated positioning of Th-17 cells in the inflamed liver. J Hepatol. 2012;57(5):1044-51.

111. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 1999;29(3):644-7.

112. Corpechot C, Poupon R. Geotherapeutics of primary biliary cirrhosis: bright and sunny around the Mediterranean but still cloudy and foggy in the United Kingdom. Hepatology. 2007;46(4):963-5.

113. Jones DE, Watt FE, Metcalf JV, Bassendine MF, James OF. Familial primary biliary cirrhosis reassessed: a geographically-based population study. J Hepatol. 1999;30(3):402-7.

114. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2008;48(3):871-7.

115. Akiyama S, Imamura T, Tamura T, Koizumi Y, Koyama R, Takeuchi K, et al. Recurrent common bile duct stones composed of ursodeoxycholic acid: a report of four cases. Intern Med. 2014;53(21):2489-92.

116. Zhang Y, Jackson JP, St Claire RL, 3rd, Freeman K, Brouwer KR, Edwards JE. Obeticholic acid, a selective farnesoid X receptor agonist, regulates bile acid homeostasis in sandwich-cultured human hepatocytes. Pharmacol Res Perspect. 2017;5(4).

117. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2016;375(7):631-43.

118. Abreu ES, Fernandes GP, Lacerda HC, Reginato PH, Ferreira Neves HA, Sanchez Gonzalez CD, et al. Efficacy and Safety of Obeticholic Acid as Second-Line Therapy in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2025;40(12):2820-9.

119. Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, Malecha ES, Bessonova L, Li J, et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. Am J Gastroenterol. 2025;120(2):390-400.

120. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024;390(9):783-94.

121. Bowlus CL, Galambos MR, Aspinall RJ, Hirschfield GM, Jones DEJ, Dorffel Y, et al. A phase II, randomized, open-label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022;77(2):353-64.

122. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. Lancet. 2024;404(10457):1053-66.

123. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024;390(9):795-805.

124. Angelara M, Papachristou K, Papatheodoridi M, Nasiri-Ansari N, Karagiannakis DS, Androutsakos T. Primary biliary cholangitis. Treatment options in 2025. A narrative review. Front Immunol. 2025;16:1698833.

125. Liu Y, Guo G, Zheng L, Sun R, Wang X, Deng J, et al. Effectiveness of Fenofibrate in Treatment-Naive Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Randomized Clinical Trial. Am J Gastroenterol. 2023;118(11):1973-9.

126. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouilleres O, Takikawa H, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2021;75(3):565-71.

127. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2018;378(23):2171-81.

128. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, 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):930-50.

129. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, 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):1804-12 e4.

130. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. Gut. 2004;53(6):865-70.

131. Montali L, Gragnano A, Miglioretti M, Frigerio A, Vecchio L, Gerussi A, et al. Quality of life in patients with primary biliary cholangitis: A cross-geographical comparison. J Transl Autoimmun. 2021;4:100081.

132. Dyson JK, Wilkinson N, Jopson L, Mells G, Bathgate A, Heneghan MA, et al. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(10):1039-50.

133. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. Gastroenterology. 2002;123(4):1044-51.

134. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. Am J Gastroenterol. 1999;94(1):47-53.

135. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. N Engl J Med. 1983;308(1):1-7.

136. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. J Hepatol. 1994;20(6):707-13.

137. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. J Hepatol. 2013;59(3):490-4.

138. Lynch EN, Campani, C., Innocenti, T., Dragoni, G., Biagini, M. R., Forte, P., & Galli, A. Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives. World journal of hepatology. 2022;14(6):1111–9.

139. Hollingsworth KG, Newton JL, Taylor R, McDonald C, Palmer JM, Blamire AM, et al. Pilot study of peripheral muscle function in primary biliary cirrhosis: potential implications for fatigue pathogenesis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(9):1041-8.

140. Hohenester S, Wenniger LM, Paulusma CC, van Vliet SJ, Jefferson DM, Elferink RP, et al. A biliary HCO3- umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. Hepatology. 2012;55(1):173-83.

141. Berg PA. The role of the innate immune recognition system in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis: a conceptual view. Liver Int. 2011;31(7):920-31.

142. Sundewall AC, Lefvert AK, Norberg R. Characterization of anti-acetylcholine receptor antibody activity in patients with anti-mitochondrial antibodies. Clin Immunol Immunopathol. 1987;45(2):184-95.

143. Kyriatsoulis A, Manns M, Gerken G, Lohse AW, Maelicke A, Wessler I, et al. Immunochemical characterization of anti-acetylcholine receptor antibodies in primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 1988;6(3):283-90.

144. Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, et al. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest. 2004;113(10):1419-29.

145. Arenas YM, Izquierdo-Altarejos P, Martinez-Garcia M, Gimenez-Garzo C, Mincheva G, Doverskog M, et al. Golexanolone improves fatigue, motor incoordination and gait and memory in rats with bile duct ligation. Liver Int. 2024;44(2):433-45.

