

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

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA
OSTEOPOROZ**

Dr. Mehmet TÜRKELİ

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nihat OKÇU**

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2007

İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
SUMMARY	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL ve METOD	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	45
ONAY	

ÖZET

Karaciğer hastalıkları çeşitli yollardan kemik metabolizmasını etkiler ve osteoporoza neden olabilir. Bu çalışmada karaciğer sirozu tanısı konulmuş hastalarda, araya giren ve kemik metabolizmasını etkileyen osteoporoz yapabilecek diğer faktörler olmaksızın, doğrudan hepatosellüler yetmezliğe bağlı osteoporoz sıklığı ve şiddetinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma grubu 40 karaciğer sirozlu hastadan oluşturuldu. Hastaların 14'ü kadın, 26'sı erkek olup, yaşları 49 ± 18 yılı. Kontrol grubu yaş ve cins uyumlu 22 sağlıklı erişkinden oluşturuldu. Tüm vakalarda lomber vertebra (L1-4) ve femur boynunda, kemik mineral yoğunluğu (BMD), çift enerji X-ışın absorpsiyometri (DEXA) ile g/cm^2 cinsinden ölçüldü. Yine tüm vakaların karaciğer sirozu ve osteoporoza ait biyokimyasal parametrelerine bakıldı.

L1-L4 vertebra BMD karşılaştırıldığına hasta grubunda T değeri ortalama $-2.44\pm 1.30 g/cm^2$ ve kontrol grubu $-0.54\pm 1.40 g/cm^2$ olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Child evresine göre gruplar T değerine göre kendi arasında karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.038$).

Hasta ve kontrol grubu biyokimyasal değerler açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı osteoporoza ait farklılıklar izlenmekteydi. Buna göre hastaların serum bilirubin, AST, ALT, GGT, PT, ALP, kemiğe spesifik ALP, idrarda DPD düzeylerinin ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Serum albumin, P, Mg ve düzeltilmiş Ca, 25 (OH) D-vitamini, kadınların FSH ve erkeklerin sT ortalaması hesaplandığında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hastaların BMD değeri ile albumin arasında pozitif korelasyon ($r= 0,351$), total bilirubin arasında negatif bir korelasyon ($r= -0.346$), PT arasında negatif önemsiz korelasyon ($r= -0.111$) saptandı.

Sonuçlar, karaciğer sirozlu hastalarda osteopeni ve osteoporozun sık görüldüğünü, sirozun osteoporoz için doğrudan bir risk faktörü olduğunu ve siroz ilerledikçe osteoporozunda ilerlediğini göstermektedir. Erken tanı ve tedavi hastaların yaşam standardını artırabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, osteopeni, osteoporoz, DEXA

SUMMARY

Liver diseases effect bone metabolism in different ways that can lead to osteoporosis. In this study, we aimed to investigate the existence and severity of osteoporosis related to hepatocellular failure in patients diagnosed as hepatic cirrhosis and without any known bone disease and without any interfering factor that can effect bone metabolism.

The study group consisted of 40 (26 males and 14 females mean age : 49 ± 18 years) hepatic cirrhosis patients. The control group was composed of 22 similarly age- and sex-matched healthy subjects. Lumbar vertebra (L1-4) and femur neck bone mineral density (BMD), were measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) g/cm^2 in all cases. Biochemical variables, related to osteoporosis and liver cirrhosis were checked in all cases.

L1-4 vertebra BMD T scores of the patient and control groups were $-2.44 \pm 1.30 \text{ g/cm}^2$ and $-0.54 \pm 1.40 \text{ g/cm}^2$ in order and the difference was statistically significant ($p=0.001$). When the groups were compared according to T scores in case of Child scoring, there was also statistically significant differences between groups ($p = 0.038$).

When the patient and control groups were compared in terms of biochemical variables; differences were found to be related to liver cirrhosis and cirrhosis related osteoporosis. Serum levels of bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, PT, bone specific ALP, urinary deoxypridinolin levels of cirrhosis group were statistically higer than controls. Serum levels of albumin, P, Mg, corrected Ca, 25 (OH) Vit D, FSH in females and free testosterone in males found statistically low in the patient group. Statistical analysis revealed a positive correlation between BMD and serum albumin levels ($r = 0.351$), negative correlation between BMD and serum total bilirubin levels ($r = -0.346$), and a weak negative insignificant correlation between BMD and PT levels ($r = -0.111$).

Osteopenia and osteoporosis are common in liver cirrhosis. The results showed that cirrhosis might be a direct risk factor for osteoporosis, and severity of osteoporosis increased with severity of liver cirrhosis. Early diagnosis and treatment may improve life standard of such patients.

Key Words: Liver cirrhosis, osteopenia, osteoporosis, DXA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemiğin ince yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize çok nedenli bir iskelet sistemi hastalığıdır. Primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak gelişir. Kronik karaciğer hastalıklarında, özellikle primer bilier sirozda osteoporoz belirgindir. Alkol, kötü beslenme, hemokromatozis, endojen hiperkortizolemi ve gonadal yetmezlik karaciğer hastalıklarında osteoporoz nedenidir (1-3).

Karaciğerde kemik metabolizmasında rol oynayan birçok olay gerçekleşir; vitamin D 25'in hidroksilasyonu, çeşitli kalsitropik hormonlar ve kemiği etkileyen diğer hormonların metabolizması, safra tuzlarının sentezi ve sekresyonu, albumin ve diğer transport proteinlerin sentezi yapılır. Kronik karaciğer hastalarında hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoalbuminemi ve Vitamin D'de azalmada oldukça sık gözlenir (31,46).

Ciddi osteoporoz, kronik karaciğer hastalarında mortaliteyi arttıran fraktür gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Kronik karaciğer hastalarında, osteoporozun patogenezi tam olarak anlaşılammıştır, birden çok faktörün sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Alkolik ve kolestatik karaciğer hastalarında, kortikosteroid tedavisi alan kronik aktif hepatitlilerde ve hemokromatozislielerde azalmış kemik formasyonunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bununla beraber, sirozlu hastalarda, hastalığın şiddeti ile kemik kitlesi ve kemik dönüşümü arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır (35,46,67).

Bu çalışmada ülkemizde önemli bir yer tutan karaciğer sirozlu hastalarda doğrudan hepatosellüler hastalığa bağlı olarak gelişmiş olan kemik değişiklikleri ve hepatik osteodistrofinin sıklığı ile child evresi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Osteoporoz (OP), mineralize ve mineralize olmamış kemik matriks oranlarında herhangi bir değişiklik olmaksızın ortaya çıkan kemik kitlesinde azalma ve mikroskobik yapıda değişikliklerle giden, metabolik bir kemik bozukluğudur.

İlk olarak OP 1829'da Lobstein tarafından 'porous bone' (gözenekli kemik) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948'de 'too little bone in bone' (kemik içinde çok az kemik) tanımlaması yapılmıştır. En son yapılan tanımlama ile osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. Bir çok hastalık OP nedeni olabilir (1-3).

2.1.1. Kemik'in İşlev ve Yapısı:

Kemik'in başlıca dört işlevi vardır:

- 1-Ekstremite ve vital organları içinde bulunduran vücut boşlukları için sert bir destek sağlamak.
- 2-Kaslara tutunacak yer sağlamak ve hareket için gerekli kaldıraç sistemlerini oluşturmak.
- 3-Hematopoetik sistem için uygun bir ortam oluşturmak.
- 4-Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve sodyum gibi iyonlar için geniş bir depo görevi görmek (2).

Bu işlemleri yerine getiren kemik temel olarak üç elemandan oluşur:

- 1-Organik matriks
- 2-Solid mineraller
- 3-Kemik hücreleri

Organik matriks; total kemik volümünün % 50'sini oluşturur. Matriksin % 95'i fibröz protein kollojenden % 5'i ise mukopolisakkarit zemin maddesinden oluşmaktadır. Kemik kollojeni (tip 1 kollojen) osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Osteoblastların esas ürünüdür. Tip 1 kollojen, mineralize olma yeteneğine sahiptir ve osteoblastlar tarafından önce prokollojen molekülü olarak sentezlenir. Kollojen molekülü; alfa 1 ve alfa 2 şeklinde adlandırılan iki zincirden oluşur. Spesifik

prolinlerin hidroksillenmesiyle oluşan hidroksprolin, heliks yapıyı stabilize eder. Bazı lizinlerin hidroksillenmesiyle de kollojen çapraz yapısına kavuşur. Sentezlenen prokollojen; enzimatik reaksiyonlarla propeptitler ortadan kalkarak tropokollojene, tropokollojen moleküleride birbirleriyle çapraz bağlarla bağlanıp kollajen liflerini oluşturarak kemiğe dayanıklılık sağlar.

Kemik matrikste ayrıca kemiğe spesifik iki grup protein saptanmıştır: 1-Osteokalsin (Kemik Gla proteini): 1-25 (OH)₂ vitamin D tarafından uyarılır. Osteokalsin sadece osteoblastlar tarafından sentezlenir ve dolaşımdaki miktarı osteoblastik aktiviteyi gösterir. Başlıca böbreklerde metabolize edilir. 2-Fosfoproteinler: Bunlardan fibronektin analogu olan osteonektin; kalsiyum ve kollajeni bağlar. Osteonektin sadece mineralize kemik ve dentinde bulunur.

Mineral faz; kemik volümünün geri kalan % 50'sini oluşturur. Total kemik ağırlığının üçte ikisini meydana getirir. Matür kemiğin primer minerali bir mikrokristal olan hidroksiapatittir. Aktif kemik yapımı olan bölgelerde amorf kalsiyum fosfat kristalleri bulunur. Hidroksiapatit kristalleri fazla miktarda sodyum, potasyum, magnezyum ve karbonat içerirler ve bu iyonlar için depo görevi görürler (4).

Kemikte üç tip hücre bulunur: Osteoblast, osteosit ve osteoklast.

Osteoblastlar kemik yapıcı hücrelerdir. Lokal ve humoral kemik geliştirici faktörlerin etkisiyle komşu mezenkimal prekürsörlerden gelişirler. Osteoblastlar, alkalin fosfataz, pirofosfataz ve ATPaz'dan zengindir. Alkalin fosfataz; kemik dışında karaciğer, gastrointestinal sistem, plasant ve bazı tümörler tarafından sentezlenir. Total alkalin fosfataz yerine kemiğe spesifik alkalin fosfataz daha özgül bir göstergedir. Yapılan çalışmalarda kronik karaciğer sirozlu hastalarda, metabolizma bozukluğuna bağlı olarak kemik alkalin fosfataz düzeylerinin de yükseldiği gösterilmiştir. Osteoblastlar yeni şekillenen kemiğin yüzeyinde devamlı tabakalar halinde bulunurlar ve kemiğin protein matriksini oluştururlar. Matriks sentezi siklusu tamamlandıktan sonra osteoblastlar ya düzleşmiş, istirahat hücreleri şeklinde yüzeyde kalırlar veya yeni şekillenmiş kemiğe osteosit olarak gömülürler. Osteositler; matür, relatif olarak inaktif osteoblastlardır. Bunlar kemik katlarındaki lakünlere yerleşirler. Osteoklastlar; multinukleuslu dev hücrelerdir. Esas olarak kemik rezorpsiyonu ile görevlidir. Yüksek

miktarda lizozomal enzimler ve asit fosfataz içerirler. Osteoklastlar, çevrelerindeki lakünalar içinde asidik bir ortam oluşturarak demineralizasyona neden olurlar. Daha sonrada proteolitik enzimler salgılayarak açığa çıkan matriksi parçalarlar (5-7).

Yetişkinde iki farklı kemik tipi bulunur:

1-Kortikal kemik: Katmanlar şeklinde sıralanmış, yoğun bir halde paketlenmiş mineralize kollajenden oluşur. Kemiğin sertliğini sağlar.

2-Trabeküler kemik: Süngerimsi bir görünümde olup, güç ile birlikte elastikiyeti sağlar. Aksiyal iskeletin büyük bir kısmını oluşturur (8).

2.1.2. Kalsiyum Fosfor ve Kemik Metabolizmasının Hormonal Kontrolü

Vücutta yaklaşık 1-2 kg kadar kalsiyum vardır. Bunun % 99 'u iskelette ve başlıca ekstrasellüler hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Plasma total kalsiyumu konsantrasyonu 8.9-10.1 mg/dl arasında değişir. Bununda yaklaşık % 50'si iyonize kalsiyum (aktif form), % 40'ı albumine bağlı kalsiyum (inaktif form), % 10'u da fosfat, bikarbonat, sitrat gibi anyonlarla kompleks oluşturmuş şekilde bulunur. Kalsiyum ve kemik metabolizması üç majör hormonun kontrolü altındadır. Paratroid bezlerinde esas hücrelerinde sentezlenen parathormon (PTH); kemik, böbrek barsaklar üzerine etkisini cAMP yoluyla gösterir. Kemikte; direkt yolla osteoblast ve indirekt yolla osteoklastları uyarır, kalsiyum ve fosfor rezorpsiyonunu artırır. Sonuçta fizyolojik kemik turnoverını hem yapımı hem de yıkımı artırarak sağlar, ancak yüksek düzeylerde yıkım etkisi daha belirgindir. Böbrekte; proksimal tübülde 1-alfa hidroksilazı indükler. Distal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır. Fosfor reabsorpsiyonunu azaltır. Bikarbonat reabsorpsiyonunu azaltır. Barsakta direkt etkisi yoktur ancak vitamin D yolu ile kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Sonuç olarak biyolojik etkisi serum kalsiyumunu artırma yönündedir. PTH salınımlında en önemli uyarı hipokalsemidir.

Tiroid bezi parafoliküler C hücrelerinden salınan kalsitonin; hemen hemen PTH'a ters etki gösterir. Ekzojen kalsitonin kemikte osteoklastları inhibe ederek kalsiyum ve fosfor rezorpsiyonunu azaltır. Barsakta direkt etkisi yoktur. Biyolojik etkisi serum kalsiyumu azaltma yönündedir.

Deride 7-(OH) Vit-D'nin ultraviyole ile maruziyeti sonucu Vit-D sentezlenir. Karaciğerde 25-(OH) Vit-D (kalsifediol) ve böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1-25 (OH)₂ Vit-D'ye (kalsitriol) (aktif form) dönüşür. Vücutta vitamin D düzeyini en iyi 20-(OH) Vit-D düzeyi yansıtır. Kemiğin mineralizasyonunu sağlar. Farmakolojik dozlarda kemikten kalsiyum ve fosfor rezorpsiyonunu artırır. Barsaktan kalsiyum, fosfor ve magnezyum absorpsiyonunu artırır. Sonuç etkisi kemik mineralizasyonunu sağlayacak düzeyde serum kalsiyum ve fosfor seviyesi sağlamaktır. PTH'yı baskılar. Böbrekte kalsiyum geri emilimini azaltır (7-9).

