

Primer biliyer kolanjit hastalarında tedaviye yanıt kriterlerinin değerlendirilmesi

Assessment of treatment response criteria of primary biliary cholangitis

Mahmut YÜKSEL¹, Hakan YILDIZ², Meral AKDOĞAN¹, Sabite KAÇAR¹, Zeki Mesut Yalın KILIÇ¹, Erkin ÖZTAŞ¹, Cengiz KARACAER³, Hale GÖKCAN¹, Muhammet Yener AKPINAR¹, Ertuğrul KAYAÇETİN¹

¹Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

²Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

³Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya

Giriş ve Amaç: Primer biliyer kolanjit çoğunlukla orta yaş kadınların etkilendiği, kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Persistan kolestatik karaciğer enzim yüksekliği, normal biliyer görüntüleme ve antimitokondrial antikor varlığı primer biliyer kolanjit teşhisi için gereklidir. Ursodeoksikolik asit tedavisi altındaki bazı hasta gruplarında hastalığın ilerlediği gösterilmiştir. Biz kliniğimizde primer biliyer kolanjit tanısı ile izlenen hastaların tedavi sonuçlarını vermeyi ve Paris-I ve Paris-II, Toronto ve Barselona kriterlerine göre ursodeoksikolik asit yanıtını ön görmeye testlerin doğruluk oranlarını göstermeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Yüksek İhtisas Hastanesi Hepatoloji Bölümü'nde 2000-2010 yılları arasında primer biliyer kolanjit tanısı alan 82 hasta retrospektif olarak incelendi. Primer biliyer kolanjit tanısı antimitokondrial antikor pozitifliği, alkalen fosfataz enzim yüksekliği ve/veya biyopsi ile konuldu. En az 2 yıl boyunca ursodeoksikolik asit 13-15 mg/kg/g dozunda alan hastalar çalışmaya alındı. **Bulgular:** Hastalar 3. ay, 6 ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 5. yıl biyokimyasal yanıt açısından Barselona, Paris I-II ve Toronto kriterleri açısından değerlendirildi. Tedaviye yanıtı ön görmeye en başarılı test doğruluk oranına göre Paris I (%71.7) olarak hesaplandı. Hastalarımızda tedavi başarısını ön görmekte en başarılı diğer testler sırası ile Toronto (%54.6), Barselona (%50.6) ve Paris-II (%47.4) olarak saptandı. Tedavi yanıtını ön görmeye en başarılı tüm testlerde 2 yılda ve sonrasında başarı oranları artmakta idi. **Sonuç:** Ursodeoksikolik asit tedavisi başlanan hastalarda 3. ayda karaciğer biyokimya testlerinde iyileşme görülmesine rağmen, ursodeoksikolik asit tedavisi yanıtını ön görmeye kullanılan testlerin doğruluk oranları 2. yılda artmakta idi. Çalışmamızda tanı testlerinin doğruluk oranı düşük idi. Bu nedenle daha geniş hasta gruplu çalışmalar yapılarak sonuçlarımızın doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer biliyer kolanjit, tedavi, ursodeoksikolik asit

Background and Aims: Primary biliary cholangitis is a chronic cholestatic liver disease mainly affecting middle-aged women. Persistently elevated cholestatic liver enzymes, normal biliary imaging, and the presence of antimitochondrial antibodies are key elements of the diagnosis. It was demonstrated that the disease can progress under ursodeoxycholic acid treatment. Our aim is to demonstrate the response to treatment of primary biliary cholangitis patients. We also aim to determine the accuracy rate of the Paris-I, Paris-II, Toronto, and Barcelona criteria for predicting ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cholangitis. **Materials and Methods:** Eighty-two primary biliary cholangitis patients diagnosed between 2000 and 2010 were investigated retrospectively. Only patients who were treated with ursodeoxycholic acid with a daily 13–15 mg/kg dose for at least 2 years were included in the study. The diagnosis of primary biliary cholangitis was made by two of the following criteria: presence of antimitochondrial antibody, elevated cholestatic liver enzymes, and biopsy. **Results:** Patients' biochemical parameters at 3, 6, 12, 24, 36, 48, and 60 months using the Paris-I, Paris-II, Toronto, and Barcelona criteria were compared. Paris-I was found to be the best test to predict treatment response (71.7%). Other tests are less successful at predicting treatment response (Toronto: 54.6%, Barcelona: 50.6%, and Paris-II: 47.4%). Beyond the second year of the treatment, the success ratios of tests to predict response to treatment were increased. **Conclusion:** Although liver biochemical tests are improving in the third month of ursodeoxycholic acid treatment, the accuracy rate of the Paris-I, Paris-II, Toronto, and Barcelona criteria increases after the second year of the treatment. We found low accuracy rates for these tests.

