

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA
OSTEOPOROZ SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Murat BARAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat ALADAĞ**

MALATYA - 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
-KARACİĞER ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
-KRONİK KARACİĞER PARANKİM HASTALIĞI.....	4
-Tanım.....	4
-Prevelans.....	4
-Sirozun sınıflandırması.....	4
-Morfoloji.....	4
-Etyoloji.....	5
-Histolojik özellikler.....	5
-Klinik Bulgular.....	7
-Tanı.....	10
-Prognoz.....	13
-Komplikasyonlar.....	14
-Tedavi.....	15
-OSTEOPOROZ.....	18
-Tanım.....	18
-Epidemiyoloji.....	19
-Sınıflama.....	20
-Etyoloji.....	21
-Risk Faktörleri.....	27
-Klinik.....	28
-Tanı.....	29
-Önleme.....	31
-Tedavi.....	31
GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	53
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
ÖZET.....	60
SUMMARY.....	62
KAYNAKLAR.....	64

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1	: Karaciğer Sirozunun Etyolojisi.....	6
Tablo-2	: Karaciğer sirozunda USG bulguları.....	11
Tablo-3	: Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması.....	14
Tablo-4	: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar.....	15
Tablo-5	: Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması.....	20
Tablo-6	: Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırılması.....	21
Tablo-7	: Osteoporozun etyolojisine göre sınıflandırma.....	21
Tablo-8	: Kronik karaciğer hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	39
Tablo-9	: Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımları.....	39
Tablo-10	: Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametre ortalamalarının karşılaştırılması.....	40
Tablo-11	: Hasta ve kontrol grubunun serum östradiol ve serum testesteron düzeyleri.....	42
Tablo-12	: Hasta ve kontrol grubunun kemik dansitometri değerleri.....	42
Tablo-13	: Osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan sirozlu olguların biyokimyasal parametre ortalamalarının karşılaştırılması.....	43
Tablo-14	: Osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan sirozlu olguların serum östradiol ve serum testesteron düzeyleri.....	44
Tablo-15	: Sirozlu erkek ve kadınların 25-OH D vit, albumin ve kemik dansitometri değerleri.....	45
Tablo-16	: Hastalık evresi ile osteoporoz değerlerinin karşılaştırması.....	46
Tablo-17	: Z skoruna göre hastalık evresi ile osteoporoz değerlerinin karşılaştırması.....	48
Tablo-18	: Kronik Karaciğer hastalarında BMI'e göre KMD ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması.....	50
Tablo-19	: Kronik Karaciğer hastalarında BMI göre osteoporoz sıklığı.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1	: Karaciğer sirozunda asit patogenezi	8
Şekil-2	: Kronik karaciğer hastalarında osteoporoz önleme ve tedavi stratejileri.	32
Şekil-3	: Sirozlu erkek ve kadın olgularının osteoporoz ve D vitamin eksikliği sıklığı.....	45
Şekil-4	: Hastalağın evresi ile kontrol grubu arasındaki osteoporoz sıklığı.....	47
Şekil-5	: Z skoruna göre hastalağın evresi ile kontrol grubu arasındaki osteoporoz sıklığı.....	49
Şekil-6	: Kronik Karaciğer hastalarında BMI göre osteoporoz sıklığı	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
PHT	: Portal hipertansiyon
AST	: Alanin aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
GGT	: Gamma glutamil tansferaz
PT	: Protrombin zamanı
INR	: Uluslararası normalizasyon oranı
Na	: Sodyum
HE	: Hepatik ensefalopati
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
BMD	: Kemik mineral yoğunluğu
DEXA	: Dual Enerji X Ray Absorbsiyometre
BMC	: Kemik mineral içeriği
PBC	: Primer biliyer kolanjit
FSH	: Follikül stimulan hormon
LH	: Luteinizan hormon
PTH	: Parathormon
ST3	: Serbest Triiyodotironin
ST4	: Serbest Tiroksin
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
ALP	: Alkalen fosfataz
BAP	: Kemik spesifik izoenzimi
PBS	: Primer biliyer siroz
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
P ⁻	: Fosfor
GH	: Büyüme hormonu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, kemik metabolizmasında önemli fonksiyonlara sahiptir. Vit D sentezi, depolanması ve ekskresyonu, Vit D bağlayıcı globülin üretimi, safra üretimi, sekresyonu ile Vit D, Vit K ve Ca Emilimi, çeşitli kalsitrop hormonlar ve kemiği etkileyen diğer hormonların metabolizması ve protein sentezindeki temel işlevi yürüten karaciğer, kemik metabolizması ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyonlarında olabilecek değişik düzeylerdeki kaybın, kemik metabolizması üzerine etkisi kaçınılmazdır (1).

Kronik karaciğer hastalarında, D vitamini sentez ve metabolizma bozukluğu, kalsiyum ve yağda çözünen vitaminlerin intestinal emiliminin azalması, diyetle yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı buna bağlı sekonder hiperparatiroidi gelişimi, osteoblast fonksiyon bozukluğu, immobilizasyon ve kas kitlesinin azalması kemik matriks ve mineralizasyon bozukluğuna neden olduğu düşünülen faktörlerdir (2).

Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemiğin ince yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize çok nedenli sistemik bir iskelet sistemi hastalığıdır (3). “Primer biliyer sirozlu” (PBS) hastaların geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarında, metabolik kemik hastalığının en sık nedeni osteomalazi olduğu bildirilirken (4) son yıllarda, yeni teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda osteoporozun, Kronik karaciğer hastalarında daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir (5).

Bizim çalışmamızın amacı ülkemizde, kemik mineral yoğunluğunun kronik karaciğer hastalarında ne sıklıkta etkilendiğini belirlemek ve bunun hastalığın süresi

ve Child evresi ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır. Bu nedenle çalışmada kemik döngüsünü etkileyecek hormon ve biyokimyasal parametrelerine bakıldı. Çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen, rastgele kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı konulmuş 44 hasta alındı ve kemik dansitometresi, ALP, kalsiyum, fosfor, D vitamini, parathormon, tiroid fonksiyon testleri, kortizol, testesteron, östradiol, prolaktin, büyüme hormonu, Child-Turcotte-Pugh sınıflaması gibi dolaylı parametreler göz önünde bulundurularak osteoporoz açısından öngördürücü parametreler değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

KARACİĞER ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Karaciğer, vücuttaki en büyük organ olup 1200 - 1500 gr ağırlığındadır. Anatomik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşan karaciğer başlıca dört ayrı yapı elemanından meydana gelir: Hepatositler, damarlar, safra boşaltım sistemi ve bağ dokusu (6). Karaciğerin kanlanması hem hepatik arter, hem de portal ven aracılığıyla olmaktadır. Portal ven barsak ve dalaktan venöz kan getirir. Karaciğer metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde geniş ölçüde rol oynar. Ayrıca, birçok temel fizyolojik olaylarda da merkezi bir rolü vardır. Karaciğerin başlıca görevleri şöyle sıralanabilir:

- a) Karbonhidrat, özellikle glukoz metabolizması
- b) Aminoasit ve plazma proteinleri metabolizması,
- c) Lipid ve lipoprotein sentezi,
- d) Safra asid sentez ve sekresyonu,
- e) Vitamin depolanması (B12, A, D, E ve K)
- f) Endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve ekskresyonu,
- g) Hem ve safra pigmenti metabolizması,
- h) Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi,
- ı) Enterohepatik dolaşım ile ilgili fonksiyonları
- i) İmmün sistemle ilgili görevleri

KRONİK KARACİĞER PARANKİM HASTALIĞI

TANIM

Sirozun birçok farklı tanımı yapılmıştır. Bunlar arasında en öz ve belki de en iyi olanı "Karaciğeri yaygın olarak tutan, fibrozisle ve normal yapının yerini anormal nodüllerin alması ile karakterlenen bir değişim" olarak tanımlayan Dünya Sağlık Örgütü'ne ait tanımdır. Bu tanımın içine regenerasyon ile damarlanmada ve kan akımındaki değişiklikler katılmamıştır. Çünkü, nodüllerde her zaman regenerasyon bulguları görülmeyebilir; gerçek regenerasyon nodüllerine hastalığın ileri evrelerinde rastlanır. Damarlanma ve kan akımı bozuklukları ise hastalığın primer özellikleri değildir; tanımda yer alan diğer özelliklerin (fibrozis ve nodüler yapı) sonucu olarak ortaya çıkar (7).

Sirozun temel özelliği olan yaygın fibrozis sürekli hücre yıkımının sonucudur. Bu nedenle yaygın ve süregen hücre zararı oluşturan pek çok kronik karaciğer hastalığı sirozla sonuçlanır. Bunlar arasında infeksiyöz, otoimmün, metabolik hastalıklar, safra yolu hastalıkları, ilaç ve toksinlere bağlı karaciğer zararları, dolaşım bozuklukları ve bilinmeyen nedenler yer alır (7).

PREVELANS

Kronik viral hepatitlerin sebep olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevelans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevelans oranları ise şöyledir; alkolik siroz; 3000/10⁶ (Fransa'da), alfa-antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/10⁶ (İskandinavya'da), hemokromatozise bağlı siroz; 1000/10⁶ kriptojenik siroz; 700/10⁶, Primer biliyer siroz; 90/10⁶, Wilson hastalığı; 5/10⁶ dır (8,9).

SİROZUN SINIFLANDIRMASI

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Klinik uygulamalarda; etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır (10,11).

MORFOLOJİ

Morfolojik olarak ayırım mikronodüler, makronodüler ile mikro ve makro nodüllerin bir arada görüldüğü karışık (miks) şekil olmak üzere üç şekilde yapılır (12,13).