Bu üç hormon dışında diğer bazı hormonların da kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine etkileri vardır. Glukokortikoidler intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini azaltır, kalsiyumun üriner ekskresyonunu artırır. Glukokortikoid fazlalığı osteoblast prekürsörlerinin replikasyon ve differansiyasyonunu inhibe ederek kemik formasyonunu azaltır. Tiroid hormonu normal kemik gelişimi ve yeniden yapılanma (remodeling) için gerekli olmasına rağmen, tiroid hormon fazlalığında kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Seks steroidlerinin kemik metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Estrojenin kemik rezorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Estrojen bu etkiyi PTH'nın kemik üzerindeki etkilerini antagonize ederek yaptığı düşünülmektedir. Osteoblastlar üzerinde estrojen reseptörleri vardır. Estrojen eksikliğinde, kemik dokuda büyüme faktörleri ve bağlayıcı protein seviyelerinde azalma olmaktadır. Estrojen, iskelet kütlesi ve gücünü koruyan, kemik rezorpsiyonu ile yapımı arasındaki dengeyi destekler. Erkeklerde hipogonadizm ile giden durumlarda, OP ve vertebral kırıkların görülmesi androjenlerin de kemik metabolizması üzerinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır (10).

Osteoporoz kemiğin kütlesini ve kalitesinin azalıp, kırık olma riskinin artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır. OP fraktür veya omur cisimlerinde deformite gibi komplikasyonlar ortaya çıkmadığı sürece asemptomatiktir. Dünya Sağlık Örgütü'nce BMD veya kemik mineral içeriği ölçümlerine dayandırılan tanımlar giderek daha fazla kabul görmektedir. Dual enerji X – ray absorpsiyonmetre (DEXA) yöntemi kullanılarak elde edilen BMD değerlerine ve kırık varlığına göre yapılan OP sınıflaması;

- **Normal:** Genç erişkinlere göre Kemik mineral yoğunluğunun 1 standart sapmanın (ss) altında olması: $BMD < -1.0$ ss

- **Osteopeni:** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -1.0 standart deviasyon (SD) ile -2.5 SD arasında olması: $BMD = -1.0 - -2.5$ ss

- **Osteoporozis:** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -2.5 SD'dan fazla olması: $BMD > -2.5$ ss

- **Yerleşmiş osteoporozis:** Kemik mineral yoğunluğunun -2.5 SD'dan fazla olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olması: $BMD > -2.5$ ss ve kırık (1-3)

2.2. OSTEOPOROZ PATOGENEZİ

Osteoporozda patolojik olarak kemiğin bileşimi değişmemiştir. Trabeküler yapı bozulur, trabeküler plaklar incelik ve yatay trabeküller kaybolur. Segment çizgilenmeleri (kollajen lifler) artar, kortikal gözeneklenme artar. Mikroskopik olarak harabiyet artar ve elastikiyet azalır.

Osteoporoz patofizyolojisi yalnızca düşük kemik kütle gelişimini değil, kırıklarla sonuçlanan iskelet kırılabilirliğinin diğer nedenlerini ve iskelet dışı faktörleride içerir. Genelde kemik kırılabilirliğine yol açan tek faktör kemik kütlesi gibi yorumlansada, bu doğru değildir. Yapılan hesaplamalar kemik kütesinin kırık riskinden en fazla % 50 oranında sorumlu olduğunu göstermiştir. Ayrıca klinik çalışmalar önceden vertebra kırığı olarak kendini gösteren artmış kemik kırılabilirliğinin kemik kütesine oranla yeni kırıkları daha kuvvetle öngördüğünü göstermiştir. Bu kırılabilirlik, kemik kütesinden bağımsız olarak kemik kalitesindeki yetersizliğe ikincildir. Kemik kalitesinde yetersizliğe yol açan en önemli neden ileri yaştır.

Yaşlılıkta; düşme sıklığının artışı, postürel reflekslerin yavaşlaması ve yana düşme gibi kalça kırık riskinin daha yüksek olduğu tipte düşme (düşme mekaniğinin değişmesi), kemik çıkıntılar üzerindeki yumuşak dokuların azalması, trabeküler bağlantıların bozulması gibi pek çok faktör rol oynar (8,11).

Kemiğin Yeniden Şekillenmesi (Remodeling):

Kemik yaşam boyu sürekli olarak yıkılır ve yeniden yapılır ki buna yeniden yapılanma veya şekillenme ‘remodeling’ denir. Kemiğin yapımı ve yıkımı ‘turnover’ devam eden bir olaydır. Kemik yapımı ve yıkımı basic multicell unit (BMCU)’te olmaktadır. Bu üniteye aktivasyon, yıkım, dönüş, yapım ve sessiz dönem diye 5 kısımda olaylar geçer. Kemiğin yeniden yapılanmasında düzenleyici sistemik hormonlar; PTH, kalsitonin, insülin, büyüme hormonu, $1,25 (OH)_2$ Vit-D₃, glukokortikoidler, seks steroidleri, tiroid hormonlarıdır.

Lokal faktörler ise, kemik hücrelerinde sentezlenen insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF-1, IGF-2), beta 2-mikroglobulin, transforme edici büyüme faktörü-b (TGFb), kemik morfojenetik proteinleri (BMP), fibroblast büyüme faktörleri (FGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), kan hücresi kökenli interlökin (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF), prostoglandinler ve bağlanma proteinleri gibi diğer faktörler etkilidir. Yeniden yapılanma siklusunun düzenli olarak gelişebilmesi için pek çok faktörün karşılıklı etkileşimi gerekir. Hücrelerin oluşumu, farklılaşması ve apoptozu sırasındaki herhangi bir aksama, dengesizliğe yol açarak kemik kaybına veya kemik kütlesinde düşmeye neden olabilmektedir (11,12,26).

Kemik kütlesi 23-25 yaşlarına kadar en üst düzeye çıkar. Pik kemik seviyesine ulaşana kadar kemik yapımı, kemik yıkımının önünde gelir. Bundan sonra fizyolojik kemik kaybı yılda % 0.1 oranındadır. ve 85-90 yaşlarına kadar devam eder. Yaşam boyunca fizyolojik kemik kaybı; kadınlarda % 45-50, erkeklerde % 20-30 kadardır.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Osteoporozun en sık rastlanan formu primer involüsyonel OP’dur. OP sıklığı; 50-60 yaşları arasında kadınlarda % 40-55, 60-70 yaşları arasında kadınlarda % 75, 75 yaşının üzerindeki kadınlarda % 85-90’dır. OP’dan korkulan kırık olmasıdır. Kırık sonrasında bir yıl içerisinde ölüm oranı % 12-30’dur. Amerika Birleşik Devletleri’nde menapoz yaşı ortalama 51’dir, hayatın % 34’ü postmenapozal devrede geçmektedir. Türkiyede menapoz yaşı 47-48’dir, hayatın % 24’ü postmenapozal devrede geçmektedir. WHO (2000) verilerine göre; dünyada 2030 yılında 50 yaş ve üzerinde

nüfus yaklaşık 1.2 milyar olarak beklenmektedir. Ortalama yaşam süresinin giderek artmasına bağlı OP'a bağlı kırıklar çok önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. OP'a bağlı kırıklar en çok omurgada, el bileğinde ve kalçada görülmektedir ancak BMD'nin çok azaldığı durumlarda tüm bölgeler risk altındadır. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşırken, % 15-20 oranında ölümlerle sonuçlanabilen kalça kırığı özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından çok önemlidir (13,14).

2.4. OSTEOPOROZDA RİSK FAKTÖRLERİ:

1-Endojen risk faktörleri

- Genetik faktörler
- İrk : Beyaz ve Asyalı ırkı
- Vücut yapısı : Minyon yapı
- Ailede osteoporozis hikayesinin olması
- Yaş : İleri yaş
- Cinsiyet : Kadın
- Gonad fonksiyonlarının kaybı

2- Ekzojen risk faktörleri

- Beslenme yetersizliği:
 - Yetersiz kalsiyum alınması
 - Fazla fosfor alınması
 - Fazla protein alınması
 - Fazla sodyum alınması
- Yaşam biçimi:
 - Sigara, alkol, fazla kahve kullanılması
 - İnmobilizasyon
 - İlaçlar

2.4.1-Endojen risk faktörleri:

Genetik Faktörler; sağlıklı insanlarda kemik kitlesine önemli oranda katkıda bulunurlar. Tip 1 kollajenin yapısal anomalileri ile bazı ciddi osteoporoz vakaları izah edilebilir. Tip 1 kollajenin yapım ve yıkımının düzenlenmesindeki varyasyonların genetik olarak kontrol edilmesi ile, sağlıklı kişilerde kemik kitlesi artırılabilir. Morrison BMD ile doğrudan ilişkili olan vitamin D reseptörleri (VDR) allellerini tanımladıktan sonra bu reseptör polimorfizmi ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada kollajen 1 alfa 1 alellerinin vertebra dışı kırık riski ile ilişkili

olduğu saptanmıştır. Kollojen tip 1 genleri (COLIA 1 ve COLIA 2) kemik kitlesinin genetik olarak tayininde önemli görülmektedir.

Sonuç olarak tip 1 kollojendeki yapısal anormallikler ve VDR'i kodlayan genlerdeki varyasyonlar ailevi OP'da genetik belirleyiciler olabilir. Bu yöndeki çalışmalar ile erken tanı ve tedavi imkanı olabilecektir.

İrk; Amerika Birleşik Devletleri'nde, OP ve kırık sıklığı, beyazlarda zencilere göre daha fazladır. Güney Afrika'da OP ve kırıklar beyazlarda daha fazladır. OP'a bağlı kırık sıklığı, batı ülkelerine kıyasla Asya'da daha düşüktür. OP için kişisel risk faktörleri Akdeniz Osteoporoz Çalışmasında (MEDOS) tanımlanmıştır. Asya'lılarda, özellikle kırsal kesim ve çiftçilerde ideal yaşam tarzı (yüksek fizik aktivite ve güneş ışığına maruz kalma, beslenme şekli) saptanmıştır. MEDOS sonuçlarına göre düşük kemik kitlesi, kısa doğurganlık süresi, düşük fizik aktivite, güneş ışınlarından yararlanamama ve diyetle kalsiyum eksikliği risk faktörleri arasında bulunmuştur. Çay ve düşük mental skorla negatif korelasyon saptanmıştır.

Vücut Yapısı; obezlerde osteoporotik kırıkların, özellikle kalça kırıklarının daha az sıklıkla görüldüğüne dair bilgiler vardır. Menopoz sonrası aynı yaştaki şişman olmayanlara göre şişman kadınların daha fazla bir kemik kitlesi vardır. Bu koruyucu etkide yağ dokuda estrogen sentezi ve mekanik faktörlerin ikisi birden ilişkilidir.

Aile Anamnezi; Ailede fraktür olması bir risk göstergesidir.

Yaş; Kemik yoğunluğunun en önemli belirleyicilerinden biridir ve her iki cinste de belli bir yaştan sonra ortaya çıkan yavaş kemik yıkımı görülür. Dördüncü onyılda itibaren osteoblast fonksiyonlarının azalması, 70 yaşından sonra her iki cinste kalsiyum emiliminin azalması, serum immunoreaktif PTH'un düzeylerinin yaşlanma ile artması, potansiyel antirezorptif hormon olan kalsitoninin yaşla beraber yapımının azalması sorumlu tutulmaktadır.

Cinsiyet; Kadınlarda iskelet gelişimi tamamlandıktan sonra erkeklerden % 15 daha düşük kemik dansite ve % 30 daha düşük kemik kitlesine sahip olduğu bilinmektedir.

Gonad Fonksiyonlarının Kaybı; Menopozda, estradiol ve progesteronun dolaşımdaki seviyeleri belirgin olarak düşer ve bu kemik rezorpsiyonunda artmaya, negatif kalsiyum dengesine, yüksek oranlarda ve hızlı kemik kaybına neden olur.

Estrojenin kemik rezorbsiyonunu suprese edici etkisi, osteoklast prekürsörleri üzerine indirekt etkisi ve/veya lenfosit gibi nonresorptif intermedier hücreler üzerine etkisinden dolayı olabilir

2.4.2.Ekzojen risk faktörleri:

Beslenme Yetersizliği; Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet, fazla fosfor alınması, fazla protein alınması, fazla sodyum alınması OP'a zemin hazırlar.

Yaşam Biçimi; Sigara, alkol, fazla kahve kullanılması, yetersiz güneş ışını OP'da etkilidir. İmmobilizasyon; alçı ve atelleme, uzay uçuşları, yaşa bağlı hareketsizlik gibi nedeler OP gelişiminde önemlidir.

İlaçlar; Heparin, glukokortikoidler, antikonvulzanlar, metotraksat, prostoglandin inhibitörleri, antitüberkülozlar, aleminyum içeren antiasidler gibi (3,13,17,27).

2.5. OSTEOPOROZDA TANI

Çoğu vakada OP sessiz bir hastalık olarak kalır. Hafif bir ağırlık kaldırma gibi günlük aktiviteler sırasında vertebra kırığı oluşana ya da düşme sonucu kalça kırığı gelişene kadar OP tanısı koyulmayabilir. Tanıda anamnez, fizik muayene ve klinik bulguların yanı sıra görüntüleme ve labratuvar yöntemlerinin de önemli yeri vardır. OP'da tanı yöntemlerinin amaçları; OP görüntüsü veren bir hastalığı dışlamak, OP nedenlerini ve yardımcı faktörleri açıklamak, hastalığın prognozunu tayin edebilmek için OP şiddetini belirlemek, en uygun tedavi şeklini seçebilmek, tedavi takibi için başlangıç değerlerini saptamaktır.

İlerlemiş OP'da kırılabilirlik artışı sonucu hafif bir travmayı takiben görülen akut vertebra kırıklarında, ani başlayan şiddetli sırt ağrısı vardır. Ağrı dermatomal bir yayılım gösterir, hareketle artar ve istirahatle azalır. Genellikle spinal hassasiyet ve kas spazmı ile birlikte. Nörolojik bulgular yoktur ve düz bacak kaldırma ağrısızdır. Akut ağrı istirahatle 3-4 haftada, kırık ise 3-4 ayda iyileşir. Postür bozukluğu, ligamanların uygunsuz gerilmesi ve kompresyon kırıklarında ağrı daha hafif ve kütündür. Yaşlanma ile birlikte ilerleyen OP'da, vertebra kırıklarının sayısı artarak, dorsal kifoz, servikal ve lomber lordozda artış, boy kısalması ve şekil bozukluğu görülebilir (21).

Hastane bakımı gerektirmesi, morbitide (% 50) ve mortalite (% 15-20) oranının yüksek olması nedeniyle en ağır sonuçlar osteoporotik kalça fraktürlerinde görülür. Kemik dönüşümünün ölçülmesinde biyokimyasal testleri kullanarak hastalarda ilk

kemik dansiteleri normal olsa bile hızlı kemik kaybını saptamak mümkündür. Biyokimyasal testler ayrıca tedavi etkisinin kısa sürede gözlemlenmesini sağlar. Oysa tedavi takibinde dansite ölçümü için genellikle bir yıl beklemek gereklidir.

Biyokimyasal belirteçlerin klinikte başka bir kullanım alanı ise kırılma riskinin gösterilmesidir. Bu parametrelerin anlamlı artışı yapısal bozulmaların önlenmesinde tedaviye yardımcı olur. Hızlı kemik dönüşümü olan hastalar kalsitonin gibi maddelere daha iyi yanıt verebilir ve biyokimyasal parametrelerdeki erken bir değişme örneğin; alendronata karşı kemik kütleindeki olası değişmeyi gösterebilir (18-20) .