Key words: Primary biliary cholangitis, treatment, ursodeoxycholic acid

GİRİŞ

Primer biliyer kolanjit (PBK) çoğunlukla orta yaş kadınların etkilendiği, kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. PBK etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler intralobüller safra duktuslarında sürekli bir inflamasyona neden olmakta ve duktus destrüksiyonu nedeni ile kronik kolestaz ve siroz gelişmektedir (1,2). Persistan kolestatik karaciğer

enzim yüksekliği, normal biliyer görüntüleme ve antimitokondrial antikor (AMA) varlığı PBK teşhisi için yeterlidir (3).

Ursodeoksikolik asit (UDKA) ve obetolik asit PBK tedavisinde Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanmış ilaçlardır (4). UDKA tedavisi altında hastalığın gerilediği ve karaciğer transplantasyonsuz yaşam süresinin uzadığı

İletişim: Mahmut YÜKSEL

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği
Kızılay Caddesi Sıhhiye, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 306 13 20 • E-mail: dr.mahmutyuksel@hotmail.com

Geliş Tarihi: 28.03.2017 • **Kabul Tarihi:** 01.04.2017

DOI: 10.17941/agd.336923

gösterilmiştir (5,6). Fakat UDKA tedavisi altındaki bazı hasta gruplarında hastalığın ilerlediği de gösterilmiştir (5,7).

PBK hastalarında bilirubin yüksekliği, histolojik evre, interface hepatit, yaşın 45'den küçük olması, inatçı kaşıntı varlığı, anti sp-100, anti gp-210 pozitifliği, portal hipertansiyon bulgularının olması ve otoimmün hepatit bulgularının görülmesi UDKA tedavisine yanıtı belirlenmede ana göstergeçler olarak kullanılmıştır (7-9). Fakat tedaviye yanıtın belirlenmesi için bilirubin yüksekliğinin hastalığı ilerlemiş grupta görülmesi ve biyopsinin invaziv bir işlem olması, prognozu belirlemede başka belirteçlerin saptanmasını gerekli kılmıştır. UDKA tedavisine biyokimyasal cevap; özellikle alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) değerleri tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde daha duyarlı ve uygulanabilir olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda UDKA tedavisi altında 1. yılda ALP serum aktivitesinde %40 azalma ya da değerlerin normale dönmesi durumunda PBK'lı hastalarda karaciğer transplantasyonsuz yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir (10).

PBK'de UDKA tedavisi altında biyokimyasal düzelmeyi göstermek için kullanılan yaygın parametreler Barselona, Paris-I, Paris-II, Toronto adı altında tanımlanmıştır (9-12). Fakat hangi parametrenin daha etkin olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur (12). Biz kliniğimizde PBK tanısı ile izlenen hastaların tedavi sonuçlarını vermeyi ve hangi parametrenin UDKA yanıtını ön görmede daha güvenilir olduğunun göstermeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yüksek İhtisas Hastanesi Hepatoloji Bölümü'nde 2000-2010 yılları arasında PBK tanılı 113 hasta retrospektif olarak incelendi. PBK tanısı AMA pozitifliği, ALP enzim yüksekliği ve/veya biyopsi ile konuldu. AMA pozitifliği olan hastalar ve en az 2 yıl boyunca UDKA 13-15 mg/kg/g alan hastalar çalışmaya alındı. Tanı anında görüntüleme yöntemleri ile (ultrasonografi, batın bilgisayarlı tomografi ve magnetic rezonans) veya kan parametreleri ile siroz tanısı konan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) tarafından değerlendirilerek onay alındı. Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam imzalatılmıştır.