146. Nguyen H, Wang H, le T, Ho W, Sharkey KA, Swain MG. Downregulated hypothalamic 5-HT3 receptor expression and enhanced 5-HT3 receptor antagonist-mediated improvement in fatigue-like behaviour in cholestatic rats. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(3):228-35.

147. Kumar D, Tandon RK. Fatigue in cholestatic liver disease--a perplexing symptom. Postgrad Med J. 2002;78(921):404-7.

148. Faisal A. Understanding fatigue and pruritus in primary biliary cholangitis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2024;23(1):e0216.

149. Talwalkar JA, Donlinger JJ, Gossard AA, Keach JC, Jorgensen RA, Petz JC, et al. Fluoxetine for the treatment of fatigue in primary biliary cirrhosis: a randomized, double-blind controlled trial. Dig Dis Sci. 2006;51(11):1985-91.

150. Theal JJ, Toosi MN, Girlan L, Heslegrave RJ, Huet PM, Burak KW, et al. A randomized, controlled crossover trial of ondansetron in patients with primary biliary cirrhosis and fatigue. Hepatology. 2005;41(6):1305-12.

151. ter Borg PC, van Os E, van den Broek WW, Hansen BE, van Buuren HR. Fluvoxamine for fatigue in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a randomised controlled trial [ISRCTN88246634]. BMC Gastroenterol. 2004;4:13.

152. Jopson L, Jones DE. Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: Prevalence, Pathogenesis and Management. Dig Dis. 2015;33 Suppl 2:109-14.

153. Grover VP, Southern L, Dyson JK, Kim JU, Crossey MM, Wylezinska-Arridge M, et al. Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(9):936-45.

154. Song Y, Wang H, Du S, Li Y, Yang D, Xu M, et al. Breaking the metabolo-immune cycle in primary biliary cholangitis for therapeutic benefit. Front Immunol. 2026;17:1766177.

155. Tao Y, Zhong L, Shen Q, Zhang X, Xu X, Feng R. The role of mitochondria-related key genes in primary biliary cholangitis was analyzed based on transcriptome sequencing data. Front Immunol. 2025;16:1644682.

156. Jones DE, Hollingsworth K, Fattakhova G, MacGowan G, Taylor R, Blamire A, et al. Impaired cardiovascular function in primary biliary cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(5):G764-73.

157. Culp KS FC, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis.. Mayo Clin Proc 1982;Jun;57:365-70..

158. Inoue K, Hirohara, J., Nakano, T., Seki, T., Sasaki, H., Higuchi, K., Ohta, Y., Onji, M., Muto, Y., & Moriwaki, H. Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. Liver. 1995;15:70–7..

159. Watt FE, James, O. F., & Jones, D. E. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study.. QJM: monthly journal of the Association of Physicians,. 2004;97:397–406.

160. Marasini B, Gagetta, M., Rossi, V., & Ferrari, P.. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. Annals of the rheumatic diseases 2001;60:1046–9.

161. Liang Y, Li J, Zhang Z, Jiang T, Yang Z. Extrahepatic conditions of primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis of prevalence and risk. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2024;48(5):102321.

162. Harada N, Dohmen K, Itoh H, Ohshima T, Yamamoto H, Nagano M, et al. Sibling cases of primary biliary cirrhosis associated with polymyositis, vasculitis and Hashimoto's thyroiditis. Intern Med. 1992;31(2):289-93.

163. Mader R, Blake R, Keystone EC. Polymyositis associated with primary biliary cirrhosis. J Rheumatol. 1991;18(11):1767-8.

164. Aydintug AO, Cervera R, D'Cruz D, Ramirez G, Asherson RA, Khamashta MA, et al. Polymyositis complicating D-penicillamine treatment. Postgrad Med J. 1991;67(793):1018-20.

165. Yasuda Y, Nakano S, Akiguchi I, Tanaka M, Kameyama M. [A case of polymyositis associated with primary biliary cirrhosis]. Rinsho Shinkeigaku. 1990;30(1):88-93.

166. Milosevic M, Adams P. Primary biliary cirrhosis and polymyositis. J Clin Gastroenterol. 1990;12(3):332-5.

167. Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. Arch Neurol. 1981;38(9):544-52.

168. Epstein O, Burroughs AK, Sherlock S. Polymyositis and acute onset systemic sclerosis in a patient with primary biliary cirrhosis: a clinical syndrome similar to the mixed connective tissue disease. J R Soc Med. 1981;74(6):456-8.

169. Willson RA. Therapeutic quandary: asymptomatic primary biliary cirrhosis associated with polymyositis. Dig Dis Sci. 1981;26(4):372-5.