2.5.1.Kemik Dönüşümünün ‘Bone Turnover’ Biyokimyasal Parametreleri:

‘Kemik oluşum ve yıkım belirteçleri’ olarak adlandırılır. Kemik oluşum belirteçleri kemik protein matrisinin osteoblast sentezi sırasında salınırlar. Bunlar serum alkale fosfatı osteokalsin ve tip I kollajen ekstansiyon peptidleri (Tip I kollajen C-terminal propeptid-PICP) dir.

Kemik yıkım belirteçleri osteoklast aktivasyonunun son ürünü olarak kan dolasına salınırlar. Bunlar aklık idrar kalsiyumu, idrar hidroksiprolini, hidroksilizin glikozidleri, pridinium çapraz bağları (pyridinolin (pyr), deoksipridinolin (DPD), Tıp 1 kollajen C-terminal çapraz bağlı telopeptidi (CTx), Tıp 1 kollajen N-terminal çapraz bağlı telopeptidi (NTx) ve serum tartarata dirençli asit fosfatazdır(Tracp).

Kemik yıkımının biyokimyasal ölçümleri osteoporoz ve metabolik kemik hastalığı olan kişilerin değerlendirilmesinde yararlıdır. Bunlar OP hastalarının takibinde kemik dansitometri ölçümlerinin yerini alamazlar. Fakat kemik yıkım belirteçleri, kemik yıkımı üzerinde tedavi etkilerini mineral dansitesinde herhangi bir değişiklik olmadan önce saptarlar. Klinik uygulamada bir veya daha fazla testin kullanımı konusu henüz aydınlatılmamıştır.

Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri OP’un derecesine ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (19).

2.5.2.Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri:

Konvansiyonel radyografi, radyogrametri, fotodansitometri, kompüterize dijital absorbsiyometri (CDA), tek foton absorbsiyometri (SPA), çift foton absorbsiyometri (DPA), tek enerji X-ışın absorbsiyometri (SXA), çift enerji X-ışın absorbsiyometri (DEXA), kantitatif ultrasound, manyetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisidir

Çift Enerji X-ışını Absorsiyometri (DEXA)

İlk defa 1987 yılında kullanılmıştır. Günümüzde çok popüler olan ve altın standart olarak kabul edilen DEXA sistemi DPA'ya benzer, ancak radyasyon kaynağı, çift enerjili gamma ışın kaynağı olarak kullanılan gadolinium yerine çift enerjili X-ışını veren röntgen tüpü kullanılır. Tüm DEXA sistemlerinde X-ışın kaynağı, X-ışını ve detektör sistemi bulunur. BMD'yi g/cm^2 olarak ölçer. DEXA ile posteroanterior ve lateral lomber omurga, kalça, ön kol ve tüm vücut ölçümleri yapılabilir. İleri yaşlarda vertebralarda oluşabilecek osteofitik çıkıntılar, faset eklemlerdeki dejeneratif değişiklikler, end-plate'lerde skleroz, schmorl nodülleri ve aorta kalsifikasyonları BMD değerlerini arttırarak OP'lu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Genelde posteroanterior lomber omurga ile kalça (femur boynu, trokanterik bölge, intertrokanterik bölge, Ward's üçgeni) ölçümü tanı açısından yeterli sonuç verir. Lomber vertebradan ölçülen BMD tedavi takibi açısından, proksimal femurdan ölçülen BMD ise fraktür riskini belirlemede en faydalı göstergedir.

Avantajları: Klinik uygulamada BMD değerlendirilmesinde en yararlı yöntemdir. Alınan radyasyon dozu 2 - 4 m-Rem gibi çok düşük değerlerdedir. Doğruluğu yüksektir ve kısa sürede ölçüm yapar. Ön kol ve kalkaneus gibi periferik bölgelerin ölçümü için daha küçük DEXA cihazları geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen modellerinde T4-L4 arasındaki 13 vertebranın morfolometrik X-ışını absorsiyometrisi (MXA) yapılabilir. Düşük doz X-ışını ile klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda vertebral deformiteler belirlenir.

Dezavantajları: Kortikal ve trabeküler kemiği ayıramaz. 65 yaş ve üzeri kişilerde dejeneratif osteoartritik lezyonların yüksek prevalansı nedeniyle lomber omurga ölçümü zordur. Tekniğin doğruluğu obez kişilerde azalır. Cihaz fazla yer kaplar ve pahalıdır. Referans değerler ülkelere göre değişkenlik gösterebilir. Farklı markalar altında üretilen DEXA cihazlarında yeterli standardizasyon yoktur.

BMD Ölçümlerinin Yorumlanması:

DEXA yöntemi ile yapılan ölçümlerde BMD değerlendirilmesi WHO kriterleri esas alınarak, hem kadın hem de erkeklerde T skorlarına göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve ileri yaşlarda (65 yaş†) değerlendirmede Z skoru önem kazanır. Yaşlılarda Z skorda -1 SD azalma geriye kalan yaşamdaki kırık riskini iki kat artırır.

-2.5 SD azalma ise kırık riskini dört kat artırır. Z skorunun -2 SD altında olduğu durumlarda sekonder OP araştırılmalıdır.

T skor: kemik kütleinin genç yetişkin referans populasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslamasının standart deviasyon olarak tanımlanmasıdır.

Z skor: ölçülen kişinin kemik kütleinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart deviasyon olarak tanımlanmasıdır.

Osteoporoz tanısı konan ve medikal tedavi alan hastalarda BMD ölçümü tekrarlama süresi; OP'un derecesine, verilen tedaviye ve kemik döngü hızının şiddetine göre değişmekle birlikte rutin uygulamada menapozda yüksek riskli hastalar için iki yılda bir, düşük riskli hastalar için beş yılda bir omurga ve kalça ölçümü yapılmalıdır (18-22).

2.6. SINIFLAMA:

Osteoporoz için yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak bir çok sınıflama geliştirilmiştir. Yaşa göre OP; Juvenil OP, erişkinde görülen OP ve yaşlıda görülen (senil) OP olarak üçe ayrılır. Abright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır:

1- 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal OP.

2- 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen senil OP.

3- Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedeninin ortaya koyulamadığı idiopatik OP.

Daha sonraki yıllarda Riggs ve Melton tarafından postmenopozal OP için Tip 1 OP, senil OP için ise Tip 2 OP terimleri ortaya atılmıştır. Buna göre Tip 1 OP; 75 yaş altında oluşur; el bileği ve vertebra kırıkları ön plandadır. Tip 2 OP ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırığı ile karakterizedir.

Lokalizasyona göre OP; Genel OP ve lokalize OP olarak ikiye ayrılır. Genel OP etkilenen kemik dokusuna göre; Trabeküler kemiği tutan OP ve kortikal kemiği tutan OP olarak ikiye ayrılır. Kortikal kemik kaybı genellikle uzun kemiklerde kırıklara yol açmakta buna karşılık trabeküler kemik kaybı ise vertebralarda kama vertebra, balık

vertebra veya tüm yüksekliğin azaldığı ezik vertebra gibi kırıklara neden olmaktadır. Histolojik görünümüne göre iliak kristadan alınan biyopsiye dayanarak; hızlı yapım-yıkım döngülü ve yavaş yapım-yıkım döngülü OP olarak ikiye ayrılır. Hızlı döngülü OP osteoid ve yıkım yüzeylerinin çokluğu ile karakterizedir; yavaş döngülü OP'da ise küçük osreofitler görülür (3,16,18).

2.6.1. Etyolojiye Göre Osteoporoz Tipleri: (1,2,3,16,18,23,24)

1-Primer Osteoporoz

- *Jüvenil OP
- *İdiyopatik OP
- *İnvölüsyonel OP
- *Tip 1(postmenapozal OP)
- * Tip 2 (senil OP)

2-Sekonder Osteoporoz

Endokrin Nedenler:

- *Hipogonodotropik hipogonodizm
- *Over agenezisi
- *Cushing hastalığı
- *Hiperparatroidi
- *Gebelik ve laktasyon
- *Adrenal yetmezlik
- *Diabetes Mellitus
- *Hipergonodotropik hipogonodizm
- *Amenoreik atletler
- *Hipertroidi,
- * Akromegali
- *Hiperprolaktinemi
- *Konjenital 17-hidroksilaz eksikliği

Gastrointestinal Nedenler:

- *Subtotal gastrektomi
- *Kronik obstrüktif sarılık
- *Şiddetli malnütrisyon
- *Yükset fosfat alımı(Süt –alkali sendromu)
- *Malabsorbsiyon sendromu
- *Primer bilier siroz
- * Metabolik asidoz
- * Vitamin D yetersizliği

*Aneroksia nervoza

*Permisiyöz anemi

*Kronik karaciğer hastalıkları

Hematolojik Bozukluklar ve Malignite:

*Multiple myelom

*Lenfoma ve lösemiler

*Sistemik Mastoitozis

*Hemofili

*Talasemi

*Orak hücreli anemi

*Paratyroid hormone related peptide(PTHrP) üretimiyle ilişkili malignite

Bağdokusu Hastalıkları :

*Ehlers-Danlos sendromu

*Homosistinüri

*Marfan sendromu

*Osteogenesis imperfekta

*Romatoid artrit

Diyetle ilgili nedenler:

*Yetersiz veya aşırı protein alımı

*Parantenal beslenme

*Yetersiz kalsiyum veya fazla sodyum, fosfor alımı

*C Hipovitaminozu

İlaçlar:

*Heparin

*Glikokortikoidler

*Antikonvulzanlar

*Metotraksat

*Troid hormonlar

*Antitüberkülozlar

*Alüminyum içeren antiasidler

*Lityum

*Kemoterapi ajanları

*GnRh analogları

Hipoksemi:

*Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları

* Konjenital kalp hastalıkları

Yaşam biçimi:

*Sigara, alkol, fazla kahve kullanılması

*İmmobilizasyon, uzay uçuşları

1-Primer Osteoporoz:

Juvenil OP, genellikle 8-14 yaşları arasındaki puberte öncesi çocuklarda oluşur, çok seyrekdir. Kemik rezorpsiyonu artmıştır. Etyolojisi bilinmemektedir.

İdiopatik OP'a da sık rastlanmaz. Genç erişkinlerde görülür. Etyolojisi heterojendir. Ciddi ve ilerleyici bir seyir gösterir.

İleri yaşlarda sekonder bir neden olmaksızın ortaya çıkan OP'a, hastalığın birincil biçimi, involüsyonel OP denir. Primer OP'un en sık görülen şekli involüsyonel OP'dur. İki tiptir: Tip 1 OP, kadınlarda menopoza sonrası ortaya çıkar ve postmenopozal OP olarak da adlandırılır. Tip 2 OP ise, senil OP olarak da bilinir ve 70 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde görülür. Tip 1 OP'lu hastalardaki başlıca belirti sırt ağrısıdır ve esas olarak trabeküler kemik kaybı ön plandadır. Vertebral kırıklar görülebilir. Tip 2 OP'da ise başlıca bulgu deformite ile birlikte sırt ağrısıdır. Femur boynu kırığı daha sıktır. Tip 2 OP'da sekonder hiperparatroidi sonucu kortikal kemik kaybı görülür, kalça kırıklarından sorumludur (1-3).

2-Sekonder Osteoporoz:

Osteoporoz, kemik kaybının lineer bir düşüş görüldüğü postmenopozal dönemde, senilitede ve juvenil dönemde idiyopatik olarak görülebildiği gibi; sekonder olarak da; endojen ve ekzojen cushing sendromu, hipertroidizm, hipogonadizm, diabetes mellitus gibi endokrinolojik hastalıklarda, subtotal gastrektomi, malabsorpsiyon sendromları, uzun süreli parantenal beslenme, kronik karaciğer hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi gastrointestinal sistem hastalıklarında, neoplastik hastalıklarda, genetik kollojen doku hastalıklarında, romatoid artrit, etanol, lityum, heparin, tiroid hormonu, antikonvulsanlar, glukokortikoidler ve kemoteropatikler gibi ajanların kullanımında, immobilizasyonda, trasplantasyonda da görülebilir (23).

2.7.KARACİĞER HASTALIKLARI VE KEMİK

Karaciğer hastalıkları çeşitli yollardan kemiği etkiler. İlk olarak, kemik remodeling ve mineralizasyonunun genel dengesizlikleri metabolik kemik hastalığına sebep olabilir. İkinci olarak, lokalize kemik lezyonları görülebilir. Bunların çoğu neoplastik olmakla birlikte enfeksiyona bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Üçüncü olarak, kronik karaciğer hastalığında bazen periostal yeni kemik oluşumu görülebilir.

Karaciğer hastalıkları ile ilişkili olarak metabolik kemik hastalığı; OP ve osteomalazi şeklinde karşımıza çıkar. OP kemik turnoverının artması ve/veya remodeling dengesizliği sonucu görülmektedir. Bazı araştırmalar artan kemik resorpsiyonunun OP bulunmasa bile kronik karaciğer hastalığında bulunduğunu göstermişlerdir. Ancak pek çok başka araştırmada azalan kemik formasyonu gözlenmiştir (68,69). Osteomalazi de ayrıca düşük BMD'na sebep olabilir. Klasik biyokimyasal değişimler hipokalsemi, hipofosfatem, yüksek PTH ve yüksek kemik alkalin fosfatı olmasına rağmen genelde serum kalsiyum ve fosfor düzeyi normaldir (51).

Osteoporoz; primer benign hepatoma, glikojen depo hastalığı, ideopatik hemokromatozis, kriptojenik siroz, alkolik karaciğer hastalığı, sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit, otoimmün hepatit ve primer bilier siroz (PBS) olmak üzere birçok karaciğer hastalıklarında görülebilir. Trabeküler ve kortikal OP sıklıkla birlikte (31,67,70).

Kronik karaciğer hastalarında spinal OP'un klinik tanımlanması yirminci yüzyılın başlarına kadar uzanır. İlk kez 1956'da Atkinson ve Sherlock (72) tarafından uzun süreli kolestatik sarılık vakalarında, kemik biyopsilerinde, osteomalazi, OP ve bazı hastalarda da ikisi birden geliştiği, eğer hastalarda OP varsa osteomalazinin minimal olduğu gösterilmiştir. Çoğunluğu kronik kolestatik karaciğer hastalarının oluşturduğu çalışmalarda, OP % 9-60 arasında değişen geniş bir sıklıkta verilmiştir (54,48).

Kronik karaciğer hastalığında kortikal OP'un ilk kantitatif demonstrasyonu metakarpal morfometriyi kullanarak, Paterson ve Losowsky tarafından yapılmıştır (71). Sonraki çalışmalarda, bu teknik veya tek foton absorpsiyometri yöntemi ile kronik kolestatik hastalara, kronik aktif hepatit ve alkolik karaciğer hastaları incelenmiştir (38,54,55,57).