Hastaların medikal kayıtlarından ve takip dosyalarından; AMA, AST, ALT, gama glutamil transferaz (GGT), ALP, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), trombosit sayısı (PLT), bilirubin değerleri kayıt edildi. Çalışmanın sonlanım noktası karaciğer sirozu gelişmesi, karaciğer nakli yapılması, özofagus varis kanaması gelişmesi, asit gelişmesi,

hepatosellüler kanser (HSK) gelişmesi ve hepatik ensefalopati (HES) gelişmesi olarak belirlendi.

Karaciğer biyopsisi olan hastalar Ludwig stage göre evrelendi. Ludwig evre I ve II erken evre, III ve IV geç evre olarak değerlendirildi.

UDKA Biyokimyasal Yanıt Belirlenmesi

İki yıl UDKA tedavisi alan hastalarda tedavi başarısını öngörmek için Toronto, Barselona, Paris-I ve Paris-II kriterlerine göre hastalar değerlendirildi. Toronto kriterlerine göre 2 yıl kesintisiz UDKA tedavisi alan hastalarda başlangıç ALP değerinin 2. yılında normal üst limitin 1.67 katı veya az olan grup başarılı grup olarak değerlendirildi. Paris-I kriterlerine göre ALP değerlerinde 3 kattan fazla düşüş ve AST değerlerinde 2 kattan fazla azalma görülen grup ve normal bilirubin değeri UDKA tedavisine yanıt veren grup olarak değerlendirildi. Paris-II kriterlerine göre ALP ve AST değeri tedavinin 1. yılında normal üst sınırın 1.5 katı az ve bilirubin normal sınırlarda olan hastalar tedaviye yanıt veren grup olarak değerlendirildi. Barcelona kriterlerine göre ise tedavinin 1. yılında ALP yüksekliğinden %40 fazla düşüş tedaviye yanıt olarak değerlendirildi.

Data Analiz

UDKA tedavisinden sonra 3., 6., 12. ay, 2., 3., 4., 5. yıl verileri Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Sensitivite, spe-

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri

Değişkenler	Tedavi Başlangıcı (n: 82)
Yaş	49.5±12.6
Cinsiyet (kadın/erkek)	75 (%91.5)/7 (%8.5)
Safra duktus hasarı (n: 60)	34 (%56.6)
Duktopeni (n: 60)	16 (%26.6)
Garnülom (n: 60)	11 (%18.3)
Ludwig erken evre	47 (%78.3)
Ludwig geç evre	13 (%21.7)
İnterface hepatit+nekroz (n: 60)	29 (%48.3)
AST (IU/L)	61.5 (17-580)
ALT (IU/L)	60 (9-607)
GGT	154 (12-1916)
ALP	458 (53-2757)
T. bilirubin (mg/dl)	1.62 (0.3-28)
Albümin	3.6 (2.5-4.5)
PLT	268 (66-491)
INR	0.98±0.8

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalen transpeptidaz, T. bilirubin: Total bilirubin, PLT: Trombosit sayısı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

sifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPV) UDKA tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanıldı. Kantitatif data, ortalama ve standart sapma ile kalitatif veriler yüzde ile değerlendirildi. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik programı SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) versiyonu ile yapıldı.