170. Saitoh S, Yamada S, Takagi H, Abe T, Takezawa J, Nagamine T, et al. [A male autopsy case of primary biliary cirrhosis associated with polymyositis and congestive cardiomyopathy]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 1988;85(2):287-91.

171. Ueda Y, Araki K, Matsumoto M, Okanoue T, Takino T. [A case of polymyositis associated with asymptomatic primary biliary cirrhosis]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 1988;77(1):115-6.

172. Migueletto BC, Neto AE, Domingues EZ, Neves de Castro PP, Stocker H, Marie SK, et al. Primary biliary cirrhosis and myopathy: an uncommon association. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 1999;54(5):165-8.

173. Kumazawa K, Kayanuma K, Kamiya T, Yomura Y, Uono M. [A case of granulomatous polymyositis associated with asymptomatic primary biliary cirrhosis and immune thrombocytopenic purpura]. Rinsho Shinkeigaku. 1987;27(7):867-72.

174. Benoist M, Henin D, Kahn MF, Benhamou JP. [Primary biliary cirrhosis associated with rheumatoid arthritis and acute polymyositis]. Nouv Presse Med. 1977;6(27):2427-9.

175. Varga J, Heiman-Patterson T, Munoz S, Love LA. Myopathy with mitochondrial alterations in patients with primary biliary cirrhosis and antimitochondrial antibodies. Arthritis Rheum. 1993;36(10):1468-75.

176. Brites L RJ, Luis M, Santiago M, Negrão L, Duarte C. Neuromuscular manifestations of primary biliary cholangitis: two case reports and literature review. Acta Reumatol Port 2018;43:304-8.

177. Honma F, Shio K, Monoe K, Kanno Y, Takahashi A, Yokokawa J, et al. Primary biliary cirrhosis complicated by polymyositis and pulmonary hypertension. Intern Med. 2008;47(7):667-9.

178. Demirag MD, Goker B, Haznedaroglu S, Ozturk MA, Karakan T, Kuruoglu R. Osteomalacic myopathy associated with coexisting coeliac disease and primary biliary cirrhosis. Med Princ Pract. 2008;17(5):425-8.

179. Boki KA, Dourakis SP. Polymyositis associated with primary biliary cirrhosis. Clin Rheumatol. 1995;14(3):375-8.

180. Ahn JH, Kim TH, Peck KR, Song YW. A case of polymyositis in a patient with primary biliary cirrhosis treated with D-penicillamine. Korean J Intern Med. 1993;8(1):46-50.

181. Kurihara Y, Shishido T, Oku K, Takamatsu M, Ishiguro H, Suzuki A, et al. Polymyositis associated with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune thrombocytopenic purpura. Mod Rheumatol. 2011;21(3):325-9.

182. Shimizu J. [Clinical and histopathological features of myositis associated with anti-mitochondrial antibodies]. Rinsho Shinkeigaku. 2013;53(11):1114-6.

183. Wu J, Yin Y, Han X, Di H, Han Y, Shen M, et al. Clinical characteristics of primary biliary cirrhosis - idiopathic inflammatory myopathy overlap syndrome: A single center study. Am J Med Sci. 2025;369(2):166-75.

184. Matsui K, Aizawa Y, Inoue K, Yaguchi H, Toda G. [Polymyositis with marked paravertebral muscle atrophy in patients with primary biliary cirrhosis]. Rinsho Shinkeigaku. 2000;40(7):694-700.

185. Y. Hou ML, Y.B. Luo, Y. Sun, K. Shao, T. Dai, W. Li, Y. Zhao, C. Yan. Idiopathic inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibodies: Clinical features and treatment outcomes in a Chinese cohort. Neuromusc Disorders: NMD. 2019;29:5–13..

186. Sabbagh SE, Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Albayda J, Paik JJ, Miller FW, et al. Anti-mitochondrial autoantibodies are associated with

cardiomyopathy, dysphagia, and features of more severe disease in adult-onset myositis. Clin Rheumatol. 2021;40(10):4095-100.

187. W. Mauhin KM, Y. Allenbach, J.L. Charuel, L. Musset, O. Benveniste. Anti-mitochondrial antibodies are not a hallmark of severity in idiopathic inflammatory myopathies. Joint Bone Spine. 2018;85:375–6..

188. L. Zhang HY, J. Lei, Q. Peng, H. Yang, G. Wang, X. Lu. Muscle pathological features and extra-muscle involvement in idiopathic inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibody. Semin Arthritis Rheum 2021;51:741–8..

189. P.S. Gaur RN. Anti-mitochondrial antibodies in Indian patients with idiopathic inflammatory myopathies. Int J Rheum Dis. 2022;25:659–68.

190. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1955-64.

191. Tansley S, Gunawardena H. The evolving spectrum of polymyositis and dermatomyositis--moving towards clinicoserological syndromes: a critical review. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47(3):264-73.

192. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;52(1):1-19.