Vitamin D eksikliği, kronik karaciğer hastalığına bağlı osteomalazinin gelişmesinden sorumlu en önemli unsurdur. Kronik karaciğer hastalığında karaciğerde D vitamininin 25 hidroksilasyonunun yetersizliğine dair önemli bir veri elde edilememiştir. Alkolik karaciğer hastalığında 25 hidroksilasyonun yetersiz olduğunu destekleyen ve karşı çıkan bildiriler mevcuttur. Alkolik karaciğer hastalığında D vitamini malabsorbsiyonu bildiren çalışmalarda mevcuttur. Pek çok araştırmada kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda düşük 25 (OH) Vit-D serum seviyesi olduğu ve hastalık siroza ilerledikçe seviyenin gitgide düştüğü gösterilmiştir. Her ne kadar kronik karaciğer hastalarında 25 (OH) Vit-D'nin yetersiz emilimi olduğu kanıtlanmış olsada bu durum bu hastalarda gözlenen düşük vitamin D serum seviyesini tamamen açıklamamaktadır. Muhtemelen vakaların çoğunda görülen vitamin D eksikliği nedeni, ultraviyole (UV) ışınlarına daha az maruz kalınması ve vitamin D açısından yetersiz olan diyetlerin uygulanması ile açıklanabilmektedir. Ayrıca ikter varlığında da vitamin D deri sentezinde yetersizlik görülür. Vitamin D ve 25 (OH) Vit-D'i bağlayan spesifik proteinlerin serum konsantrasyonları kronik karaciğer hastalığında azalmakla beraber bunun fonksiyonel önemi yoktur. Çünkü bu bağlayıcı proteinlerin saturasyonu düşüktür. Son yıllarda, vitamin D reseptörünün genetik polimorfizmi ortaya konmuştur. bb alelleri karaciğer transplantasyonu ardından kemik kütlelerini korumakla ilişkilendirilmekte ve bir bakıma Kuzey Ameika'daki primer bilier sirozlu hastalarda görülen kemik kütle azalmasının sebebi gösterilmektedir (28,51,67).

1982 yılında Dibble ve ark. (88) yaptığı histomorfometrik çalışmada kronik karaciğer hastalıklarında osteomalazi gelişimi konusunda yeterli açıklamayı sağlamıştır. Kolestatik sarılıklarda bir yılda fazla süren kolestaz osteomalaziye neden olmaktadır. Bu olayda D vitamini malabsorbsiyonu ve yetersiz güneş ışığı alımı rol oynamaktadır. Hepatosellüler hastalıklarda ise ancak tabloya kolestaz eşlik ediyorsa osteomalazi görülmektedir. Bu çalışmada diğer bir nokta ise bazı hastalarda osteomalazi olmaksızın yüksek hidroksiprolin düzeyleri yani artmış kemik resorbsiyonu görülmesidir.

İngiltere'deki kronik karaciğer hastalarında osteomalazinin seyrek olduğu ve insidansın giderek düştüğü görülmektedir ve bu muhtemelen karaciğer hastalığının tanısının erken konmasındandır. Mitchison ise 33 primer bilier sirozlu hastanın sadece bir tanesinde osteomalazi saptamıştır (56). Stellan'un yaptığı bir çalışmada 36 kronik aktif hepatitli hastada osteomalazi bulgularına rastlanmamıştır (44).

Karaciğer hastalığında OP'un patogenezi multifaktöryeldir. Kronik aktif hepatitte steroid tedavisi uygulaması spinal OP gelişiminde en önemli faktör olarak görülmektedir. Kalsiyum malabsorpsiyonu sonucu gelişen sekonder hiperparatroidizm ve/veya vitamin D eksikliği kortikal kemik kaybına neden olur. Kronik karaciğer hastası olan erkeklerdeki düşük serum testesteron düzeyleri kemik kaybına katkıda bulunabilir. Peri ve postmenopozal kadınlarda estrogen eksikliğinin kemik kayıp hızını artırdığı bilinmesine rağmen, karaciğer hastalarında bu etkinin arttığına dair bir bulgu yoktur. Alkolik karaciğer hastalığında malnütrisyon ve ağır tütün içimi gibi faktörler kemik kaybının artmasına neden olur. Alkolün karaciğer hastalığının kemik remodeligi üzerine herhangi bir spesifik etkisinin olup olmadığı saptanmamıştır. Karaciğerde sentezlenen insülin benzeri büyüme faktörlerinin 'insulin like growth factor' kemik kütesinin korunmasındaki etkileri ortaya konulduktan sonra, sirotik hastalarda yapılan bir çalışmada bu faktörlerin sentezinde belirgin bir bozulma olduğu anlaşılmıştır (21,53,58,69).

Kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili kemik kaybının hücresele patofizyolojisi hakkında mevcut bilgiler çelişkilidir. Çoğu bilgiler kemik kaybına azalmış kemik yapımının sebep olduğunu göstermektedir. Kişisel 'remodeling' ünitesindeki oluşmuş kemiğin miktarının ölçümü demek olan 'ortalama duvar kalınlığı'nın azaldığı PBS'da, kronik aktif hepatitte ve alkolik karaciğer hastalığında gösterilmiştir. Hem doku hem de hücresele düzeyde azalmış kemik yapım oranları bildirilmiştir. Azalmış osteoblast fonksiyonunu destekleyen ilave bulgu, osteoid doku genişliğinin ve determinantlarının ölçülmesiyle sağlanır. Ana osteoid doku genişliği üç faktöre bağlıdır. Bunlar; matriks sentez oranı, matürasyon oranı, ve mineral içerik oranıdır (48,54,57,60).

Karaciğer nakli sonrası osteodistrofi gelişmesi üzerine ilk bildirimler 1983 yılında yapılmasına rağmen, karaciğer naklinin kemik metabolizması üzerine olan etkilerine dair bilgiler kısıtlıdır. Ortotropik karaciğer nakli yapılan 21 kadından 13'ünde (% 62) postoperatif dönemde bir veya daha çok kırık görülmüştür. Bunların çoğu ilk yıl içinde görülmüştür (52). 1999'da Hussaini ve ark.'nın (66) 56 ortotropik karaciğer nakilli hastada 2 yıl takipten sonraki DEXA yöntemi ile bakılan BMD ölçümlerinde total vücut BMD'sinde düşme olmazken, L2-4 ve femur boynu ölçümlerinde BMD'de azalma tespit edilmiştir (52,66).

Sirozda osteoporoz ve kırılmalar; kadın birey olma, kolestaz ve aşırı alkol tüketimi gibi risk faktörlerinde olan OP'dan sık görülmektedir. Gallego-Rojo ve ark. (69) 1998'de viral etyolojili sirozlu erkek hastaların araştırıldığı bir çalışmada 32 hastanın yarısında lumbal vertebra ve femur boynunda -2.5 den daha düşük T değeri tespit etmiş ve osteoporoz olarak değerlendirilmiştir.

Hepatit B veya C'ye bağlı siroz olan 74 erkek hasta üzerinde yapılan bir başka araştırmada Chen ve ark.(41) 1996'da lumbal vertebrada Z değeri -2 den daha düşüklere OP olarak tanımlanmış ve % 20 OP, % 6.7 kırık tespit etmiştir. Ortalama BMD değeri sağlıklı kontrol gruplarına göre oldukça düşük çıkmıştır. OP sıklığı sirozlu hastalarda karaciğer hastalığının şiddetiyle orantılıdır.

Monegal ve ark. (73) ise 1997'de karışık etyolojili karaciğer transplantasyonu için alınan 58 sirotik hasta üzerinde yapılan bir araştırmada % 43 oranında OP tespit etmişlerdir. Bunlardan alkolikler ve ağır karaciğer hastalığı olanlar (Child Pugh Evre-C) en düşük BMD'ye sahiptiler.

Kolestatik Karaciğer Hastalığı: Kolestatik karaciğer hastalığı olanlarda OP'un yüksek bir yaygınlığı bulunmaktadır.

Pek çok araştırmada primer bilier sirozlu hastalarda BMD değerlendirilmesi yapılmıştır. PBS'un hepatik fibrozisin olmadığı kolestazın erken safhalarında osteoporozun gelişip gelişmediği net değildir. PBS hastalarının tümünde OP görülmez ve kemik kaybı oranı hastalar arasında değişim gösterir. PBS hastası olan ve düşük BMD (Z değeri<-2) bulunan 25 hastada spinal BMD altı aylık süreçte % 3.5 düşüş göstermiştir (74). Buna karşılık 210 PBS'lu kadın bireyin katıldığı bir başka araştırmada BMD'ye göre ortalama kemik kaybı yılda % 2 bulunmuştur (75). Osteoporotik olmayan 36 PBS hastasında yapılan bir çalışmada (Lumbal vertebra BMD>0.800 g/cm²) 3 yıllık takip sürecinde 11 hasta osteoporotik olmuş ve diğer 25 kişiden daha hızlı yıllık kemik kaybı süreci göstermişlerdir (76). Aksine PBS'lu 225 hastada retrospektif bir araştırmada BMD ölçümlerinde 10 yıllık takipte sadece bir hastada OP görülmüştür (56). OP'un tersine osteomalazi PBS hastalarında nadiren görülmektedir. Eastell ve ark. 1991'de 210 PBS hastada BMD ile % 13'ünde OP tespit etmiştir (75). Lindor ve ark. 1995'de 88 PBS'lu hastada BMD ile % 35 OP tespit etmiştir (77).

PBS'da OP ile ilişkilendirilen diğer faktörler hastalık süresi ve kolestaz düzeyi olmaktadır. Kolestaz düzeyi karaciğer hastalığının bulunduğu aşamayı gösterir. Guanabens ve ark.'nın (78) yaptığı 1990'daki 20 hastadan oluşan küçük bir PBS grubunda yapılan araştırmada yedi kişi (% 35) osteoporotiktir ve OP; uzun hastalık süresi, intestinal kalsiyum yetersiz emilimi ve postmenopozal durum ile ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar araştırmalar kolestazın kendisini OP için bir risk faktörü olarak önermiş olsalar da bu durum sirozun ve ağır kolestazın birlikte var olmalarının bir yansıması olabilir. Çünkü kolestazı iyileştiren ursodeoksikolik asidin BMD üzerinde herhangi bir etkisi olmamaktadır. PBS hastalarından oluşan 88 kadın birey üzerine yapılmış bir araştırmada 50 kişi ursodeoksikolikasid ile tedavi edilmiş ve 38 bireylik kontrol grubu ile karşılaştırılmasında her iki grupta da üç yıllık takip süresi boyunca herhangi bir BMD değişimi olmamıştır (77).

1985 yılında Stellan ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada, PBS hastalarında % 42 oranında osteoporoz (% 28 kortikal, % 36 trabeküler) gözlemlenmiştir ve bu OP kronik kortikosteroid tedavisine bağlanmıştır. Yine benzer bir çalışmada Mitchison ve ark. (56) çalışmasında, steroid tedavisinin hepatik fonksiyonlarda ve kalsiyum emiliminde belirgin düzelme sağladığı, ancak OP gelişimini belirgin ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Stellan ve ark.'nın (60) kronik aktif otoimmün hepatit vakalarında gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada da OP gelişiminin steroid kullanımına bağlı olduğu gösterilmiştir.

Primer sklerozan kolanjit olan bireyler osteoporoz için pek çok risk faktörü taşımaktadır. Hastalar sirotik olmalarının yanı sıra eş zamanlı bulunan inflamatuvar barsak hastalığı sebebiyle aynı zamanda yıllardır kortikosteroid kullanmakta olabilirler.

Primer sklerozan kolanjit hastası 81 kişi ile Angulo ve ark.'nın (79) 1982'de yaptığı bir araştırmada bireyler beş yıl boyunca takibe alınmıştır. Hasta lumbal BMD'leri yaş ve cins uyumlu kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır. OP gelişiminde hem kemik formasyonunda azalmanın hem de kemik rezorbsiyonunda bir artışın rol oynadığı bildirilmiştir. Kırıklı hastalar ise daha yaşlı, daha uzun süreli inflamatuvar barsak hastalığı olanlar ve ağır karaciğer hastalığı olanlardır. OP ağırlaşan karaciğer hastalığı ile birlikte artmaktadır ve karaciğer transplantasyonu zamanında % 40'a ulaşmaktadır ki buda posttransplant kırık riskini artırmaktadır (79).

Kolestatik ve sirotik olmayan karaciğer hastalığında OP sıklığı bilinmemektedir. Bu tür hastalarında dahil edildiği çalışmalarda sirozun OP ve kırılma için ana risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Diamond ve ark. (42) 1990'da yaptıkları bir çalışmada karışık etyolojili kronik karaciğer hastalığı olan 115 kişilik grupta % 29 oranında OP ($Z < -2$) tespit edilmiştir. Hem kırık hem de OP sirotik hastalarda sirotik olmayan ve hipogonadal hastalara oranla daha sıktır. Başka bir çalışmada Bonkovsky ve ark.'nın (32) 1990'da 133 karışık etyolojili kronik karaciğer hastalarında, (% 24 alkolik, % 36 sirotik) OP yayılımı ($Z < -2$) % 16 ile % 50 arasında değişmektedir. En yüksek oranlar sirotiklerde ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda görülmüştür. 19 sirotik olmayan kronik aktif hepatitli bir grupta % 21 OP tespit edilmiş fakat bu grubun % 50'sinde kortikosteroid kullanımı söz konusudur.

Hemokromatozis hastalarında, Conte ve ark.'nın (33) çalışmasında, trabeküler OP ile birlikte şiddetli bir kortikal OP geliştiği gösterilmiştir. Bu hastalarda idrarda hidroksipirolin itrahında belirgin bir artış gözlenmiştir. OP şiddeti ve karaciğerde biriken demir miktarı arasında belirgin bir ilişki vardır. Bu bulgular daha önceki Güney Afrika tipi siderozis hastalarındaki bulgular ile birleştirildiğinde, demirin kemik metabolizması üzerinde toksik etkisinin hemokromatoz hastalarında OP gelişiminde temel etken olduğu anlaşılmaktadır. Bir başka iki küçük araştırmada hemokromatozis düşük BMD ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada hipogonadal hastalarda gonad fonksiyonu normal olan hemokromatozli hastalardan düşük BMD tespit edilmiştir. İlave bir çalışmada yüksek demir seviyesili 32 hastada (% 90 erkek ve % 55 sirotik) OP (Lumbal Spine (LS) $T < -2.5$) % 28 oranında görülmüştür (42,43,80).

Alkol OP için bağımsız bir risk faktörüdür. Alkolizm kalça kırılma riskini 2.8 kat artırır. Erkek bireylerde aşırı alkol, sirozdan ya da düşük testesteron seviyesinden bağımsız olarak başlı başına osteoporoz kırıkları için risk oluşturmaktadır. 24 yıl boyunca 27 ünite/günden fazla alkol tüketmiş 76 erkek hastanın katıldığı bir çalışmada ki bunların sadece % 22'sinde anormal hepatik histoloji mevcuttu, lumbal spine BMD kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. % 30'unda vertebral kompresyon kırıkları görülürken sadece % 4'ü asemptomatiktir (81). Kadınlarda aşırı alkol tüketimi hipogonadizm ve siroz bulunmadığı hallerde osteoporoz ile ilişkili olmamaktadır (82). Nonsirotik kronik alkolik hastalarda gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada, kemik

metabolizmasında belirgin değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Her iki çalışmada da belirgin bir hiperparatroidizm saptanmıştır. Feitelberg ve ark.'nın (83) 1987 de 17 alkolik karaciğer hastasında yaptığı çalışmada, BMD ile % 23 OP tespit etmiştir. Feitelberg çalışmasında ayrıca bu vaka grubunda kan 1-25 (OH)₂ Vit-D₃ ve osteokalsin düzeylerinin de belirgin olarak arttığı bulunmuştur. Bu çalışmalar sonucunda alkolün kemik üzerine direkt toksik etkisi olabileceği iddia edilmiştir. Alkolik hastalarda yetersiz beslenme ve güneş ışığı alımının kalsiyum ve D vitamini metabolizması üzerine etkileri nedeniyle sekonder bir hiperparatroidi gelişebileceği, alkolün renal etkileri ile idrarda kalsiyum, magnezyum ve çinko kaybının OP gelişiminden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Kronik alkolizmde, karaciğer sirozu gelişimi OP açısından temel risk faktörüdür. Alkolik karaciğer sirozu gelişmiş hastalarda, elektron mikroskobu ile yapılan bir çalışmada ise bu hastalarda kemik formasyonun belirgin ölçüde azaldığı, kemik resorbsiyonunda ise nisbi bir artış olduğu gösterilmiştir (49,57).