BULGULAR

Toronto kriterlerine göre tedaviyi terk eden 10 hasta ve yeterli laboratuvar verileri olmayan 9 hasta çalışmadan dışlandıktan sonra 82 hasta çalışmaya alındı. Hastaların medyan takip süresi 6.3 (2-11.5) yıldır. Tüm hastalarda serolojik olarak AMA pozitif saptandı. Hastaların 60 tanesine (%73.7) karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisine göre 34 tanesinde (%56.6) safra duktus hasarı, 16 tanesinde duktopeni (%26.6), 11 tanesinde granüloma (%18.3), 24 tanesinde interface hepatit (%40) ve 5 tanesinde piecemeal nekroz (%8.3) saptandı. Hastaların tedaviye başlangıç ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Biyopsi yapılarak tanı konan 60 hastada, komplikasyon gelişen 8 hasta ile komplikasyon gelişme-

yen 52 hasta granüloma ve interface hepatit açısından karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı. Komplikasyon gelişen grupta granüloma 3 hastada (%37.5) saptanırken komplikasyon gelişmeyen grupta 8 hastada (%15.3) (p:0.174) saptandı. Komplikasyon gelişen grupta interface hepatit 6 hastada (%75) saptanırken, komplikasyon gelişmeyen grupta 18 hastada (%34.6) saptandı. Piecemeal nekroz ise komplikasyon gelişen grupta hiçbir hastada saptanmazken, komplikasyon gelişmeyen grupta 5 hastada (%9.6) saptandı.

Hastaların tanı anında yapılan biyopsilerinde 1. dereceden 42 hastada (%70), 2. dereceden 5 hastada (%8.3), 3. dereceden 12 hastada (%20) ve 4. dereceden 1 hastada (%1.7) Luska'ya göre fibrozis saptandı (Tablo 1). UDKA tedavisi alan hastalar 0 ve 1 yıl verileri karşılaştırıldığında kan biyokimya değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştı (Tablo 2). Ludwig'e göre hastaların 47 tanesi (%78.3) erken evre, 13 tanesi (%21.7) geç evre olarak sınıflandırıldı. Ludwig'e göre hastalar erken ve geç evre PBK olarak 2 grupta değerlendirildi. Başlangıç biyokimya değerleri arasında fark izlenmedi (Tablo 3).

Tablo 2. Tedavi başlangıcı ve 1. yıldaki laboratuvar değerleri

Değişkenler	Tedavi Başlangıcı	1. Yıl	p değeri
AST (IU/L)	61.5 (17-580)	28 (10-155)	0.001
ALT (IU/L)	60 (9-607)	25 (9-214)	0.001
ALP (IU/L)	458 (53-2757)	228 (30-1090)	0.001
GGT (mg/dl)	154 (12-1916)	42 (8-856)	0.001
T. bilirubin (mg/dl)	1.62 (0.3-28)	1.08 (0.1-15)	0.002
PLT 10x9	268 (66-491)	2.6 (0.66-4.9)	0.04

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalen transpeptidaz, T. bilirubin: Total bilirubin, PLT: Trombosit sayısı

Tablo 3. Erken ve geç evre PBK'de biyokimyasal değişiklikler

Değişkenler	Erken Evre (I-II)	Geç Evre (III-IV)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	43 (91.5)	12 (92.3)	0.925
Yaş	49.9±12.3	51±14.1	0.774
ALT	69 (9-607)	55 (34-217)	0.836
AST	60 (17-580)	64 (29-345)	0.290
GGT	179 (12-1916)	126 (23-747)	0.542
ALP	418 (78-2757)	462 (122-1248)	0.837
T. bilirubin (mg/dl)	0.78 (0.3-16.1)	0.7 (0.3-28)	0.760
T. Kolesterol	204 (123-387)	210 (133-610)	0.537
Trigliserit	110 (51-289)	117 (59-259)	0.499
LDL	118.5 (63-250)	134 (97-553)	0.05
Glukoz	93±13.5	95±13.6	0.693
PLT	266 (66-465)	263 (137-491)	0.554
INR	0.97±0.13	0.97±0.075	0.984

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalen transpeptidaz, T. bilirubin: Total bilirubin, T. Kolesterol: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, PLT: Trombosit sayısı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

UDKA ile tedavi edilen 15 hastada takipleri sırasında PBK'ya bağlı komplikasyon izlendi. 11 hastada (%13.4) karaciğer sirozu, 2 hastada (%2.3) özofagus varis kanaması görüldü ve 2 hasta da (%2.4) PBK nedeni ile karaciğer nakline yollandı (HSK ve inatçı kaşıntı nedeniyle).