Mikronodüler siroz; çapı 3 mm'den küçük rejenerasyon nodülleri, kalın düzenli septa oluşumu ve tüm lobüllerin tutulumu ile karakterizedir. Zamanla mikros veya makronodüler tiplerle sonuçlanır . Alkolik siroz bu tipini temsil eder.

Makronodüler siroz; çapı 3 mm'den büyük, değişik boyutlarda nodüller ve septa oluşumu ile karakterize olup, büyük nodüller içinde sağlam lobüller bulunabilir. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer

Mikros siroz ; mikro ve makro nodülleri içerir. Sirotik karaciğerlerin çoğu bu gruba girer.

ETYOLOJİ

Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir (14). Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde en sık görülen sebepleri kronik viral hepatit B (HBV) ve C (HCV) iken, batı ülkelerinde en sık neden alkol kullanımınıdır (10,13,15). Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda etyolojik neden olarak viral hepatitlerin görülme sıklığı %50-90 arasında değişmekteyken, alkolik siroz sıklığı %10 dolaylarındadır. Olguların bir kısmında ise etyolojik neden bulunamaz. Bu siroz çeşidine kriptojenik siroz denir (12). Karaciğer sirozunun etyolojisinde rol alan nedenler tablo-1'de gösterilmiştir (10,12,13,15).

HİSTOLOJİK ÖZELLİKLER

Sirozda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi vasküler yatağın distorsiyonu gibi çeşitli histopatolojik bulgular görülür. Olayı başlatan hepatosellüler nekrozdur. Nekrozu fibrozis ve hepatik çatinin bozulduğu nodül oluşumu izler. Nekroz tanı anında genellikle gösterilemez. Fakat aylarca veya yıllarca sürekli varlığı siroz oluşumu için ilk şarttır. Sonuçta normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır. Siroz yaygın bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Geç dönemde fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzülmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür (10,12,13).

Karaciğer sirozunda hepatosit sayısı azalmış, nonparankimal hücre sayısı ise beş kat fazlasına kadar çıkmıştır. Bu durum sinüzoidlerle hepatositler arasında normal

karaciğer fonksiyonları için gerekli olan madde alışverişini bozar. Aynı zamanda sinüs endotelinde fenestrasyonların kaybı ile birlikte direnç artışına neden olur ve PHT'nin oluşumunda rol oynar (12).

Tablo 1. Karaciğer Sirozunun Etyolojisi

1.	Viral hepatit (Hepatit B,C,D, Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus)
2.	Alkol
3.	Biliyer tıkanıklık <ul style="list-style-type: none">o Primero Sekonder
4.	Venöz akım tıkanıklığı (Budd-Chiari sendromu, Venookluzif hastalık)
5.	Otoimmün hepatit
6.	Toksin ve ilaçlar (Amiodarone, metotreksat, pirolidiyazin, alkaloidleri)
7.	Metabolik nedenler <ul style="list-style-type: none">o Wilson hastalığıo Hemokromatoziso Alfa-1 antitripsin eksikliğio Tip-IV Glikojenozo Galaktozemio Herediter trizonemio Kistik fibrozis
8.	Herediter hemorajik telenjektazi
9.	A hipervitaminoz
10.	Sarkoidoz
11.	Yenidoğan sifilizi
12.	Malnutrisyon ve jejunoileal bypass cerrahisi sonrası
13.	Hindistan çocukluk çağı sirozu
14.	Kriptojenik

KLİNİK BULGULAR

Karaciğer sirozu başka nedenlerden dolayı yapılan araştırmalar ya da sadece bir otopsi bulgusu olabileceği gibi, özofagus varis kanaması, asit, sarılık ya da hepatik ensefalopati tablosunda da karşımıza çıkabilir. Karaciğer sirozunun semptom ve işaretleri etyolojik nedenlere özđü olanların dışında hepatosellüler yetersizliğe ve/veya PHT'ye bağlıdır (16) .

Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve bulgular evrelere göre farklılık gösterir (10,13).

Kompanse siroz olgularında tanı rutin muayene ve laboratuvar incelemeleri sırasında konur. Biyokimyasal incelemeler tamamen normal olabileceği gibi GGT ve transaminaz düzeylerinde hafif yükselmeler saptanabilir. Hastaların bir kısmı başka bir nedenden ölene kadar kompanse siroz aşamasında kalabilirler. Diğer kısmı ise aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde dekompanse siroz dönemine girerler (12,16).

Dekompanse sirozlu hastalar asit ve/veya sarılık nedeni ile hekime başvururlar. Halsizlik, yorgunluk, adale erimesi ve kilo kaybı ile başvurabilirler. Sürekli hafif ateş, septisemi, devam eden hepatosit nekrozu ya da gelişmekte olan hepatosellüler karsinom nedeni ile olabilir, ikter hepatosit yıkımının yapımından fazla olduğuuna işaret eder. Kanamaya eğilim vardır. Vücut kıllarında azalma, vasküler spider, palmar eritem, beyaz tırnak ve gonad atrofisi sıktır (12).