Karaciğer sirozunda, birçok kalsitropik hormonun metabolizması değişmektedir. Bu hastalarda kalsitonin kan düzeyi artmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin sentezi bozulmaktadır. Pek çok çalışmada karaciğer hastalarında belirgin bir hiperparatroidizm gösterilmiştir. Muhtemelen PTH'un veya aktif metabolitlerinin karaciğerde degranülasyonunda bir bozukluk söz konusudur. Ancak belirgin OP gelişmiş hastalarda hiperparatroidizm görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda karaciğer hastalarında yetersiz beslenme ve yetersiz güneş ışığı alımına bağlı bir D vitamini eksikliği olabileceği ancak hepatik veya renal D vitamini metabolizmasında belirgin bir bozulma olmadığı ortaya konulmuştur. Karaciğerde protein sentezinin bozulmasının OP sürecinde belirgin bir etkisi gösterilememiştir. Kan osteokalsin düzeyleri sirotik hastalarda belirgin olarak düşük olmasına karşın, bu bulgu osteoblast fonksiyonunun kolestaz sonucu vücutta biriken toksik maddelerle inhibisyonu ile ilgili olabilir (35,47,62,76).

Hepatik Osteodistrofide Tedavi: Genel olarak karaciğer sirozundaki OP tedavisi ile başka sebepler ile ortaya çıkan OP tedavileri birbirinden farklılaşmaktadır. Kortikosteroid alan yada diğer risk faktörleri bulunan sirozlularda orta decceli bir osteopeni için; kalsiyum (1-1.5g/gün) ve vitamin D (400-800 UI/gün) koruyucu olarak tavsiye edilmektedir. Düşük BMD ve düşük 25 (OH) Vit-D serum seviyelerinin

bulunduğu alkolik siroz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada oral yolla yapılan 50000 IU vitamin D₂ ya da 20-50μg 25-OH vitamin D desteği ile tedavi edilen grupta BMD değerlerini artırmıştır. Estrojen replasman tedavisi postmenopozal dönemdeki kadınlarda kırık riskini azalttığı kanıtlanmıştır. Uzun süreli estrojen tedavisi tromboembolik olaylar ve meme kanseri riski ile kısıtlanmıştır.

Estrojen reseptör modlatr olan Raloxifen 60 mg/gün vertebra kırık riskini azaltır, fakat diğer kırık risklerini azaltmaz ve meme kanserini önler. Karaciğer sirozunda estrojen kullanımı kolastazdaki sekonder etkilerinden dolayı kısıtlıdır. Estrojen kullanımında karaciğerdeki metabolizmasını atlamak için transdermal yol tercih edilir. OP hastası olan 50 yaş üzerindeki erkeklere testesteron verilebilir. Öte yandan hepatokarsinoma riskini artırdığı için testesteron kullanımı kısıtlıdır.

Kalsitonin, 500 mg/gün, intranasal sprey, i.m ya da i.v olarak kullanılabilir; kemik resorpsiyonunu inhibe eder, osteoporotik kemik ağrısını azaltabilir ve kırıkları engelleyebilir. Öte yandan bu tedavinin yüksek maliyeti klinik uygulamalarda yerini bifosfonatlara bırakmıştır. Bifosfonatlar, kemik resorpsiyonunu engellerler, inorganik pirofosfatın sentetik analogudurlar. Etidronat (400 mg/gün), alendronat (10 mg/gün) ve risedronat (5 mg/gün) oral yoldan uygulanırken, ibandronat, minodronat, pamidronat ve zolendronik asid her 3-12 ayda bir i.v. verilir. Yan etkileri ishal, kabızlık, mide bulantısı gibi kısıtlıdır. Özefagusta ve midede ülsere sebep olabilmekte ve siroz hastalarında teorik olarak üst gastrointestinal sistem kanaması yapabilmektedir. Etidronat ve alendronat PBS'lu hastalarda osteoporoz tedavisinde etkili oldukları kanıtlanmıştır. Karaciğer sirozunda bifosfanat kullanımına dair çok az çalışma bulunmakla birlikte sonuçları da çelişkilidir. PTH (18 ay süresince 20 mg/gün) kemik resorpsiyonunu azaltmakta, kemik kütlesini artırmakta ve kırık riskini düşürmektedir. Sodyum florid, vitamin K, IGF-1, statinler, TNF-alfa inhibitörleri (infliximab) ve osteoprotogerin ajanlarının etkileri şu aşamada araştırılmaktadır (47,84,85).

Literatürde karaciğer sirozunda osteoporoz gelişimi ile ilgili yeterli epidemiyolojik ve fizyopatolojik çalışma yoktur. Alkol veya kolestaz gibi diğer etkenlerin söz konusu olmadığı bir grupta yapılacak çalışmalar, hepatosellüler hasarın kemik metabolizması ile ilgisini ve OP gelişim sürecini incelemeye yararlı olacaktır.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma grubu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji servisinde 2005-2006 yılları arasında yatırılarak izlenen 40 karaciğer sirozlu hastadan oluşturuldu. Hastaların 14'ü kadın, 26'sı erkekti. Kontrol grubu 8'i kadın, 14'ü erkek, toplam 22 sağlıklı erişkinden oluşturuldu.

Hastaların yaşları 21-82 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 49 ± 18 yıl olarak bulundu. Kontrol grubunun yaşları ise 22-86 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 47 ± 18 yıldır.

Siroz etyolojisinden 23 hepatit B, 9 hepatit C, 2 hepatit B+D, 1 hastada ise kist hidatik sorumlu idi. Beş hastanın ise etyolojisi kriptojenikti. Modifiye Child-Pugh evrelemesine göre; 4 hasta Child A, 20 hasta Child B, 16 hasta Child C evresindeydi.

Hastaların tanısında anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal bulguların yanında karaciğer biyopsisi, protombin zamanı (PT), protein elektoroforezi, portal dopler ultrasonografi (USG), üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve batin USG'den faydalanıldı.

Kemik metabolizmasını etkileyecek risk faktörü, karaciğer sirozuna ilave bir hastalığı olanlar veya ilaç kullanımı hikayesi olan olgularla, postmenopozal kadınlar çalışma dışında bırakıldı. Hastalara ve kontrol grubuna ayrıntılı fizik muayene yapıldı.

Hastaların rutin biyokimyasal incelemelerinde, on iki saat açlıktan sonra sabah 08'de açlık venöz kan örneklerinde; alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), fosfor (P), total protein, albümin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin (total/direkt) testleri spektrofotometrik yöntemle, kemiğe spesifik alkalen fosfataz (KsALP) ısıtma yöntemiyle Olympus AU-2700 marka cihazında çalışıldı.

25 (OH)Vit-D ve serbest testeteron (sT); RIA yöntemiyle, tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (FT4); E-170 cihazında chemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemiyle, idrarda deoksipridinolin (DPD); Immulite-2000 cihazında 'chemiluminescence enzyme labelled immunoassay', parathormon (PTH); E-

170 cihazında chemiluminescence yöntemiyle çalışıldı. Kadın hastalardan mesturasyon bitiminden sonraki ilk 5 gün içinde follikül sitümölan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estrodiol (E₂) düzeyleri; İmmulite 2000 cihazında immunoassay yöntemiyle çalışıldı. Protombin zamanı (PT); STA compact cihazı ile, HbsAg, Anti-HCV, Anti-HDV; ELİSA yöntemiyle, SEAC-ALİRAD marka cihazda çalışıldı.

Kemik yoğunluğu ölçümleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki Hologic QDR 4500W cihazı ile, DEXA yöntemi ile yapıldı. Tüm vakalarda lomber vertebra (L1-4) (trabeküler kemik) ve femur boynunda (kortikal kemik) kemik mineral yoğunluğu g/cm² cinsinden ölçüldü. T skoru: Hastanın kemik kitlesinin, genç erişkin referans popülasyonun ortalama maksimum kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapması olarak tanımlandı. Genç erişkin popülasyonun kemik kitle ortalama değerinin 2.5 standart sapmanın altında olması OP, WHO'nün BMD'ne göre kriterler kullanılarak 'peak bone mass'a göre elde edilen T değeri -1 ile -2.5 arasında olması osteopeni olarak değerlendirildi. Ayrıca tüm vakaların iki yönlü dorsolomber vertebra radyografileri alındı. Radyografiler uzman bir radyolog tarafından çökme kırığı açısından değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel analizler 'SPSS 11.0 for windows' bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, grupların kendi içinde değerlendirmesinde Kruskal Wallis varyant analizi, korelasyon çalışmaları ise Pearson'un ve Spearman korelasyon analizleri ile yapıldı, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 40 karaciğer sirozlu hastadan 14'ü kadın, 26'sı erkekti. Kontrol grubu oluşturan, 22 sağlıklı erişkinden 8'i kadın, 14'ü erkek idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.914$) (Tablo 1).

Hasta grubunun yaş ortalaması 49 ± 18 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 47 ± 18 yıl bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.772$) (Tablo1).

Hastaların vücut kitle indeksi 24 ± 4.45 kg/m^2 , kontrol grubunun ise 24.95 ± 6.26 kg/m^2 olarak bulundu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.853$).

Hastalar ve kontrol grubu genel biyokimyasal değerler açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında kronik karaciğer hastalığına bağlı farklılıklar izlenmekteydi. Buna göre hastaların serum bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, PT düzeylerinin ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Serum albumin, P, Mg, ve düzeltilmiş Ca (serum albumin düzeyinin 4 g/dl'nin altındaki her 1 g/dl'si için serum kalsiyumuna 0.8 mg/dl ilave edilerek hesaplandı) düzeyleri ortalaması hesaplandığında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 2).

Hiçbir hastada vertebra çökme kırığı saptanmadı.

DEXA ile ölçülen L1-L4 vertebra kemik mineral yoğunluğu karşılaştırıldığında hasta grubunda T değeri ortalama -2.44 ± 1.30 g/cm^2 ve kontrol grubu T değeri -0.54 ± 1.40 g/cm^2 şeklinde bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$) (Tablo 3).

Child evresine göre gruplar kendi arasında BMD 'peak bone mass'a göre elde edilen T değerleri açısından karşılaştırıldığında, Child evre B olan 20 hastada ortalama L1-L4 T değeri -2.12 ± 1.13 g/cm^2 ve Child evre C olan 16 hastanın L1-L4 T değeri -2.94 ± 1.44 g/cm^2 olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi

($p=0.038$). Hasta grubunda Child evre A olan vaka sayısı az olduğu için karşılaştırma yapılamadı (Tablo 4).

T değerinin -2.5 'den düşük olması kırık riskinin çok arttığı osteoporoz olarak yorumlanmaktadır. Kontrol grubunda L1-4 T değeri -2.5 'in altında vaka bulunmazken, hasta grubunda 40 hastanın 17'sinin (% 42.5 'inde) T değeri -2.5 'in altında idi.

Hasta ve kontrol grubunun femur boynu T değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda $-1.11\pm 1.82\text{g/cm}^2$ kontrol grubunun ise $-0.78\pm 1.05\text{g/cm}^2$ olarak bulunmuştur. Her iki grup arasındaki fark femur boynu T değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.442$). L1-4 trabeküler kemikte, femur boynu kortikal kemiğe göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında T değeri anlamlı düşük çıkmıştır (Tablo 3).

Vakalardaki osteopeninin değerlendirilmesinde WHO'nün BMD'ne göre kriterler kullanılarak 'peak bone mass'a göre elde edilen T değeri -1 ile -2.5 arasında olması osteopeni olarak değerlendirildi. Buna göre L1-L4 T değerine göre toplam 40 hastanın 18'inde, (% 45) (T değeri $-1.95\pm 0.36\text{ g/m}^2$), kontrol grubunda ise 22 vakanın 6'sında, (% 27) (T değeri $-1.51\pm 0.34\text{ g/cm}^2$) osteopeni olduğu görüldü. İki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi ($p=0.022$).

Hasta ve kontrol grubunun PTH'sı sırayla $59.5\pm 44.3\text{ pg/ml}$ ve $42.9\pm 14\text{ pg/ml}$ idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.095$) (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubunun 25 (OH) D-vitamini düzeyinin değerlendirilmesinde, hasta grubunun $21.9\pm 21.5\text{ ng/lt}$, kontrol grubunun ki ise $41.7\pm 13.4\text{ ng/lt}$ idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). 25 (OH) Vit-D düzeyi Child evre B olan 20 hastada ortalama değeri $23.89\pm 19.46\text{ ng/lt}$ ve Child evre C olan 16 hastanın değeri $16.33\pm 16.65\text{ ng/lt}$ olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.156$) (Tablo 2 ve 4).

Hasta ve kontrol grubunun premenapozal dönemdeki kadınlarda E_2 düzeyleri sırayla $84.5\pm 46.5\text{ pg/ml}$ ve $86.5\pm 21.6\text{ pg/ml}$ bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.34$). LH düzeyi ise hastalarda $5.3\pm 3.6\text{ mIU/ml}$, kontrol grubunda ise $7.6\pm 3.1\text{ mIU/ml}$ bulunmuştur. Her iki grup arasında anlamlı fark

bulunmadı ($p=0.26$). Hasta ve kontrol grubunun FSH düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda 4.5 ± 2.9 mIU/ml, kontrol grubunda 9.1 ± 3.9 mIU/ml olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$) (Tablo 5).

Erkek hastaların ve kontrol grubunun serbest testesteron düzeyleri karşılaştırıldığında (hasta grubunda 6.8 ± 8.1 pg/ml ve kontrol grubunda 12.2 ± 3.6 pg/ml) aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Tablo 6).

Hasta ve kontrol grubunun idrarda DPD düzeyi, hasta grubunda 12.1 ± 6.6 mmol/mol kreatinin ve kontrol grubunda 5.7 ± 1.9 mmol/mol kreatinin şeklinde bulunmuştur. Gruplar karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$) (Tablo 2).

Hastalarda istatistiksel farklılık gösteren parametrelerin korelasyon analizi yapıldığında L1-4 T değerleri ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=-0.499$, $p=0.001$). Hasta grubunda BMD ile albumin arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.351$, $p=0.026$) (Şekil 1). BMD ile total bilirubin arasında negatif bir korelasyon tespit edildi ($r=-0.346$, $p=0.029$) (Şekil 2). BMD ile PT arasında zayıf bir negatif korelasyon bulundu ($r=-0.111$, $p=0.496$) (Şekil 3). BMD ile Ca, P, Mg, üriner DPD, 25 (OH) Vit-D, PTH, Ks-ALP, GGT, ALP, FSH, LH, E₂, sT arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Hasta grubunda Ks-ALP ile GGT, ALP arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Sırasıyla $r=0.342$, $p=0.031$ ve $r=0.870$, $p=0.001$ olarak bulundu.