193. Mutoh T, Takahashi M, Fujii H. Anti-Mitochondrial Antibody-Positive Myositis: Analyses of 123 Adult-Onset Cases With Cardiac Evaluation. Int J Rheum Dis. 2026;29(1):e70543.

194. Koleske ML, McInnes G, Brown JEH, Thomas N, Hutchinson K, Chin MY, et al. Functional genomics of OCTN2 variants informs protein-specific variant effect predictor for Carnitine Transporter Deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(46):e2210247119.

195. Crefcoeur LL, Visser G, Ferdinandusse S, Wijburg FA, Langeveld M, Sjouke B. Clinical characteristics of primary carnitine deficiency: A structured review using a case-by-case approach. J Inherit Metab Dis. 2022;45(3):386-405.

196. Rogalska M, Blachnio-Zabielska A, Zabielski P, Janica JR, Roszczyc-Owsiejczuk K, Pogodzinska K, et al. Acylcarnitine and Free Fatty Acid Profiles in Primary Biliary Cholangitis: Associations with Fibrosis and Inflammation. Nutrients. 2025;17(7).

197. Wang W, Pan D, Liu Q, Chen X, Wang S. L-Carnitine in the Treatment of Psychiatric and Neurological Manifestations: A Systematic Review. Nutrients. 2024;16(8).

198. Plioplys AV, Plioplys S. Serum levels of carnitine in chronic fatigue syndrome: clinical correlates. Neuropsychobiology. 1995;32(3):132-8.

199. Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine treatment of Chronic Fatigue Syndrome. Neuropsychobiology. 1997;35(1):16-23.

200. Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, Misaki H, Tagawa S, Kitani T. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis. 1994;18 Suppl 1:S62-7.

201. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:20.

202. Council MR. Aids to Examination of the Peripheral Nervous System. Memorandum No. 45. Her Majesty's Stationary Office, London.1976.

203. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2015;54(1):50-63.

204. Bantel H, Hirschfield GM, Jones DE, Kowdley KV, Lleo A, Mitchell-Thain R, et al. Optimizing clinic consultations in primary biliary cholangitis: International consensus recommendations. Hepatol Commun. 2025;9(12).

205. You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Int. 2022;16(1):1-23.

206. Al-Harthy N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. Hepatology. 2010;52(2):562-70.

207. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. Functional assessment of chronic illness therapy—fatigue. [Available from: https://www.facit.org/measures/facit-f.

208. Shahid A WK, Marcu S, Shapiro CM. STOP, THAT and one hundred other sleep scales. : Springer; 2012.

209. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989;46(10):1121-3.

210. UK-PBC. PBC-40. [Available from: https://www.uk-pbc.com/resources/tools/pbc-40/.

211. ePROVIDE. Fatigue Impact Scale (FIS). [Available from: https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/fatigue-impact-scale.

212. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. Clin Infect Dis. 1994;18 Suppl 1:S79-83.

213. Cella M, Chalder T. Measuring fatigue in clinical and community settings. J Psychosom Res. 2010;69(1):17-22.

214. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. Hepatology. 2013;58(1):273-83.

215. European Association for the Study of the L, American Association for the Study of Liver D. EASL-AASLD Delphi consensus statement on surrogate endpoints and real-world evidence in primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2026.

216. Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, et al. Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis. Sci Rep. 2018;8(1):12542.

217. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO(3)(-) umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. Hepatology. 2010;52(4):1489-96.

218. Banales JM, Saez E, Uriz M, Sarvide S, Urribarri AD, Splinter P, et al. Up-regulation of microRNA 506 leads to decreased Cl-/HCO3- anion exchanger 2 expression in biliary epithelium of patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2012;56(2):687-97.

219. Mells GF, Floyd JA, Morley KI, Cordell HJ, Franklin CS, Shin SY, et al. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. Nat Genet. 2011;43(4):329-32.

220. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, et al. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. Am J Hum Genet. 2012;91(4):721-8.

221. Bae HR, Leung PS, Tsuneyama K, Valencia JC, Hodge DL, Kim S, et al. Chronic expression of interferon-gamma leads to murine autoimmune cholangitis with a female predominance. Hepatology. 2016;64(4):1189-201.

222. Yoshida K, Yang GX, Zhang W, Tsuda M, Tsuneyama K, Moritoki Y, et al. Deletion of interleukin-12p40 suppresses autoimmune cholangitis in dominant negative transforming growth factor beta receptor type II mice. Hepatology. 2009;50(5):1494-500.

223. Ronca V, Mancuso C, Milani C, Carbone M, Oo YH, Invernizzi P. Immune system and cholangiocytes: A puzzling affair in primary biliary cholangitis. J Leukoc Biol. 2020;108(2):659-71.

224. Carbone M, Milani C, Gerussi A, Ronca V, Cristoferi L, Invernizzi P. Primary biliary cholangitis: a multifaceted pathogenesis with potential therapeutic targets. J Hepatol. 2020;73(4):965-6.