Etyolojiye özđü bulgular dışında karaciğer sirozunun kliniği başlıca iki olaya; hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyona bağlıdır: (13,17)

a-)Hepatosellüler yetersizlik bulguları: Başlıca hepatosellüler yetersizlik bulguları spider anjioma, telenjiektaziler, dupuytren kontraktürü, omak parmak, tırnak değişiklikleri (beyaz tırnak, lunula kaybı ve enine bandlar), palmar eritem, jinekomasti, subikter-ikter, purpuralar, epistaksis, gonadal atrofi ve kıllanmada azalma, empotans, amenore ve menstrürasyon değişiklikleridir.

b-)Portal Hipertansiyon bulguları: Splenomegali, portal tipte kollateral dolaşım, asit, özofagus varis kanamaları, pulmoner anormallikler (siyanoz, dispne) portal hipertansiyonun klinik bulgularıdır. Hepatomegali de saptanabilir. Özellikle alkolik sirozda büyük, sert ve nodüler hepatomegali tipiktir.

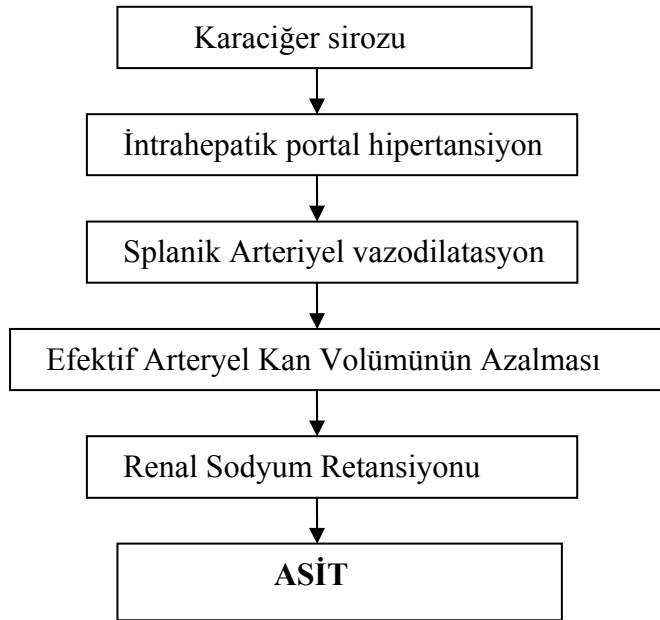
Ülkemizde sık rastlanan posthepatitik ve kriptojenik sirozlarda portal hipertansiyon bulguları, batı ülkelerinde sık rastlanan alkolik sirozlarda ise hepatomegali ve hepatosellüler yetersizlik bulguları daha ön planda görülür (13).

Karaciğer sirozunda görülen klinik bulgular aşağıda anlatılmıştır (13,17).

Assit: Karaciğer sirozunda assit oluşumuyla ilgili olarak üç tez ileri sürülmüştür. *Yetersiz doluş* teorisine göre assit oluşumunun nedeni efektif kan volümünün azalması sonucu renal sodyum ve su tutulumunun artışıdır. Sirozda total plazma volümünün artışına karşın efektif volümün azalması renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasına, sempatik sistemin uyarılmasına ve prostaglandin E2 artışına; dolayısıyla sodyum ve su tutulumuna yol açar. *Aşırı dolum* teorisinde assite neden olan temel faktör plazma volüm artışı ve bunun sonucu olarak ekstravasküler alana sıvının kaçışıdır. Üçüncü hipotez *periferik arteryel vazodilatasyon* teorisine göre ise başlıca olay sirotik hastalardaki periferik arteryel vazodilatasyon ve mikroskopik arteriyo-venöz şantların varlığıdır. Bu efektif plazma volümünün azalmasına ve dolayısıyla hormonal stimülasyona, sonuçta ise renal vazokonstrüksiyona ve sodyum ve su tutulumuna yol açar.

Arterial vazodilatasyon teorisine göre karaciğer sirozunda asit patogenezi şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1 Karaciğer sirozunda asit patogenezi



Assit genellikle tedricen ortaya çıkabileceği gibi özellikle ateş, hepatic ven trombozu ya da hepatoselüler karsinom gelişimi gibi predispoze edici durumlarda birden ortaya çıkabilir. Karında perküsyonla matite en erken fizik muayene bulgusu

olup ancak birbuçuk-iki litre kadar assit varlığında saptanabilir. Tereddüt halinde ultrasonografi ile kolayca ayırım yapılabilir. Assitin yol açtığı intraabdominal basınç artışı umbilikal, inguinal ya da abdominal insizyonlar boyunca herni gelişimini kolaylaştırır.

Sirotik hastaların yaklaşık % 6'sında plevral sıvı görülmekte, sıklıkla sağ tarafta ortaya çıkmaktadır. Plevrada sıvı toplanması assit sıvısının plevral boşluğa geçişini sağlayan diyafragma defektleri nedeniyle.