Kontrol grubunda ise L1-4 T değeri ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Kontrol grubunda Ca ile, Ks-ALP ve ALP arasında negatif bir korelasyon bulundu. Sırasıyla $r=-0.682$, $p=0.000$ ve $r=-0.579$, $p=0.005$ idi. Kontrol grubunda Ks-ALP ile ALP arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ($r=0.896$, $p=0.001$). Kontrol grubunda P ile GGT arasında negatif bir korelasyon tespit edildi ($r=-0.452$, $p=0.035$). Yine kontrol grubunda PTH ile GGT arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ($r=0.531$, $p=0.011$). Diğer değerler arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 1 : Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=22)	P
Yaş (yıl)	49±18	47±18	0,772
Cins (kadın:erkek)	26:14	14:8	0,914
Etyoloji			
HBV	23		
HCV	9		
HBV+HDV	2		
Kist Hidatik	1		
Kriptojenik	5		
Child Evresi			
A	4		
B	20		
C	16		

Tablo 2: Olguların laboratuvar bulguları

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Kalsiyum(düzeltilmiş) (mg/dl)	8.48±0.45	9.41±0.46	0.001*
Fosfor (mg/dl)	3.00±0.89	3.50±0.57	0.018*
Magnezyum (mg/dl)	1.80±0.31	1.99±0.20	0.010*
DPD mmol/mol kreatinin	12.12±6.67	5.74±1.98	0.001*
Vitamin –D (ng/lt)	21.93±21.51	41.70±13.47	0.001*
Parathormon (pg/ml)	59.52±44.38	42.99±14.01	0.095
Total Protein (g/dl)	6.51±1.00	7.52±0.38	0.001*
Albumin(g/dl)	2.68±0.55	4.33±0.33	0.001*
TBIL(mg/dl)	4.73±8.09	0.52±0.27	0.018*
DBIL(mg/dl)	2.10±4.16	0.08±0.04	0.027*
AST (U/L)	137.00±154.23	22.50±4.76	0.001*
ALT (U/L)	95.43±114.65	21.86±7.92	0.004*
GGT (U/L)	124.78±115.68	23.00±10.64	0.001*
PT	19.69±4.67	14.06±0.59	0.001*
ALP (U/L)	400.75±372.89	109.23±65.27	0.001*
Kemiğe spesifik ALP(U/L)	223.00±295.58	60.95±25.98	0.013*

* Anlamlı

Tablo 3: Kemik Mineral Dansitesi ölçümleri

BMD (T değeri)	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
L1-4 vertebra (g/cm ²)	-2.44±1.30	-0.54±1.40	0.001*
Femur boynu (g/cm ²)	-1.11±1.82	-0.78±1.05	0.442

Tablo 4: Hasta grubu BMD ölçümleri ve vitamin D düzeylerinin Child evresi ile ilişkisi

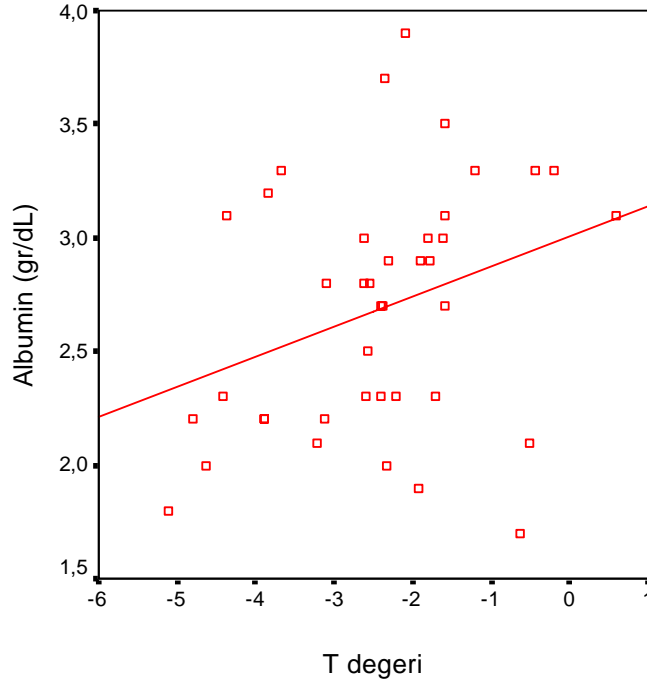
	Child evresi	BMD değeri	P
T (L1-4)	B	-2.12±1.13	0.038*
	C	-2.94±1.44	
T (femur neck)	B	-.54±1.76	0.300
	C	-1.89±1.79	
25 (OH)Vit-D	B	23.891±9.46	0.156
	C	16.331±6.65	

Tablo 5: Kadınların FSH,LH ve Estradiol düzeyleri

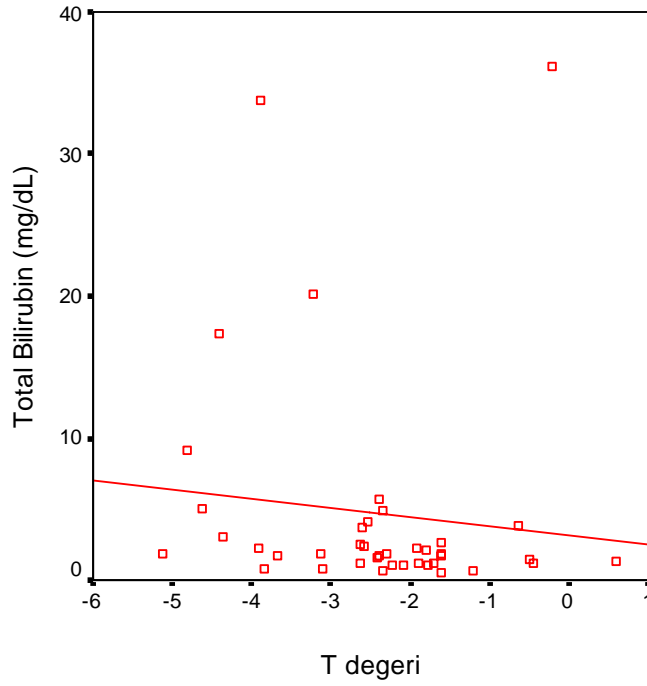
	Hastalar	Kontroller	p
FSH (mIU/mL)	4.5±2.9	9.1±3.9	0.005*
LH (mIU/mL)	5.3±3.6	7.6±3.1	0.260
E ₂ (pg/mL)	84.5±46.5	86.5±21.6	0.34

Tablo 6: Erkeklerin sebest testesteron düzeyleri

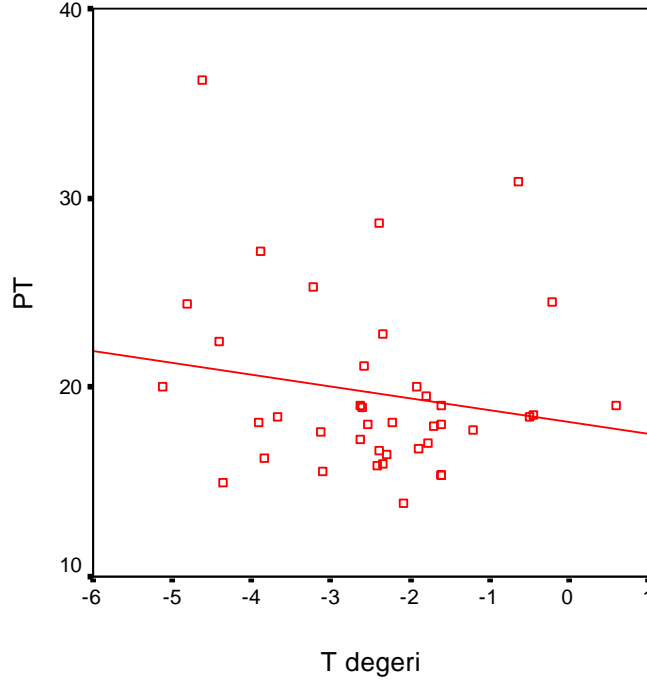
	Hastalar	Kontroller	p
sT (pg/mL)	6.8±8.1	12.2±3.6	0.001*



**Şekil 1: Hasta grubunda BMD ile Albumin düzeyi arasındaki korelasyon analizi
($r=0,351$ $p=0,026$)**



**Şekil 2: Hasta grubunda BMD ile total bilirubin düzeyi arasındaki korelasyon analizi
($r=-0,46$ $p=0,029$)**



Şekil 3: Hasta grubunda BMD ile protrombin zamanı düzeyi arasındaki korelasyon analizi ($r=-0,111$ $p=0,496$)

5. TARTIŞMA

Karaciğer sirozlu hastalarda birçok komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Ensefalopati ve gastrointestinal kanama gibi mortal olabilen ve sık rastlanan komplikasyonların yanında, kemik metabolizmasındaki değişiklikler daha az öneme sahiptir. Kemik değişiklikleri hayatı tehdit etmemesine rağmen tanıda güçlükler göstermektedir. Hepatik osteodistrofi hem teşhis hem de tedavi açısından aciliyet göstermemektedir. Fakat önlenabilir ve tedavi ile hastaların yaşam standardının artırılabilir olması hepatik osteodistrofinin önemini artırmaktadır (1,2).

Primer benign hepatoma, glikojen depo hastalığı, ideopatik hemokromatozis, kriptojenik siroz, alkolik karaciğer hastalığı, sklerozan kolanjitis, kronik aktif hepatit, otoimmün hepatit ve PBS olmak üzere birçok karaciğer hastalıklarında OP başta olmak üzere metabolik kemik hastalıkları görülebilir. Trabeküler ve kortikal OP sıklıkla birlikte (31,51,67,70).

Karaciğerde kemik metabolizmasında rol oynayan birçok olay gerçekleşir; vitamin D-25'in hidroksilasyonu, çeşitli kalsitropik hormonlar ve kemiği etkileyen diğer hormonların metabolizması, safra tuzlarının sentezi ve sekresyonu, albumin ve diğer transport proteinlerin sentezi yapılır. Kronik karaciğer hastalarında hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoalbuminemi ve Vitamin D'de azalmada oldukça sık gözlenir (1,2,35,46) .

Hepatik osteodistrofi gelişimi ile ilgili ilk çalışmalarda, temel fizyopatolojik mekanizmanın, Ca ve Vit. D absorpsiyon ve metabolizma bozukluklarına bağlı olarak gelişen osteomalazi olduğu sanılmıştır. Ancak 1982 yılında, Dipple ve arkadaşlarının çalışması ile hepatik osteodistrofi etyopatogenezinde, OP'un esas patolojik mekanizma olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda esas olarak trabeküler kemik kaybı ile seyreden ve vücudun ağırlığını taşıyan aksiyel iskeleti tutan bir OP gelişmektedir. Osteomalazi genellikle kolestatik karaciğer hastalığında tabloya katılır. Herhangi bir nedene bağlı olarak ortaya çıkmış ve bir yıldan fazla sürmüş kolestazda osteomalazi görülmektedir. Doğrudan hepatosellüler hastalığa bağlı olarak kemik metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir (35,46,61).

Bu çalışmada, daha önceden bir kemik hastalığı olmayan ve karaciğer sirozu tanısı konulmuş hastalarda, araya giren ve kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlar, alkol, kolestaz, diyabet, böbrek yetersizliği, hormonal bozukluklar, menapoz gibi osteoporoz yapabilecek diğer faktörler olmaksızın, doğrudan hepatosellüler hastalığa bağlı osteoporozun varlığı araştırılmıştır.

Kemikteki patolojik sürecin noninvazif olarak ortaya konması hasta tanı ve takiplerinde kolaylık sağlayacaktır. Bu çalışmada DEXA yöntemi ile noninvazif olarak BMD tespit edilmiştir. Trabeküler kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi için L1-4 vertebra BMD'ı, ve kortikal kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi için de femur boynu BMD ölçümleri yapıldı.

Çalışmamızda DEXA ile ölçülen L1-L4 vertebra (trabeküler kemik) kemik mineral yoğunluğu karşılaştırıldığında hasta grubunda T değeri ortalama -2.44 ± 1.30 g/cm² ve kontrol grubu T değeri -0.54 ± 1.40 g/cm² şeklinde bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında kemik mineral yoğunluğu açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Child evresine göre gruplar kendi arasında BMD 'peak bone mass'a göre elde edilen T değerleri açısından karşılaştırıldığında, Child evre B olan 20 hasta ile Child evre C olan 16 hastanın arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.038). Hasta grubunda Child evre A olan vaka sayısı az olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır.

Hasta ve kontrol grubunun femur boynu (kortikal kemik) T değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda -1.11 ± 1.82 g/cm² kontrol grubunun ise -0.781 ± 1.05 g/cm² olarak bulunmuştur. Her iki grup arasındaki fark femur boynu T değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

T değerinin -2.5 'den düşük olması kırık riskinin çok arttığı OP olarak yorumlanmaktadır. Kontrol grubunda L1-4 T değeri -2.5 'in altında vaka bulunmazken, hasta grubunda 40 hastanın 17'sinde (% 42.5) T değeri -2.5 'in altında idi.

Literatürde Diamond ve ark (42) tarafından 1990'da kronik karaciğer hastalığı olan 115 kişilik grupta, (% 20 kolestatik, % 36 alkolik, % 52 sirotik ve % 18'i 7.5 mg/gün'den daha fazla prednisolon kullanan hastalar) yapılan bir çalışmada osteoporoz % 29 ($Z < -2$) tespit edilmiştir. Hem kırık hem de osteoporoz sirotik hastalarda sirotik olmayan ve hipogonadal hastalara oranla daha siktir. Başka bir çalışmada Bonkovsky ve ark. (32) 1990'da 133 karışık etyolojili kronik karaciğer hastasında, (% 24 alkolik, % 36 sirotik) lumbal vertebra BMD ile osteoporoz yayılımı ($Z < -2$) % 16 ile % 50 arasında bulmuşlardır. En yüksek oranlar sirotiklerde ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda görülmüştür. 19 sirotik olmayan kronik aktif hepatitli bir grupta % 21 OP tespit edilmiş, fakat bu grubun % 50'sinde kortikosteroid kullanımı söz konusudur.

Viral etyolojili sirozlu erkek hastaların araştırıldığı bir çalışmada Gallego ve ark. (69) 1998'da 32 hastanın yarısında lumbal vertebra ve femur boynunda -2.5 den daha düşük T değeri tespit edilmiş ve OP olarak değerlendirilmiştir. Hepatit B veya C'ye bağlı siroz olan 74 erkek hasta üzerinde yapılan bir başka araştırmada Chenn ve ark. (41) 1996'da lumbal vertebrada Z değeri -2 den daha düşüklere osteoporoz olarak tanımlanmış ve % 20 OP, % 6.7 kırık tespit etmiştir. Ortalama BMD değeri sağlıklı kontrol gruplarına göre oldukça düşük çıkmıştır. OP sıklığı sirozlu hastalarda karaciğer hastalığının şiddetiyle orantılıdır. Monegal ve ark. (73) ise karaciğer transplantasyonuna hazırlanan 58 sirotik hasta üzerinde yaptıkları araştırmada % 43 oranında OP tespit etmişlerdir. Bunlardan etyolojisinde alkol olanlar ve ağır karaciğer hastalığı olanlar (Child Pugh evre C) en düşük BMD'ye sahiptiler.