225. Osei-Bordom D, Bozward AG, Oo YH. The hepatic microenvironment and regulatory T cells. Cell Immunol. 2020;357:104195.

226. Bian S, Chen H, Wang L, Fei Y, Yang Y, Peng L, et al. Cardiac involvement in patients with primary biliary cholangitis: A 14-year longitudinal survey-based study. PLoS One. 2018;13(3):e0194397.

227. Chen F, Peng Y, Chen M. Diagnostic Approach to Cardiac Involvement in Idiopathic Inflammatory Myopathies. Int Heart J. 2018;59(2):256-62.

228. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernandez-Fernandez C, Donapetry-Garcia C, Pedre-Pineiro AM. Significance of l-carnitine for human health. IUBMB Life. 2017;69(8):578-94.

229. Aseem SO, Hylemon PB, Zhou H. Bile Acids and Biliary Fibrosis. Cells. 2023;12(5).

230. Naseri M, Mottaghi Moghadam Shahri H, Horri M, Esmaeeli M, Ghaneh Sherbaf F, Jahanshahi S, et al. Absolute and Relative Carnitine Deficiency in Patients on Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. Iran J Kidney Dis. 2016;10(1):36-43.

231. Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, et al. L-carnitine Reduces Muscle Cramps in Patients With Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(8):1540-3.

232. Alhasaniah AH. l-carnitine: Nutrition, pathology, and health benefits. Saudi J Biol Sci. 2023;30(2):103555.

233. Sakai Y, Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Hasegawa K, et al. Effect of L-Carnitine in Patients With Liver Cirrhosis on Energy Metabolism Using Indirect Calorimetry: A Pilot Study. J Clin Med Res. 2016;8(12):863-9.

234. Montesano A, Senesi P, Luzi L, Benedini S, Terruzzi I. Potential therapeutic role of L-carnitine in skeletal muscle oxidative stress and atrophy conditions. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:646171.

235. Miyaaki H, Kobayashi H, Miuma S, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, et al. Blood carnitine profiling on tandem mass spectrometry in liver cirrhotic patients. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):41.

236. Shiraki M, Shimizu M, Moriwaki H, Okita K, Koike K. Carnitine dynamics and their effects on hyperammonemia in cirrhotic Japanese patients. Hepatol Res. 2017;47(4):321-7.

237. Lauwers C, Langouche L, Guiza Grandas F, Pardo E, Mebis L, Vander Perre S, et al. Abnormal carnitine concentrations in critical illness associated with compromised outcome. Crit Care. 2026;30(1):34.

238. Sowell J, Fuqua M, Wood T. Quantification of total and free carnitine in human plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectrometry. J Chromatogr Sci. 2011;49(6):463-8.

239. Maehara M, Kinoshita S, Watanabe K. A simple fluorometric method for the determination of serum free carnitine. Clin Chim Acta. 1988;171(2-3):311-6.

240. McGarry JD, Foster DW. An improved and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. J Lipid Res. 1976;17(3):277-81.

241. McEntyre CJ, Lever M, Storer MK. A high performance liquid chromatographic method for the measurement of total carnitine in human plasma and urine. Clin Chim Acta. 2004;344(1-2):123-30.

242. Thompson JW, Zhang H, Smith P, Hillman S, Moseley MA, Millington DS. Extraction and analysis of carnitine and acylcarnitines by electrospray ionization tandem mass spectrometry directly from dried blood and plasma spots using a novel autosampler. Rapid Commun Mass Spectrom. 2012;26(21):2548-54.

243. Costa CG, Struys EA, Bootsma A, ten Brink HJ, Dorland L, Tavares de Almeida I, et al. Quantitative analysis of plasma acylcarnitines using gas chromatography chemical ionization mass fragmentography. J Lipid Res. 1997;38(1):173-82.

244. Hoogendijk JE AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis,. Neuromuscul Disord. 2004;14:337–45.

245. de Visser M, Carlier P, Vencovsky J, Kubinova K, Preusse C, group EMIiIIMws. 255th ENMC workshop: Muscle imaging in idiopathic inflammatory myopathies. 15th January, 16th January and 22nd January 2021 - virtual meeting and hybrid meeting on 9th and 19th September 2022 in Hoofddorp, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2023;33(10):800-16.

246. Senerdem N, Gul A, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, et al. The use of two different Health Assessment Questionnaires in Turkish rheumatoid arthritis population and assessment of the associations with disability. Clin Rheumatol. 1999;18(1):33-7.

247. Ozcan E, Yilmaz O, Tutoglu A, Bodur H. Validity and reliability of the Turkish version of the Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies. Rheumatol Int. 2012;32(6):1563-8.

248. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626.