Ödem genellikle assit oluşumundan sonra görülür ve hipoproteinemi ile ilişkilidir. Assit sıvısının vena kava inferior üzerine baskısı da ödem gelişimine katkıda bulunur.

Fetor hepaticus: Metil merkaptan'dan kaynaklanan ve hastanın nefesinde hissedilen bu koku fare ölüsü ya da çürümüş meyva kokusuna benzetilir. Ağır karaciğer yetersizliğinin işaretidir.

Flapping tremor: Dorsofleksiyondaki elin bırakılınca düşüp tekrar aynı pozisyona gelmesidir. Kuşların kanat çırpması şeklinde de tarif edilmektedir.

Flapping tremor hepatic prekomaya özgü olmayıp üremi, solunum yetersizliği ya da ağır kalp yetersizliğinde de görülebilir.

Splenomegali, karında venöz kollateraller: Portal hipertansiyonun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Özofagus varis kanaması: Özofagus varisli hastaların %65'i tanıdan sonraki iki yıl içinde kanamamaktadır; ancak hastaların yarısı ilk kanamada ölmektedirler.

Sarılık: Karaciğer sirozlu olgularda ortaya çıkan sarılık karaciğer hücre yetersizliğinin sonucu olup kötü bir prognoza işaret eder. Bu nedenle sarılık nedeni olarak hastalığa sekonder eklenebilecek viral hepatit ya da intra-ekstra kolestaz nedenleri araştırılmalıdır.

Ateş: Dekompanse sirozlu hastaların yaklaşık üçte birinde genellikle 38 dereceden aşmayan ateş görülür. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyip direkt karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Septisemi son dönem hastalarda sıktır ve açıklanamayan ateş veya kötüleşme durumlarında daima şüphelenilmelidir.

Arteriyel spider: Vena kava superiorun drene ettiği bölgelerde; sıklıkla boyun, yüz, önkol ve el sırtında görülen arteriyel spider, bir merkez arteriyol ve çevreye doğru yayılan dallarından oluşur. Bastırılıp bırakılınca önce merkezin dolduğu ve sonra çevreye doğru dolunun devam ettiği gözlenir. Toplu iğne başı büyüklüğünden yarım

santimetre boyutuna kadar ulaşabilir. Neden olarak hepatik hasar sonucu östrojenin yıkımındaki yetersizlik gösterilmektedir. Alkole bağlı sirozda daha sık görülmektedir.

Palmar eritem: Elin hipotenar ve tenar bölgelerinde ve parmaklarda görülen yamalı tarzdaki eritemdir. Ancak her el ayasındaki kızarıklık palmar eritem değildir. Oluşum mekanizması arteryel spider de olduğu gibidir ve yine alkole bağlı karaciğer sirozunda daha sık gözlenmektedir.

Jinekomasti: Bazen tek taraflı olabilen jinekomasti siroz olgularında sıkça görülmemektedir. Alkolik sirozda diğer sirozlara göre daha sıktır. Meme uçlarında düğme şeklinde sertleşme ile karakterize olup glandüler dokunun hiperplazisi sonucudur. Östrojen yıkımındaki yetersizlikle ilişkilidir. Ancak sirotik hastalarda görülen jinekomastinin en sık nedeni spironolakton tedavisidir.

Testis atrofisi: Ağır karaciğer yetersizliklerinde görülen bir bulgudur. Bu da östrojen yıkımındaki yetersizlikle ilişkilidir.

Parotis büyümesi ve Dupuytren kontraktürü: Daha ziyade alkolik sirozlu hastalarda görülmektedir.

Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati: Özellikle primer biliyer siroz olgularında ortaya çıkmaktadır.

Beslenme durumu: Özellikle alkolik hastalarda ve Child C evresindeki hastalarda yağ depoları ve adele kitlesi azalmıştır. Adele azalması azalmış adele protein sentezi nedeniyledir. Özellikle ileri dönemde istirahat enerji tüketimi artmıştır.

Safra kesesi taşı: Kronik karaciğer hastalığı olan erkeklerin %18.5 ve kadınların %31.2'sinde safra kesesinde taş saptanır ve bunlar genellikle pigment taşı tipindedirler. Bu oranlar normal popülasyona göre 4-5 kat fazladır. Safrada yüksek monokonjuge bilirübin ile birlikte düşük safra tuzu/nonkonjuge bilirübin oranı pigment taşı oluşumunu predispoze etmektedir.

Peptik ülser: Karaciğer sirozunda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Kronik pankreatit ve pankreatik kalsifikasyonlar ise daha ziyade alkolik karaciğer sirozu ile ilişkilidir.

TANI

Sadece karaciğer sirozu deyimini tanı için yeterli olmamaktadır. Tanımlama etyolojik, morfolojik ve hepatik fonksiyonlar açısından yapılmalıdır. Hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için önemli ipuçları verir. Altta

yatan olası sebepleri saptamak, hastalığın başlama zamanını, seyrini ve komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması, sistemik muayenesinin yapılması gereklidir Hepatik ensefalopati, asit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özofagus varis kanaması tanıya geç ulaşıldığının ve prognozun ciddi olduğunu gösterir (10,18).