Hastalar 3. ay, 6 ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 5. yıl biyokimyasal yanıt açısından Barcelona, Paris-I-II ve Toronto kriterleri açısından değerlendirildi (Tablo 4-7). Tedaviye yanıtı öngörmede en başarılı test doğruluk oranına göre Paris I (%71.7) olarak hesaplandı. Hastalarımızda tedavi başarısını öngörmede diğer testler sırası ile Toronto (%54.6), Barcelona (%50.6) ve Paris-II (47.4) olarak saptandı. Tedavi yanıtını ön görmedeki başarı oranları tüm testlerde 2 yıl ve sonrasında artmakta idi (Grafik 1).

Tüm testler duyarlılık ve özgüllük açısından incelendiğinde, 2 yıldan sonra testlerin başarı yüzdeleri artmakta idi. Duyarlılıkta en iyi test Paris-II iken özgüllükte en iyi test Paris-I idi (Grafik 2,3).

TARTIŞMA

PBK prevalansının artmasına rağmen, nadir görülen, interlobüler safra yollarının etkilendiği, kronik inflamatuvar, nedeni bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır (13,14). UDKA; safra asitlerinde doğal olarak bulunan, son 2 de-kattır PBK tedavisinde kullanılan, etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, karaciğerdeki hidrofilik toksik safra asitlerinin intrahepatik ve kanaliküler transpor-tunu artırması ile belirgin oranda karaciğer fonksiyonları

Tablo 4. Paris-I kriterlerine göre hastaların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Paris-I	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Doğruluk
3. ay	92.3	41.5	27.9	95.7	51.5
6. ay	69.2	51	26.5	86.7	54.68
1. yıl	66.7	64.1	30.3	89.1	64.5
2. yıl	63.6	87.9	50	92.7	84
3. yıl	60	84.9	42.9	91.8	80.9
4. yıl	62.5	87	45.5	93	83.3
5. yıl	71.4	85.4	45.5	94.6	83.3

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

Tablo 5. Paris-II kriterlerine göre hastaların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Paris-II	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Doğruluk
3. ay	92.3	22.9	24.5	91.7	37.7
6. ay	83.3	24	20.8	85.7	35.4
1. yıl	86.7	28.1	22	90	39.2
2. yıl	72.7	50	21.6	90.6	53.6
3. yıl	70	58.5	24.1	91.2	60.3
4. yıl	62.5	47.8	17.2	88	50
5. yıl	71.4	51.2	20	91.3	56.2

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

Tablo 6. Toronto kriterlerine göre hastaların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Toronto	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Doğruluk
3. ay	78.6	23.2	20.4	81.2	34.2
6. ay	78.6	30.8	23.4	84.2	40.9
1. yıl	53.3	64.2	25	86	62.1
2. yıl	53.3	64.2	25	86	62.1
3. yıl	40	66	18.2	85.4	61.9
4. yıl	44.4	59.6	17.4	84.8	57.1
5. yıl	42.9	68.3	18.8	87.5	64.5

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

Tablo 7. Barselona kriterlerine göre hastaların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Barselona	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Doğruluk
3. ay	85.7	3.6	18.5	50	20.2
6. ay	57.1	27.5	17.8	70	33.8
1. yıl	33.3	69.7	20	82.1	62.9
2. yıl	40	57.6	17.6	80.9	54.3
3. yıl	40	58.5	15.4	83.8	55.5
4. yıl	55.6	59.6	20.8	87.5	58.9
5. yıl	57.1	70.7	25	90.6	68.7