8. EKLER

Ek 1. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Onayı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
27.11.2024	2024/20	2024/20-88
Araştırma Numarası : SBA 24/1047	**Değerlendirme Tarihi :** 22.10.2024	

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hatice Yasemin BALABAN'nın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Şaziye Şule APRAŞ BİLGİN, Prof. Dr. Aslı PINAR, Doç. Dr. Adalet Elçin YILDIZ, Doç. Dr. Osman DAĞ, Arş. Gör. Dr. Beyza ATAY, Arş. Gör. Dr. Gözde Sevgi KART BAYRAM, Arş. Gör. Dr. Mete Tuğcan ÜÇDAL ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Yiğit Berk ŞAHİN'in uzmanlık tezi olan, SBA 24/1047 kayıt numaralı ***"Primer Bilyer Kolanjit Hastalarında Myopati Varlığının Değerlendirilmesi"*** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, retrospektif ve prospektif aşamaları olduğu görülmüştür. Çalışmanın retrospektif alt iş paketinde 01 Ocak 2000-01 Ekim 2024 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının incelenmesi ve prospektif alt iş paketi dahil projenin yürütülmesi 18 Aralık 2024 – 30 Temmuz 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi	Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi
Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi	Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi
Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL Kurul Üyesi	Doç. Dr. Hayriye HIZARCIOĞLU GÜLŞEN Kurul Üyesi	Doç. Dr. Burcu ERSÖZ ALAN Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Güneş GÜNER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Ekim GÜMELER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Beren KARAOSMANOĞLU Kurul Üyesi

Ek 2. HÜTF Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Onayı

TC

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

(Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi)

Konu: Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
13.11.2025

Sayın : Prof.Dr. HATİCE YASEMİN BALABAN

Aşağıda bilgileri özetlenen proje onerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

ARZU KOLUKISA
Koordinatör V.

Proje Başlığı: Primer Bilyer Kolanjit hastalarında Myopati varlığının değerlendirilmesi