Genellikle normokrom normositer, kanamalar geliştikten sonra da hipokrom mikrositer anemi görülür. Portal hipertansiyon nedeni ile splenomegali ve hipersplenizm gelişmişse lökopeni ve trombositopeni gelişir. Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin hepatoselüler yetmezlik sonucu azalması nedeniyle protrombin zamanında (PT) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma saptanabilir. Hastalığın etyolojisine, evresine, sirozun aktivitesine göre biyokimyasal parametrelerde çeşitli değişiklikler görülebilir. Bilirubin, AST, ALT, GGT düzeyleri normal veya normalden yüksek bulunabilir. Transaminaz değerlerinde AST'de daha fazla olmak üzere hafif yükselme vardır, aktif dönemde bu oran daha da artmıştır. Bilirubin biliyer siroz dışında genellikle normal bulunur, yükselmesi dekompanse siroz geliştiğinin ya da bir komplikasyonun olduğunu gösterir (10,12).

Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan albumin düzeyi azalmış ve karaciğer dışı retiküloendotelial sistemde yapılan gamaglobulinler artmıştır. Normalde yaklaşık olarak 1 olan albumin/globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde albumin düşük, gamaglobulin yüksek bulunur (geniş tabanlı bir poliklonal gamopati örneği). Etiyolojiye yönelik olarak viral hepatit markerları, otoantikolar, serum bakır, seruloplazmin, ferritin gibi spesifik etyolojiye yönelik olarak çeşitli serolojik ve immunolojik araştırmalar yapılabilir (10).

Sirozdan kuşkulanan bir kişiye yapılacak ilk tetkiklerin başında USG gelir (Tablo2). Karaciğer sirozunda görülen USG bulguları şunlardır: (19)

Tablo 2.Karaciğer sirozunda USG bulguları

oBoyut değişikliği
oParankimal eko örneğinde kabalaşma
oNodüler yüzey
oRejeneratif ve displastik nodüller
oPHT'ye ait bulgular (asit, splenomegali, varisler vs.)

Boyut Değişikliği: Sirozun erken evresinde karaciğer boyutu büyük olabilir ancak ileri evrede küçülür. Küçülme özellikle sağ lobtadır. Sol lob ve kaudat lob sağa göre büyüktür. Kaudat lobun transvers çapının sağ lobun transvers çapına oranı normalde 0,37'dir. Bu oranın 0.65 ve üzerinde olması siroz için çok anlamlıdır . Spesivitesi çok yüksektir (%100) fakat sensitivitesi düşüktür (%43-84) . Spesivitesinin yüksek bulunduğu çalışmalarda bu sonuç, anlamlı derecede kaudat lob büyümesi yapan Budd-Chiari sendromu vakalarının çalışmada bulunmaması ile açıklanmıştır .

Parankimal Eko Örneğinde Kabalaşma: Parankimal ekojenite artışı yağlı infiltrasyonun bulgusudur. Eko örneğindeki değişim ise sirozu temsil eder. Sirozda bu iki bulgu sıklıkla bir aradadır. Buna karşılık belirgin karaciğer yetmezliğindeki olgularda bile karaciğerin normal görülebileceği unutulmamalıdır. Hepatik fonksiyon yetersizliği ve fibrozis ile USG görünümü arasında ilişki yoktur. Eko örneğindeki değişim, kabalaşma ve nodüler görünüm şeklindedir; normaldeki ince parankim yapısı kaba taneli görünüm alır. Görünüm ilerleyerek multipl hipoekoik, kitleye benzer yapılar ortaya çıkar.

Nodüler Yüzey: Karaciğer yüzeyinin nodüler görünümü 5-7.5 MHz'lik lineer transdüserlerle veya asitli olgularda daha iyi görülür. Karaciğer yüzeyinin nodularitesi sirozlu hastaların sadece % 17'sinde bulunur. Yüksek frekanslı transdüserler ile %88 olguda ortaya konabilir .

Rejeneratif ve Displastik Nodüller: Rejenerasyon nodülleri rejener hepatositler ve çevreleyen fibröz septayı ifade eder. Bu nedenle rejenerasyon nodülleri yağlı fibröz konnektif dokuyu temsil eden ince bir ekojenitenin çevrelediği izoekoik veya hipoekoik nodüller şeklindedir. Nodüller USG ile her zaman saptanamaz

Displastik nodüller veya adenomatöz hiperplastik nodüller rejenerasyon nodüllerinden daha büyüktür (çap > 10 mm) ve premalign kabul edilirler .