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

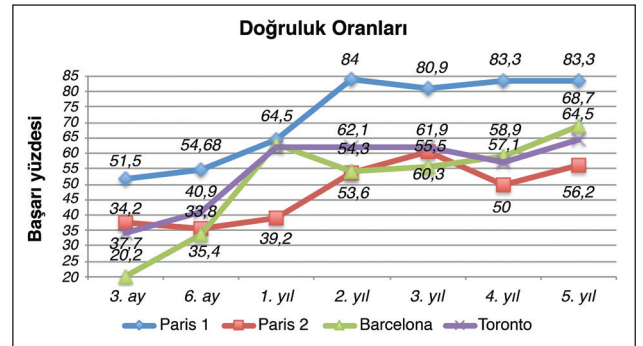
düzeltilmiş düşünülen bir ajandır (10,15). Erken evre PBK'da UDKA tedavisi, geç evre PBK'lı hastalardaki UDKA tedavisine daha iyi yanıt vermektedir. Fakat geç evre hastalarda tedavi ile karaciğer transplantasyonsuz yaşam süresi artmaktadır (16). Günümüzde dekompanse siroz dışında UDKA tedavisi yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (17).

Poupan ve ark. UDKA ile uzun dönem tedavi edilen PBK hastalarını ve plasebo grubunu serum bilirübin ve yaşam sürelerine göre değerlendirmişlerdir. Hastalık şiddetinden bağımsız olarak UDKA grubunda, plasebo grubuna göre belirgin olarak daha uzun yaşam süresi saptanmıştır. Serum bilirübine göre hastalar gruplandırıldığında 1.4< düşük risk, 1.4-3.5 orta risk ve 3.5 mg/dl> yüksek risk olarak gruplanmıştır (15). Bizim çalışmamızda başlangıç bilirübün verilerine göre hastaların 69'u (%84.1) hafif, 7'si (%8.5) orta ve 6'sı (%7.3) ağır dereceli olarak sınıflandırıldı.

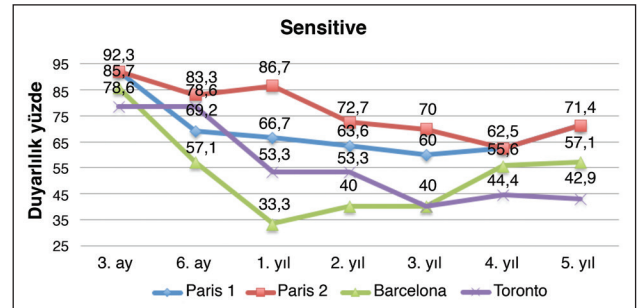
UDKA başlayan hasta gruplarında tedavinin 3 ayından itibaren AST, ALT, GGT ve ALP değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşmüş idi (ALT başlangıç ortalaması 60 vs 39 (p:0.001), AST 61.5 vs 56 (p:0.001), GGT 154 vs 185 (p:0.001), ALP 458 vs 332 (p:0.001)). Fakat UDKA alan hastalarda prognozun değerlendirilmesi en optimal olarak 2. yıldaki veriler ile gösterilebilmekte idi (Grafik 1-3).

UDKA ile tedavi edilen hastaların, tedaviye yanıtını erkenden öngörmek, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda tedaviyi değiştirmek açısından önemlidir. Bu nedenle üretilen testler çoğunlukla birinci yıl sonuçları ile çalışmaktadır. 1 yıl öncesinde tedavi başarısını öngören çalışmalar da vardır (18). Bu çalışmalarda 6 ay sonuçlarının 1. yıl sonuçları ile yakın doğrultuda çıktığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tedavi yanıtını öngörmeye test başarıları 2. yılda en optimal düzeye gelmektedir. Paris I %84, Paris II %53.6, Barselona %54.3 ve Toronto %62.1 idi.

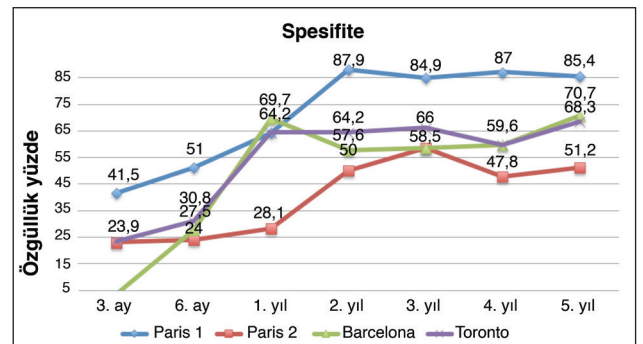
Paris-I PBK hastalarında prognozu öngörmeye valide edilmiş ve çalışmalarda kullanılması önerilmektedir (19). Bazı



Grafik 1. Paris-I, Paris-II, Toronto ve Barselona testlerinin tedavi yanıtı öngörmedeki başarıları.