Nakano ve ark. (86) DEXA ile 54 karaciğer sirozlu hastanın % 24.4'ünde BMD değerini 0.90'nın altında bularak sirozun OP için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Napal ve ark. ise sirozlu hastaların BMD değerlerini normal sınırlarda bulmuşlardır. Grandi ve ark. (36) nonalkolik ve kolestaz bulunmayan Child B evresinde sirozlu 20 hastada BMD'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğunu göstermişlerdir. Resch ve ark.'da (29) kemik mineral içeriğinin sirozlu hastalarda, hepatosteatoz bulunan ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış olduğunu gösterdiler. Ersöz ve ark. (35) ise posthepatik sirozlu hastalar ile kontrol grubunun BMD değerleri arasında belirgin bir fark saptamamışlardır.

Hasta ve kontrol grubunda osteopeninin değerlendirilmesinde WHO'nün BMD'ne göre kriterler kullanılarak 'peak bone mass'a göre elde edilen T değeri -1 ile -2.5 arasında olması osteopeni olarak değerlendirildi. Buna göre toplam 40 hastanın L1-L4 T değerine göre 18'inde (% 45), kontrol grubunda ise 22 vakanın 6'sında (% 27) osteopeni olduğu görüldü. İki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi.

Bronkowsky ve ark. (32) kronik karaciğer hastalarında DEXA ile kemik dansite ölçümlerini 3. ve 4. lomber vertebralar ile proksimal femurun 3 ayrı bölgesinden (femur boynu, Ward üçgeni ve büyük torokonterden) yaptıkları çalışmada değişik etyolojiye sahip sirozlu 5 grup hastada bu 4 ölçümde osteopeni oranı % 13 ile % 39 arasında buldular. Karaciğer sirozunda osteopeninin tanısında lomber vertebra ölçümleri iyi bir kriterdir. Bizde çalışmamızda osteopeni sıklığını Lomber L1-4 vertebra kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile belirledik.

Karaciğer sirozunda kemik metabolizması ile ilgili hormonlarında etkilendiği bilinmektedir. Kemik metabolizmasını etkileyen hormonlar incelendiğinde hasta ve kontrol grubunun PTH'sı sırayla 59.5 ± 44.3 pg/ml ve 42.9 ± 14 pg/ml idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Karaciğer sirozunda parathormon metabolizmasının bozulduğunu bildiren yayınlar vardır. Geliştirilmiş radioimmunoassay yöntemleri ile karaciğer sirozlu hastalarda PTH düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Hepatosellüler yetersizlikli hastalarda parathormon düzeylerinin değişmediğini bildiren çalışmalarda vardır. Hastaların ve kontrol grubunun 25 (OH) Vit-D düzeyi değerlendirilmesinde, hastaların ki 21.9 ± 21.5 ng/Lt, kontrollerin ki ise 41.7 ± 13.4 ng/Lt idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). 25 (OH) Vit-D düzeyi Child evre B olan 20 hastada ortalama değeri 23.89 ± 19.46 ng/Lt ve Child evre C olan 16 hastanın değeri 16.33 ± 16.65 ng/Lt olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.156$). PTH ve vitamin D düzeylerinin BMD ile aralarında anlamlı bir korelasyon yoktu. Yapılan çalışmalarda, Ersöz ve ark. (35) hastalarda 1-25 (OH)₂ Vit-D₃ düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Ancak bu hastalarda PTH ve D vitamini arasında korelasyon bulmamışlardır. D vit. ile osteokalsin arasında korelasyon tespit etmelerinden ötürü, artan kemik yapımında D vitamininin etkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Feitelberg ve ark. (83) siroz gelişmemiş kronik alkolik hastalarda D

vitamini ve osteokalsin düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Sezai ve ark. (87) karaciğer sirozlu hastalarda 25 (OH) Vit-D₃, 24-25 (OH)₂ Vit-D₃ ve 1-25 (OH)₂ Vit-D₃ düzeylerini düşük bulmuşlardır. Floreani ve ark. (76) primer bilier sirozlu ve kronik karaciğer hastalığı (AMA-negatif) olan hastalarda 25 (OH) Vit-D₃'ü düşük bulmuşlardır.

Karaciğerin D vitamini metabolizması ve depolanmasında önemli rolü vardır. Kronik karaciğer hastalığında karaciğerde D vitamininin 25-hidroksilasyonunun yetersizliğine dair önemli bir veri elde edilememiştir. Alkolik karaciğer hastalığında 25-hidroksilasyonun yetersiz olduğunu destekleyen ve karşı çıkan bildiriler mevcuttur. Alkolik karaciğer hastalığında D vitamini malabsorbsiyonu bildiren çalışmalarda mevcuttur. Her ne kadar kronik karaciğer hastalarında 25 (OH) Vit-D'nin yetersiz emilimi olduğu kanıtlanmış olsada bu durum bu hastalarda gözlenen düşük vitamin D serum seviyesini tamamen açıklamamaktadır. Muhtemelen vakaların çoğunda görülen vitamin D eksikliği nedeni, azalmış hepatik hidroksilasyondan ziyade UV ışınlarına daha az maruz kalınması, vitamin D açısından yetersiz olan diyetlerin uygulanması, malabsorbsiyon, artmış üriner atılımı veya vitamin D'nin azalmış enterohepatik sirkülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ikter varlığında da vitamin D deri sentezinde yetersizlik görülür. Vitamin D ve 25 (OH) Vit-D bağlayan spesifik proteinlerin serum konsantrasyonları kronik karaciğer hastalığında azalmakla beraber bunun fonksiyonel önemi yoktur. Çünkü bu bağlayıcı proteinlerin saturasyonu düşüktür. Pek çok araştırmada kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda düşük 25 (OH) Vit-D serum seviyesi olduğu ve hastalık siroza ilerledikçe seviyenin gitgide düştüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte birçok çalışmada ciddi OP varlığı ile düşük 25 (OH) Vit-D seviyeleri arasında bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Daha da önemlisi vitamin ve/veya 25 (OH) Vit-D ile yapılan tedavilerin takibini yapan çalışmalarda osteoporozun gelişiminin durdurma veya geriye döndürmekte büyük oranda başarısız olduğu histofotometri, BMD ve kırık insidansı ile gösterilmiştir (50,38,57).

Son yıllarda, vitamin D reseptörünün genetik polimorfizmi ortaya konmuştur. Her ne kadar hepatik osteodistrofinin gelişiminde vitamin D eksikliği tek başına sorumlu tutulmasa da vitamin D reseptör genotipindeki değişikliğe bağlı oluşan dolaşımdaki D vitaminine olan azalmış doku sensitivitesi bir rol oynayabilir. Normal

insanlarda ve postmenopozal OP'lu hastalarda vitamin D reseptör alelik polimorfizimi (B/b, A/a ve T/t) tespit edilmiş alellerin, bazı populasyonlarda kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi bulunmuştur. D-vitamini reseptör alelik polimorfizmin fizyolojik etkileri bilinmemektedir. Fakat intestinal kalsiyum emiliminin değişimi veya 1-25 (OH)₂ Vit-D'ye doku spesifik cevabın çeşitliliği ile ilişkili olabilir. Genel olarak osteopeninin derecesi karaciğer hastalığının ciddiyeti ile koreledir. Bununla birlikte PBS'lu hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda ileri karaciğer hastalığı gelişimi öncesinde alt grup analizlerinde osteopenisi tespit edilen hastalar gösterilmiştir. Buda kemik kaybına potansiyel genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Primer bilier sirozlu hastalarla yapılmış bir kohort çalışmada vitamin D reseptör genotipi lumbal- spinal kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunmuş ve alel-doza etkisi gösterilmiştir. Buna ilaveten bir çalışmada T alel varlığında vertebral fraktür gelişme riskinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (61).

Hastaların serum fosfor, magnezyum, ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri (serum albumin düzeyinin 4 g/dl'nin altındaki her 1g/dl'si için serum kalsiyumuna 0.8 g/dl ilave edilerek hesaplandı) karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kronik karaciğer hastalarında kalsiyum, fosfor, magnezyum alımında eksiklik, emilimde azalma ya da D vitamini eksikliğine bağlı azalmalar olabilir. Tüm bunlar kronik karaciğer hastalarında osteomalazinin habercisi olabilir. Fakat çalışmamızda BMD ile serum Ca, P, PTH, 25 (OH) Vit-D, KsALP arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaması karaciğer sirozunda osteopeninin osteomalaziden değil osteoporozdan olduğunu ifade eden görüşlerle uyumlu gözükmektedir.

Osteomalazi kemiğin defektif bir mineralizasyonu olup, temelde histolojik bir tanıdır. Klasik biyokimyasal değişiklikleri hipokalsemi, hipofosfatemi ve plazma alkali fosfatazında yükselmedir. Ancak bunlarda çok güvenilir göstergeler olmayıp, histolojik olarak kanıtlanmış bir osteomalazide biyokimya normal olabilir. Psödofraktürler ve patolojik fraktürler geç evrede ortaya çıkar. İliak kemik biyopsisi OP için uygun bir tanı yöntemi değildir, fakat osteomalazi tanısında oldukça değerlidir (50).

Kemik matriksinin degradasyon ürünlerinden olan deoksiipiridinolin kemik ve dentin kaynaklı idrar ve serumda bulunan ve kemik yıkımı sırasında olgun kollajenden

salınan indirgenemeyen çapraz bağlardır. İdrar deoksipiridinolini kemik matriksi rezorbsiyonunun bir göstergesidir (19). Hasta ve kontrol grubunun idrarda deoksipridinolin düzeyi, hasta grubunda 12.1 ± 6.6 mmol/mol kreatinin ve kontrol grubunda 5.7 ± 1.9 mmol/mol kreatinin şeklinde bulunmuştur. Gruplar karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. BMD ile aralarında korelasyon olmamakla beraber, hasta grubunda kemik dönüşümünde bir artış olduğunu ve artmış kemik yıkımı olduğunu göstermektedir. Literatürde karaciğer sirozlu hastalarda artmış kemik dönüşümü de olabildiğini gösteren yayınlar vardır. İlk kez Dibble ve ark. (88) yaptıkları ve hepatik osteodistrofi gelişiminde osteoporozun esas etken olduğu gösteren çalışmada hastalarda osteomalazi olmadan idrarda hidroksiprolin atılımının arttığı dolayısıyla artmış kemik rezorbsiyonu olduğunu göstermişlerdir (46). Cuthbert ve ark.'nın (48) primer bilier sirozlu hastalarda yaptıkları çalışmada ise OP ve osteomalazi gelişmemiş hastalarda BMD ölçümlerinde kemik rezorbsiyonunun ve biyokimyasal ölçümlerde hidroksiprolin atılımının arttığı, bu değişikliklerin vitamin D destek tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir. Fakat bugünkü bilgilere göre hepatik osteodistrofiden osteoblastik aktivitenin azalması daha fazla sorumlu tutulmaktadır. Bonkowsky (32) sirozlularda idrarda hidroksiprolin itrahının arttığını saptamış, ancak BMD ile korelasyon bulunmadığını göstermiştir. Bu artışın aktif hepatik fibrojen ve sirozlu karaciğerdeki kollajen 'remodeling'i ile ilgili olabileceğini ileri sürmüştür. Ersöz ve ark.'da (35) hastalarında üriner hidroksiprolin itrahının artmış olduğunu göstermişlerdir. Hidroksiprolin itrahı beslenme faktörleri ve kemik dışı kollajen yıkımından etkilenmektedir, buda testin güvenilirliğini azaltmaktadır. Deoksipiridinolin tayinleri daha doğru sonuç vermektedir (24).

Karaciğer sirozunda doğrudan hepatosellüler yetersizliğe bağlı bir hipogonadizm görülmektedir. Çalışmamızda erkek hastaların ve kontrol grubunun serbest testosteron düzeyleri karşılaştırıldığında (hastaların 6.8 ± 8.1 pg/ml ve kontroller 12.2 ± 3.6 pg/ml) aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BMD ile aralarında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Hasta ve kontrol grubunun premenapozal dönemdeki kadınlarda eströdiol düzeyleri sırayla 84.5 ± 46.5 pg/ml ve 86.5 ± 21.6 pg/ml bulunmuştur. Aralarındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Eströdiol seviyeleri ile BMD arasında bir korelasyon yoktu.

Kronik karaciğer hastalığı hipogonadizmin gelişimini, gonadotropinlerin hipotalamik salımını azaltarak ve primer gonadal yetmezliğe yol açarak hızlandırmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı olan erkek ve kadın hastalarda dolaşımdaki estrogenin azlığı kemik kaybı için bir mediyatör olabilir. PBS'lu hastalardan prematur menapozu olanlarda normal menapoz yaşı olan hastalara göre daha düşük kemik kütlesi vardır. İlerlemiş karaciğer hastalığı olan erkeklerde hipogonadizm gelişmekte olup sirozlu hastalarda serum testosteronunda daha ileri bir düşüş olmaktadır. Testesteronun, estrojene metabolize edildiğinden dolayı kan eströdiol seviyelerinde relatif bir düşüş olmaktadır. Alkole bağlı sirozlu erkek hastalarda yapılan histomorfometrik bir çalışmada azalmış serum testesteron seviyeleri ile ilişkili olarak bozulmuş kemik formasyonu oranı ve yıpranmış yüzeylerde artmış osteoklast aktivite gösterilmiştir. Serum estrogen seviyeleri çalışılmamıştır. Sirotik oluşumdan bağımsız olarak hipogonadizm gelişimine kronik alkol tüketimi ve aşırı pitüiter demir depolanması (genetik hemokromatozis) gibi faktörler de katkıda bulunabilir. Daha da önemlisi kronik alkol kullanımı ve artmış demir yükü invitro ve invivo çalışmalarla bozulmuş osteoblastik aktivite ile ilişkili bulunmuştur (37,40).

Serum alkalen fosfatızı kemik formasyonunun en sık kullanılan belirleyicisidir. Erişkinlerde dolaşımdaki düzeyinin sadece yarısı normalde kemik kaynaklıdır. İskelet alkalen fosfatızı osteoblast membranında bulunur ve kemik oluşumu esnasında kana salınır. Ancak alkalen fosfatızın barsak, plasenta, kemik, karaciğer, böbrek olmak üzere birkaç izoenzim formu bulunduğundan duyarlılığı ve özgüllüğü azdır. Bununla birlikte monoklonal antikolar kemik izoenzimini tanıma olanağı sağlamış ve OP için diğerlerinden ayırma alkalen fosfatızın tanısal hassasiyetini artırmıştır (19). Hastalarımızda ALP düzeyi, GGT, ve KsALP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Hasta grubunda Ks-ALP ile, GGT arasında pozitif bir korelasyon bulundu.

Bonkowsky ve ark.'ı (32) ise sirozlularda alkalen fosfatız kemik izoenziminde bir azalma olduğunu görmüştür. Ancak BMD ile arasında bir korelasyon bulamamıştır.