PHT Bulguları: Sirozla birlikte PHT bulguları da gelişir. USG'de PHT'ye bağlı olan birçok patomorfolojik bulgu gözlenebilir:

- oPortal ven çapında (PVÇ) artma
- oSplenik ven çapında (SVÇ) artma
- oPortal ven, splenik ven ve süperior mezenterik ven çaplarında inspirasyona cevabın azalması
- oSplenomegali

- oParaumblikal venin açık olması
- oVarisler
- oAsit

Endoskopi de sirozlu bir hastanın değerlendirilmesinde önem taşır. Özofagus varislerinin varlığı ve derecesi hakkında önemli bilgiler verir (12).

Siroz tanısında en önemli tanı metodu olan iğne biyopsisi perkütan olarak yapılabileceği gibi, peritonoskopi eşliğinde görerek de yapılabilir. Biyopsi neticesinde fibrozisin yanı sıra rejenerasyon nodülleri görülür ve bu bulgular tanı için önemli kriterlerdir. Hastalığın derecesi ve aktivitesi saptanırken diğer yandan etyolojik faktör hakkında da bilgi edinilebilir. Asit ve pıhtılaşma bozukluğu gibi biyopsi yapmanın imkansız olduğu durumlarda tanı, fizik muayene, laboratuvar ve etyolojik faktöre dayanarak konulabilir. USG ile splenomegali ve asit saptanması, özofagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testleri (transaminaz yüksekliği vb.) ve bir etyolojik faktörün tespiti (hepatit virusleri, alkol vb.) tanı için yeterlidir (12).

PROGNOZ

Prognoz karaciğer yetersizliği ve PHT derecesi ile yakından ilgilidir. Tedaviye dirençli asit, özofagus varis kanaması, portosistemik ensefalopati varlığı, ikterin uzun sürmesi ve protrombin zamanının uzaması gibi faktörler önemli prognostik kriterlerdir (18).

Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağkalım oranları %15, 5 yıllık sağkalım oranları ise %7-10 arasındadır. Kompanse sirozlu hastalarda, dekompanasyon oranı yılda yaklaşık %10 oranındadır. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastalığın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinikte çok sık kullanılır. Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerin puanların toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B, 10-15 ise Child C olarak yorumlanır (10,12,13).(Tablo-3)

Tablo-3 Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

	Puanlar		
	1	2	3
Asit	yok	hafif	orta(diüretikle kontrol edilebilir) tens
Ensefalopati	yok	1,2(hafif)	3,4(ileri)
Bilirubin(mg/dl)*	<2	2-3	>3
Protrombin zamanı (uzamış saniye) veya INR	1-4 <1.7	4-6 1.8-2.3	>6 >2.3
Albumin(gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8

*Primer biliyer sirozda bilirubin düzeylerinde düzeltme <4 mg/dl (1 puan),
4-10 mg/dl (2 puan), >10mg/dl (3 puan)

KOMPLİKASYONLAR

Hastalık sürecinde hastalarda çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmezse ölüme sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak asit ve spontan asit enfeksiyonları, gastrointestinal kanamalar (özofagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı), hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinoma, hepatorenal sendrom, hepatoselüler yetmezlik, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, kardiyak komplikasyonlar (hiperkinetik dolaşım, arteryel hipotansiyon), endokrin bozukluklar (Diabet, hipoglisemi, hipogonadizm) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları) (Tablo-4) (10).

Tablo-4 Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
2. Asit ve spontan asit enfeksiyonları
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Endokrin bozukluklar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

TEDAVİ

Kompanse karaciğer sirozunda etyolojik tedavi alkolik siroz, ilaçlara bağlı siroz, konjestif siroz ve sekonder biliyer siroz için geçerli olabilir. Tüm karaciğer hastalarında özellikle alkolik sirozda, alkol kullanımı yasaklanmalıdır. Ayrıca, hemokromatozda, Wilson hastalığında ve otoimmün hepatitte spesifik tedaviler söz konusudur. Bedensel yorgunluktan, travma, cerrahi girişimler ve hepatotoksik ilaçlardan sakınılmalıdır. Anemi ve enfeksiyonlar önlenmeli veya tedavi edilmelidir. Karbonhidratı bol, normal protein ve yağlı, yüksek kalorili bir diyet uygulanmalıdır. Hepato-protektif ilaçların yararı olmadığı saptandığından, kullanılmaları gereksizdir. Antifibrotik ilaç olarak kolşisin uzun süre kullanılmış ise de kesin yararlı olduğu gösterilmemiştir. Yine, steroidler, antiinflamatuvar ve prolyl hydroxylase inhibitör etkileri nedeniyle, otoimmün hepette kullanılmaktadır (13).

Dekompanse karaciğer sirozunda tedavi, özellikle asite yöneliktir. Asit tedavisinde ilk ilke, asit oluşum nedeninin doğru saptanmasıdır. Nedeninin doğru olarak belirlenmesinden sonra yatak istirahati, diyetle tuz kısıtlanması, diüretik tedavi ve parasentez adım adım izlenecek başlıca asit tedavi yöntemlerini oluştururlar. Asit tedavisi yöntemleri şunlardır (13,21,22).