Grafik 2. Tedavi yanıtı öngörmede testlerin duyarlılığı. Duyarlılığı en iyi olan test Paris-II olarak bulundu.



Grafik 3. Tedavi yanıtını öngörmede testlerin özgülüğü. Özgülüğü en iyi olan test Paris-I olarak bulundu.

çalışmalar Toronto testinin daha doğru olduğunu bildirmektedir (20). Fakat bizim çalışmamızda diğer çalışmalar ile benzer olarak doğruluk en yüksek olan test %84 ile Paris-I idi.

Bizim çalışmamızın eksik yanları hasta popülasyonunun ve takip süresinin az olması ve UDKA almayan kontrol grubunun olmaması idi. Fakat PBK az görünen otoimmün bir hastalık olması nedeni ile yeterli hasta sayıları için uzun takip süreleri de gerekmemekte idi.

Çalışmamızda hastalarımızın %73,7'sine karaciğer biyopsisi yapıldı. Bu oran literatür ile karşılaştırıldığında diğer çalışmalar ile benzer oranlardadır. Papastergiou ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada UDKA cevaplı hastalarda biyopsi oranı %65,8, UDKA cevapsız grupta %89 bulunmuştur (21).

Hastaların UDKA yanıtını belirlemek için kullanılan testlerin prognozu ön görmedeki başarıları, Zhang ve ark. tarafından Paris-I 1. yıl duyarlılık %79, özgüllük %70, Barselo-

na 1 yıl duyarlılık %77, özgüllük %45, Toronto duyarlılık %75, özgüllük %79 idi (18). Bizim duyarlılık ve özgüllük oranlarımız Paris-I 1 yıl duyarlılık %66,7, özgüllük %64,1, Paris-II duyarlılık %86,7 özgüllük %28,1, Toronto duyarlılık %53,3, özgüllük %64,1 ve Barselona duyarlılık %33,3, özgüllük %69,7 olup bu oranlar diğer çalışmalara göre düşük idi. Diğer çalışmalarda prognozu belirlemede oranlar %80'in altında bulunmuş (20,21).

UDKA tedavisi başlanan hastalarda 3. ayda karaciğer biyokimya testlerinde iyileşme görülmesine rağmen, UDKA tedavi yanıtını öngörmeye kullanılan testlerin doğruluk oranları 2. yılda artmakta idi. Çalışmamızda tanı testlerinin doğruluk oranı düşük idi. Biz inanmaktayız ki PBK prognozu öngörmeye yeni tanı testleri yeterli doğrulukta değildir (<%80). Bu nedenle daha geniş hasta gruplarında yeni prognoz belirleyici markırlarla belirlenmesi veya yanıtı öngörmeye kullanılan ölçüm metodlarına yaş, kaşıntı, genel iyilik durumu ölçümlerinin eklenmesi ile yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: convenient and inconvenient truths. *Hepatology* 2008;47:737-45.
- Hirschfield GM, Invernizzi P. Progress in the genetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2011;31:147-56.
- Rubin E, Schaffner F, Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol* 1965;46:387-407.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
- Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548-54.
- Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010;52:745-58.
- Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.
- Bonnand AM, Heathcote EJ, Lindor KD, et al. Clinical significance of serum bilirubin levels under ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:39-43.
- Corpechot C, Carrat F, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol treated patients. *Gastroenterology* 2002;122:652-8.
- Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
- Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-7.
- Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186-94.
- Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003;362:53-61.
- Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
- Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-90.
- Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1244-50.
- Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1342-7.
- Zhang LN, Shi TY, Shi XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: Results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013;58:264-72.
- Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, et al. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:349-59.
- Lammert C, Juran BD, Schlicht E, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol* 2014;49:1414-20.
- Papastergiou V, Tsochatzis EA, Rodriguez-Peralvarez M, et al. Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1354-64.