Proje No: THD-2025-22012

Proje Türü: Hızlı Destek

Süresi: 12 ay

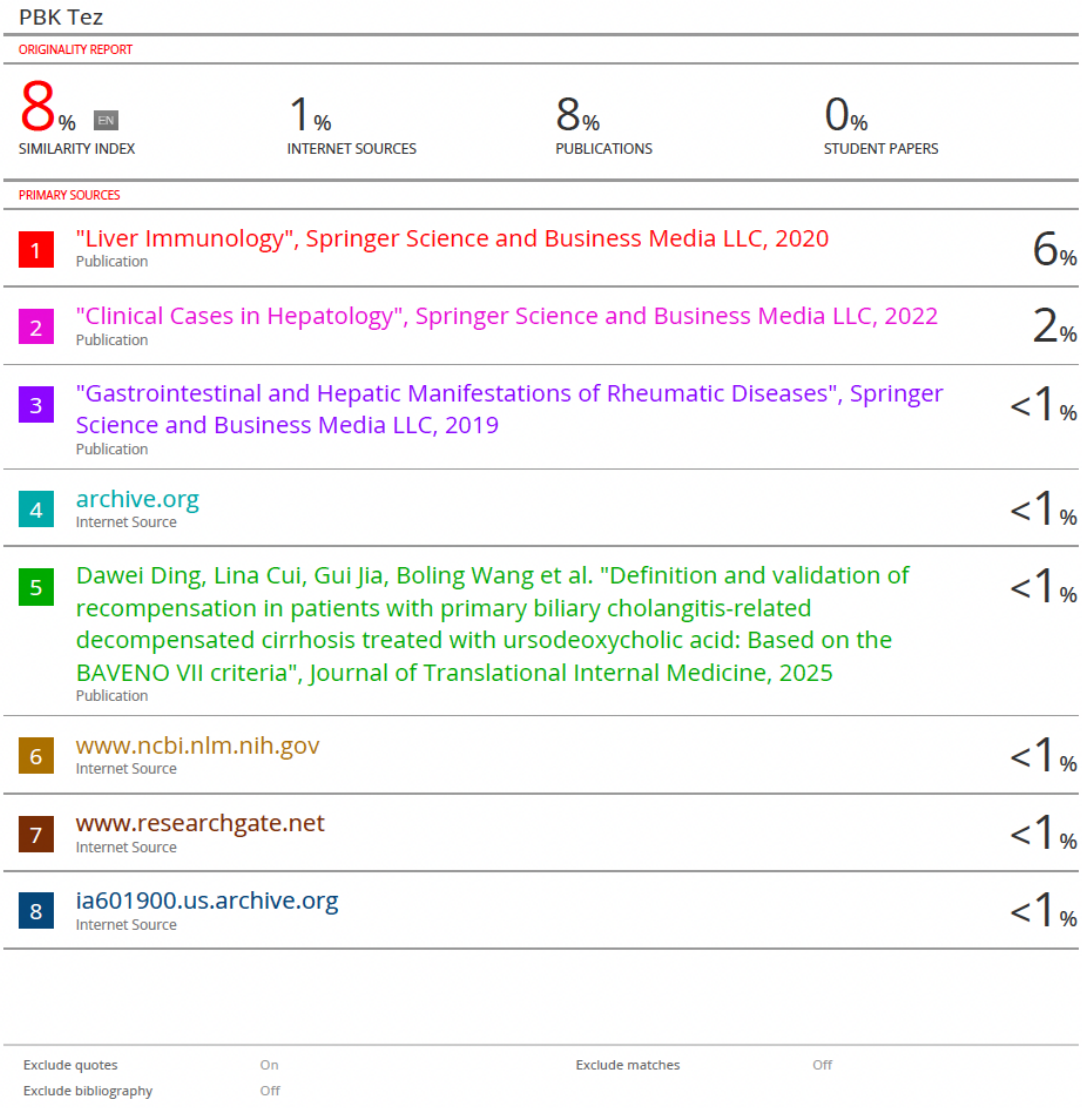
Başlama Tarihi: 13.11.2025

Onaylanan Bütçesi: 181226 TL

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr. HATİCE YASEMİN BALABAN

Araştırmacı(lar): ARŞ.GÖR. BEYZA ATAY, ARŞ.GÖR. GÖZDE SEVGİ KART BAYRAM, ARŞ.GÖR. METE TUĞCAN ÜÇDAL, ARŞ.GÖR. YİĞİT BERK ŞAHİN, DOÇ.DR. ADALET ELÇİN YILDIZ, DOÇ.DR. OSMAN DAĞ, PROF.DR. ASLI PINAR, PROF.DR. ŞAZİYE ŞULE APRAŞ BİLGEN

Ek 3. Turnitin Orijinallik Raporu



PBK Tez

ORIGINALITY REPORT

8% EN	1%	8%	0%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	"Liver Immunology", Springer Science and Business Media LLC, 2020 Publication	6%
2	"Clinical Cases in Hepatology", Springer Science and Business Media LLC, 2022 Publication	2%
3	"Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Rheumatic Diseases", Springer Science and Business Media LLC, 2019 Publication	<1%
4	archive.org Internet Source	<1%
5	Dawei Ding, Lina Cui, Gui Jia, Boling Wang et al. "Definition and validation of recompensation in patients with primary biliary cholangitis-related decompensated cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid: Based on the BAVENO VII criteria", Journal of Translational Internal Medicine, 2025 Publication	<1%
6	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<1%
7	www.researchgate.net Internet Source	<1%
8	ia601900.us.archive.org Internet Source	<1%

Exclude quotes	On	Exclude matches	Off
Exclude bibliography	Off		

Ek 4. Veri Toplama Formu

Klinik Bilgiler

Yaş:
Cinsiyet: Kadın/Erkek
Primer Bilyer Kolanjit Tanı Tarihi:
Çalışmaya Alınma Tarihi:
Semptomlar:
 Kaşıntı:
 Halsizlik:
 Miyalji:
 Kas güçsüzlüğü:
 Disfaji: Var/Yok
 Kalp yetmezlik/Aritmi bulguları: nefes darlığı, ödem, çabuk yorulma, gece öksürüğü, ortopne,
çarpıntı, senkop, göğüs ağrısı
Siroz: Yok/Var (Kompanze/Dekompanze)
Eşlik Eden Otoimmun Hastalıklar:
Diğer Hastalık:
PBK Tedavisi:
Diğer İlaçlar:
Statin kullanımı: Yok/Var ise Eşlik eden Halsizlik: Yok/Var ise Statin başlamadan önce Yok/Var ise Şiddeti: Aynı/ Kötüleşti
Fibrat kullanımı: Yok/Var ise Eşlik eden Halsizlik: Yok/Var ise Fibrat başlamadan önce Yok/Var ise Şiddeti: Aynı/ Kötüleşti
Kortikosteroid kullanımı: Yok/Var ise Eşlik eden Halsizlik: Yok/Var ise Kortikosteroid başlamadan önce Yok/Var ise Şiddeti: Aynı/ Kötüleşti

FM Pozitif Bulguları: Sarılık/HM/SM/Assit/Diğer…

Hastanın Laboratuvar Sonuçları:

Kreatin Kinaz (CK)
CRP
ESR
ANA
AMA
Myositis Paneli
Ca+2
Mg+2
Myoglobin
LDH

BUN
Tam idrar Tetkiki
TFT
AST
ALT
ALP
GGT
HbA1c
Total Bilirubin
Troponin
BNP
Karnitin düzeyi
Tam Kan Sayımı;
- Hb
- Lökosit
- Lenfosit
- PMNL
- Trombosit

Kullanılan Ölçekler:

1. Medical Research Council (MRC) Scale for Muscle Strength

Puanlama: 0 = Kas kasılması yok, 1 = Kas kasılması var ancak hareket yok, 2 = Yerçekimi olmadan hareket var, 3 = Yerçekimi karşısında hareket var, 4 = Yerçekimi karşısında hareket ve dirence karşı bir miktar hareket var, 5 = Normal güç

Kas Grubu	Sağ	Sol
Boyun fleksörleri		
Omuz abdüktörleri		
Dirsek fleksörleri		
El bilek ekstansörleri		
Kalça fleksörleri		
Diz ekstansörleri		
Ayak bileği dorsifleksörleri		

2. PBC-40 Quality of Life Questionnaire-Yorgunluk alt kısmı

Puanlama: 1 = Asla/Hiç problem değil, 2 = Nadiren/Hafif problem, 3 = Bazen/Orta derecede problem, 4 = Sıklıkla/Ciddi problem, 5 = Her zaman/Çok ciddi problem

No	Soru	5)
11	Yataktan çıkmak için kendimi zorlamak zorunda kaldım.	
12	Gündüz uykusu almak zorunda kaldım.	
13	Yorgunluk, günlük rutinimi engelledi.	
14	Kendimi bitkin hissettim.	
15	O kadar yorgundum ki, yapmak zorunda olduğum şeyleri yapmak için kendimi zorlamak zorunda kaldım.	
16	O kadar yorgundum ki, erken yatmak zorunda kaldım.	
17	Yorgunluk birdenbire beni vurdu.	
18	PBC, içimdeki tüm enerjiyi tüketti.	
19	Bazı günler bir şeyler yapmak uzun zaman aldı.	
20	Bir gün meşgul olduğumda, en az bir gün daha toparlanmam gerekti.	
21	Günlük işlerde kendimi yavaşlatmak zorunda kaldım.	

- Yorgunluk (11 soru): _____

3. Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Puanlama: 0 = Zorluk yaşamadan yapabilirim, 1 = Biraz zorlukla yapabilirim, 2 = Çok zorlukla yapabilirim, 3 = Yapamam

| No | Aktivite | Puan (0-3) |

□ Kendi başınıza giyinip soyunabilir misiniz?
□ Yataktan kalkabilir misiniz?
□ Bir bardak suyu ağzınıza götürebilir misiniz?
□ Saçınızı yıkayabilir ve kurulayabilir misiniz?
□ Bir el havlusu ile sırtınıza ulaşarak sırtınızı kurulayabilir misiniz?
□ Yerden bir nesneyi alabilir misiniz?
□ Bir kiloyu kaldırabilir ve yukarıya yerleştirebilir misiniz?
□ Kapı kolunu çevirebilir misiniz?
□ Düğmeleri ilikleyebilir ve bir fermuarı çekebilir misiniz?
□ Yürüteç veya baston kullanmadan yürütebilir misiniz?
□ Beş basamağı yardımsız çıkabilir misiniz?
□ Uzun bir yürüyüşe çıkabilir misiniz?
□ Çatal, bıçak ve kaşık kullanabilir misiniz?
□ Araba kullanabilir veya toplu taşıma araçlarını kullanabilir misiniz?
□ Yemek yapabilir misiniz?
□ Bir tabak yemeği taşıyabilir misiniz?
□ Sandalye veya yataktan kalkabilir misiniz?
□ Bir kapıyı açabilir misiniz?

 Tuvalete gidebilir ve kendi başınıza tuvalet ihtiyaçlarınızı karşılayabilir misiniz?
 Yerden kalkabilir misiniz?
Toplam HAQ Skoru (Kategori skorlarının ortalaması): _____

4.EKG:

 Aritmi: Yok/Var…..
 Kardiyomyopati düşündüren bulgular: Yok/Var…..
(İskemik kalp hastalığı olmaksızın sol ventrikül hipertrofisi, T dalga anomalileri, ST segment değişiklikleri, Q dalga anormallikleri, Sağ/Sol dal bloğu, QRS kompleksinin genişlemesi, Epsilon dalgası)

5. Tüm Vücut Kas MR Bulguları

Tutulum: Yok/Var…..
Simetrik/Asimetrik tutulum varlığı:

1)Tutulum olan kas grupları:
- Omuz kuşağı
- Paravertebral kaslar
- Karın duvarı kasları
- Pelvik kuşak kasları
- Uyluk (anterior / medial / posterior)
- Baldır (anterior / posterior (derin / yüzeyel)

2)Kas içindeki patolojiler:
- Miyozit -/+
- Fasiit -/+
- Cilt altı bağ dokusu tutulumu -/+

3)Atrofi varlığı -/+ (Goutalier sınıflamasına göre)

4)Kastaki miyozitin analizi: Miyozit ödem paterni:
 İntensiteye göre (Diffüz belirgin/diffüz belirsiz/bulanık(foggy)/bal peteği (honeycomb)
 Dağılımı (Diffüz / Periferal / Yamasal)