Alkalen fosfataz kemik izoenziminin beklendiği kadar düşük olmaması ve BMD ile korele olmaması, bu enzimin karaciğerde reseptöre bağımlı bir mekanizma ile dolaşımdan atılan bir protein olup, bu aktivitenin sirozda azalmasına bağlamıştır.

Hastalarda istatistiksel farklılık gösteren parametrelerin korelasyon analizi yapıldığında L1-4 T değerleri ile yaş arasında beklendiği gibi negatif bir korelasyon olduğu görüldü. Hasta grubunda BMD ile albumin arasında pozitif korelasyon tespit edildi. BMD ile total bilirubin arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. BMD ile protrombin zamanı arasında zayıf bir negatif korelasyon bulundu. Tüm bu sonuçlar karaciğer sirozun derecesi arttıkça ve/veya kolestaz olursa osteoporozun attığını göstermektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarımızda OP tedavisi için şu yöntemler benimsenmiştir. Normal BMD veya osteopeni vakalarında genel ölçümlerle birlikte kalsiyum ve vitamin D desteği ile 2 yıl sonra BMD ölçümleri tekrarı önerilmiştir. OP tedavisinde hipogonadizm varsa hormon replasman tedavisi önerilir. Bifosfanat ise T değeri -2.5 altında olan tüm hastalarda, kalsitriol ve kalsitonin kullanımı ise OP olan ve hormon replasman tedavisi ya da bifosfonat kullanamayacak ya da kullanmasına rağmen kemik kaybı devam eden hastalarda düşünülmelidir. Tedavinin optimum süresi henüz tespit edilmemiştir. Şuan tavsiye edilen tedavi süresi 5 yıl olmakla birlikte her iki yılda bir BMD ölçümleri ile hastalığın şiddetinin kontrol edilmesinin uygun olacağı düşüncesindeyiz (47,67).

Bu çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda osteopeni ve OP'un sık görüldüğü, sirozun osteoporoz için doğrudan bir risk faktörü olduğu, siroz ilerledikçe OP'unda ilerlediği sonucuna varılmıştır. Sirozlu hastalarda osteoporoz gelişimi ile ilgili patofizyolojik olayların neler olduğu, erken tanı ve tedavinin önemi konusunda daha fazla klinik çalışmalar gerektiğine inanmaktayız.

6. SONUÇLAR

1. 40 karaciğer sirozlu hastanın DEXA yöntemi ile BMD'leri ölçülmüş olup, sonuçlar 22 erişkin ile karşılaştırılmıştır. Hastaların yaşları 49 ± 18 yıl, kontrol grubunun yaşları ise 47 ± 18 yıldır. Sirozlu hastaların etyolojisinden 23'ü HBV, 9'u HCV, 2'si HBV+HDV, 5'i kriptojenik, 1'i ise kist hidatik sorumlu idi.

2. DEXA ile ölçülen L1-L4 vertebra BMD karşılaştırıldığına hasta grubunda T değeri ortalama -2.44 ± 1.30 g/cm² ve kontrol grubu T değeri -0.54 ± 1.40 g/cm² şeklinde bulunmuş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Child evresine göre gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında, arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.038). Kontrol grubunda L1-4 T değeri -2.5'in altında vaka bulunmazken, hasta grubunda 40 hastanın 17'sinde (% 42.5) T değeri -2.5'in altında idi.

3. Hasta ve kontrol grubunun 25 (OH) D-vitamini düzeyinin değerlendirilmesinde, hasta grubunda olarak anlamlı düşük bulundu (p=0.001). 25 (OH) Vit-D düzeyi Child evre B ve Child evre C olan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.156).

4. Hasta grubunda BMD (L1-L4 T değeri) ile albumin arasında pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.351, p=0.026). BMD ile total bilirubin arasında negatif bir korelasyon tespit edildi (r=-0.346, p=0.029). BMD ile PT arasında zayıf bir negatif korelasyon tespit edildi (r=-0.111, p=0.496). BMD ile Ca, P, Mg, üriner DPD, 25 (OH) Vit-D, PTH, Ks-ALP, GGT, ALP, FSH, LH, E₂, sT arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

5. Hasta ve kontrol grubu biyokimyasal değerler açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı OP'a ait farklılıklar izlenmekteydi.

6. Sonuçlar sirozun osteopeni ve OP için doğrudan bir risk faktörü olduğunu ve siroz ilerledikçe osteoporozunda ilerlediğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Lindsay R, Comsan F. Osteoporosis. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw-Hill Companies, 2001: 2201-2236.
2. Bayraktar M. Osteoporoz. İçinde: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G (yazarlar). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2478-2496
3. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflaması. Prospect 1998;2(3): 101-103
4. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs BL. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. Ann Int Med 1985;103:855-560
5. Finkelstein Joel S. Osteoporoz In: Goldman L, Ausiella D (eds). Ünal S (Çeviri). Cecil Textbook of Medicine. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 1547-1555
6. Singer FR. Metabolic bone disease. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA (eds). Endocrinology and Metabolism. New York: McGraw-Hill Inc, 1995:1517
7. Delmas PD. Markers of bone formation and resorption. In Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1993: 108-112
8. Kanis JA. Pathogenesis of osteoporosis and fracture. In Osteoporosis. Blackwell Science 1194: 22-25
9. Arnaud CD, Kolb FO. The calciotropic hormones and metabolic bone disease. In Greenspan FS (ed), Basic and clinical endocrinology. third edition, Appleton and Lange Company, 1991: 247-322
10. Eastell R, Blumsohn A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. J Rheumatol 1997; 76(6): 1693-1700

11. Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(2): 181-193
12. Kong Y, Penninger JM. Molecular control of bone remodeling and osteoporosis. *Exp Gerontol* 2000; 35(8): 947-955
13. Dilşen G. Osteoporozda oluşan kırıkların epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996;1: 312-324
14. Cohen AJ, Roe JC. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible etiological role of dietary salt. *Food and Chem Tox* 2000; 38: 237-253
15. Eaton EJ. Osteoporosis and role of diet. *Br J Biomed Sci* 1994; 51:358-370
16. Allender E, Lindahl BIB and the MEDOS Study Group; The Mediteranean Osteoporosis Study (MEDOS): Theoretical and practical issues of a major international project on hip fracture epidemiology. *Bone* 1993; 14: 37-43
17. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol* 2000; 166(2): 235-245
18. Resimci B. Posthepatik Karaciğer Sirozunda Hepatik Osteodistrofi: Uzmanlık tezi. İstanbul Tıp Fakültesi Tez Bürosu, İstanbul, 1987
19. Ataman Ş, Osteoporozda laboratuvar incelemeleri. İçinde: Kutsal YG (Ed) *Modern Tıp Seminerleri; Osteoporoz*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:99-106
20. Alexandre C. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Current Opin Rheumatol* 1995; 7(3): 240-242
21. Kanis JA. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7(4) 390-407
22. Bayraktar M. Osteoporoz: epidemiyoloji ve klinik. İçinde Yılmaz C (Ed): *Tüm Yönleriyle Osteoporoz*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997: 51-66

23. Taxel P, Kenny A. Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2000; 2(6): 11-21
24. Singer FR, Metabolic bone disease. In Felig P, Baxter JD, Frohman LA (eds). *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1995: 1517-1565
25. Gundberg CM, Markowitz ME, Mizruchi M, Rosen JF. Osteocalcin in human serum: a circadian rhythm. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:736
26. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Eng J Med* 1995; 332(5):305-311
27. WHO Assessment of Osteoporotic Fracture Risk and Its Role in Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneva, 1994
28. Eastell R, Bird DM, Compston J et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271
29. Resch H, Pietschmann P, Krexner E et al. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 412-16.
30. Stellon AJ, Webb A, Compson J et al. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7: 137-42.
31. Compston JE. Hepatic osteodystrophy. Vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27:1050-73.
32. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12:273
33. Conte D, Caraceni MP, Duriez J et al. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1231.

34. Dequeker J, Ranstam J, Valsson J, Sigurgevisson B, Allander E and MEDOS Study Group: The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) Questionnaire. *Clin Rheumatol* 1991; 10:54
35. Ersöz HÖ, Sungur M, Tözün AN, Avşar E, Kalaycı C. Posthepatitik karaciğer sirozu hastalarında hepatik osteodistrofi. *Turk J Gastroenterohepatol* 1994;1: 51
36. Grandi M, Pederzoli S, Sacchetti C, Maietta A, Bonati ME, Riva P. Endocrinometabolic aspects of rarefying osteopathy of patients with cirrhosis. *Recent Prog Med* 1991; 82:363
37. Kaymakoğlu S, Ökten A, Çakaloğlu Y, Boztaş G, Taşcıoğlu C, Beşışık F, Yalçın S. Karaciğer sirozunda hipogonadizm. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1994; 1:45
38. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: Effects of 25 hydroxy vitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 1982; 83:97
39. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Woloszczuk W, Willvonseder R. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 412
40. Wang YJ, WU JC, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: A matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepato-Gastroenterol* 1991; 38: 531
41. Chenn CC, Whang SS, Jeng ES et al. Metabolic bone disease of liver cirrhosis; is it paralell to the clinical severity of cirrhosis. *J Gastroenterol hepatol* 1996; 11: 417-421.
42. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M et al. Osteoporosis and sceletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-87.
43. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporozis in hemochromatosis, iron excess, gonodal deficiency, or other factors? *Ann Int Med* 1989; 110: 430-436.

44. Stellan Aj, Davies A, Compston JE et al. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. *Gastroenterology* 1985; 89: 1078-1083.
45. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M et al. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 213-221.
46. İdilman R, Maria ND, Uzunalimoğlu Ö et al. Hepatic osteodystrophy: A review: *Hepatogastroenterology* 1997; 44:574-581
47. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50:1-19.
48. Cuthbert JA, Pak CYC, Cerwekh JE, Glass, Combes B. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or ostomalacia. *Hepatology* 1984; 4: 1-8
49. Bickle DD, Genant HK, Cann C et al. Bone disease in alcoholic abuse. *Ann Int Med.* 1985; 103: 42-48
50. Compston JE, Thompson RPH. Intestinal absorption of 25-hidroxy vitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1977: 721-724
51. Compston JE. The effect of liver disease on bone. In *Oxford Textbook of Clinical Hepatology* 1991: 1263-1272
52. Haagsma BB, Thijin CJ, Post JG et al. Bone disease after orthotopic liver transplantation. *J Hepatology* 1988;6: 94-100
53. Hahn TJ, Corticosteroid-induced osteopenia, *Arch Intern Med.* 1978; 138: 882-886
54. Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histological features and response to 25-hydroxy vitamin D. *Gastroenterology* 83;1982: 103-108

55. Kato Y, Epstein O, Dick R, Sherlock S. Radiological patterns of cortical bone modelling in women with chronic liver disease. *Clin Radiol* 1982; 33: 313-317
56. Mitchison HC, Malcolm AJ, Bassendine MF, James OFW. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation. *Gastroenterology* 1988;94: 463-470
57. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: A comparison of the effect of vitamin D₂, 25 hydroxy vitamin D or supportive treatment. *Hepatology* 1984;4: 266-273
58. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP et al. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nut* 1982; 36:1014-1031
59. Reed JS, Meredith SC, Nemchausky BA et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Reversal of osteomalacia with 25-hydroxy vitamin D. *Gastroenterology* 1980; 78: 512-517
60. Stellon AJ, Webb A, Compston JE. Bone histomorphometry and structure in corticosteroid treated chronic active hepatitis. *Gut* 1988; 29: 378-384
61. Rouillard N, Lane E. Hepatic Osteodystrophy. *Hepatology* 2001; 33: 301-307
62. Gallego-Rojo FG, Gonzalez JL, Torres MM et al. Bone Mineral Density, Serum Insulin-Like Growth Factor-I and Bone Turnover Markers in Viral Cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-699.
63. Hay JE. Bone Disease in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterol Clin of North Am* 1993; 22: 337-339
64. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H et al. Low Body Mass Index and use of Corticosteroids, but not Cholestasis, are risk factors for Osteoporosis with Chronic Liver Disease. *J Hepatol* 1999; 31: 84-90.
65. Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T. Osteodystrophy in Patients with Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis. *J Gastroenterol* 1996; 31: 669-678.

66. Hussaini Sh, Oldroyd B, Steward SP et al. Regional bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 2: 157-163
67. Cijevschi C, Mihai C, Drug VL, Zbranca E, Gogalniceanu P. Osteoporosis in liver cirrhosis-overview. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2005;109(4):700-704
68. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ et al. Bone density, vitamin D status and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 295-300
69. Gallego-Rojo FJ, Gonzales-Calvin JL, Munoz-Torres M et al. Bone mineral density, serum insulin like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-699
70. Corazza C, Trevisani F, Di Stefano M et al. Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1392-1399
71. Paterson CR, Losowsky MS. The bones in chronic liver disease. *Scand J Gastroentrol* 1967; 2: 293-300
72. Atkinson M, Nordin BE, Sherlock S. Malabsorption and bone disease in prolonged obstructive jaundice. *Q J Med* 1956; 25(99):299-312
73. Monegal A, Navasa M, Guanebens N et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 148-154
74. Camisasca M, Crosignani A et al. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 633-637
75. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 296-300

76. Floreani A, Zappala F, Fries W et al. A 3 year pilot study with 1,25-Dihydroxy vitamin D, calcium, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 239-241
77. Lindor KD, Janes CH, Crippin JS et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis; dose ursodeoxycholic acid make difference? *Hepatology* 1995; 21: 389-392
78. Guanabens N, Pares A, Marineros L et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:356-362.
79. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen RA et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998;29:729-735
80. Sinigaglia L, Fargion S, Francanzani AL et al. Bone and joint involvement in genetic haemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 1997;24:1809-1813
81. Peris P, Guanabens N, Monegal A et al. Etiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:936-941
82. Laitinen K, Karkkainen M, Lalla M et al. Is alcohol and osteoporosis-inducing agent for young and middle-age women? *Metabolism* 1993;42:875-881
83. Feitelberg S, Epstein S, Ismail F et al. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism* 1987;36:322-326
84. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A retrospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 1997;26:325-330

85. Bubbear JS, Keen RW. New guidelines for corticosteroid-induced osteoporosis
Rheumatology 2004; 43: 676-677
86. Nakano A, Kanda T, Miyamoto T, Ishigami Y, Sato T, Shimizu A. A study of osteopeni in liver cirrhosis by dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi 1993; 90: 1689-1694
87. Sezai S, Hirano M, Iwase T, Osteodistrophy in liver cirrhosis: Detection and treatment evaluation using ⁹⁹TcM methylene diphosphonate bone sintigraphy. Clin Radiol 1991; 43: 32-38
88. Dibble JB, Sheridar P, Hampshire R et al. Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in choronic liver disease. O J Med 1982; 201: 89-103

ONAY

‘Karaciğer Sirozlu Hastalarda Osteoporoz’ adlı çalışma İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nın 25.10.2004 tarih ve 5 sayılı oturum, 1 nolu Anabilim Dalı kurulu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 21.10.2005 tarih ve 7 nolu oturum, 32 nolu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı’nın 28.12.2005 tarih ve 5 sayılı oturumu 32 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.