1. Yatak istirahati ;Belirgin asiti olan hastalarda yatak istirahati gereklidir. Yatar durumda karaciğer ve böbrek kan akımları artar, Bu, organların fonksiyonlarını olumlu yönde etkiler.

2. Su ve Sodyum kısıtlaması; Tedavide ana ilkelerden birisidir. Diyetteki sodyum miktarı 0.5 gr veya altında olmalıdır. Son yıllarda bu miktar Na kısıtlamasının doğru olmadığı ve günde 2 gr veya 88 mEq Na verilmesi görüşü benimsenmekte ve uygulanmaktadır. Günlük sıvı miktarı ise 1 litre civarında olmalı ve sıvı kısıtlanmamalıdır. Serum Na düzeyi 120 mEq/dl 'nin altına inmedikçe sıvı kısıtlaması gereksizdir. Bir gram Na'un yaklaşık 200 ml su tutulmasına neden olduğu bilinmektedir. İstirahat ve diyetle tuz kısıtlaması ile hastaların % 10'nunda etkili bir diürez sağlanabilir. Tedaviye cevapsızlığın önemli bir nedeni, diyetle tuz kısıtlamasına uyulmamasıdır. Bu, hastaların idrarında Na analizi ile değerlendirilebilir. İdrarda Na analizi basit, ucuz ve yararlı bir tanı yöntemidir. Günlük alınan ve idrarla atılan Na miktarı dengede ise hastanın kilosu sabittir, değişmez. Ayrıca, idrarda Na analizi, tedaviye cevap ve diüretik dozu hakkında karar vermede de çok yararlıdır.

3. Diüretikler: Asitli hastaların çoğunda istirahat ve diyetle tuz kısıtlaması, yetersiz kalır. Diüretik tedavi öncesi, vücut ağırlığı, BUN, kreatinin, serum elektrolitleri (Na, K, CL), ürik asid, albumin ve özellikle idrarda Na analizi yapılmalıdır. Diüretik seçiminde, diüretiklerin etkinliği, etki süresi, yan etkileri ve ekonomik oluşlarına dikkat edilmelidir. Tedavide kullanılan diüretikler etki mekanizmalarına göre, iki grupta toplanır: Loop diüretikleri (furosemid, bumetanid, etakrinik asid) Henle kulpunun kolunda Na ve CL reabsorbsiyonunu önleyerek diürez sağlarlar. En sık kullanılanı furosemid'dir. Furosemid barsaktan hızla emilir, oral verildikten sonra 30 dakika içinde etki başlar, 1-2 saat içinde maksimuma ulaşır ve 3 - 4 saatte sona erer. Distal tubuluslara etkili ve potasyum koruyucu başlıca diüretikler ise, spironolakton, triamter amilorid'dir. Spironolakton, aldosteron antagonisti olarak etki gösterir. Yarılanma süresi 10-35 saat arasında değişir. Bu nedenle yavaş etkili ve etkisi uzun süren bir ilaç olduğu için, 72 saat aralıklarla doz ayarlanması yapılmalıdır.

Günümüzde en sık kullanılan diüretikler spironolakton ve furosemid'dir. Tedavide ilk tercih edilecek ilaç spironolaktondur. Günde 100 - 200 mg'lık dozlarla başlanır, istenen etki sağlanıncaya kadar, gerektiğinde 400 mg'lık doza çıkılabilir. Hastaların %75'inde tedavi cevabı gözlenir. Amilorid ve triamteren gibi diğer potasyum tutucu diüretikler de kullanılabilirler. Loop diüretiklerinden furosemid,

sıklıkla spironolaktona ek olarak 40- 80 mg'lık dozlarla başlanır ve azami 160 mg/g'lık dozlar kullanılır. Diüretik cevabı hastaların günlük doğru standartlarda tartılması ile değerlendirilir. Günlük kilo kaybı, ödemi olmayanlarda 0.5 kg, ödemi olanlarda 1 kg'ı aşmamalıdır. Diyetle tuz kısıtlaması ve diüretik tedaviye cevapsızlık varsa ilaca uyum yetersizliği gözden geçirilmelidir. 24 saatlik idrarda sodyum atılımının ölçülmesi de hastanın tedaviye uyumunu belirleyebilir. Her iki diüretik tedavinin maksimum dozuna cevap alınmadığı takdirde asit, refrakter asittir. Genel diüretik komplikasyonları hipopotasemi, hiponatremi, azotemi, jinekomasti, impotans ve libido kaybı, kramplar ve hepatik ensefalopati'dir. Başlıca diüretik kesilme nedenleri hepatik ensefalopati, serum Na'nun 120mEq/dl'nin altında ve serum kreatininin 2mg/dl'nin üzerinde olmasıdır.

4. Parasentez: Asit tedavisinde kullanılan en eski yöntemdir. Yine son yıllarda yapılan yeni araştırmalar parasentezin diüretikler kadar etkili olduğunu ve komplikasyonlarının belirtildiği kadar sık olmadığını ortaya koymuştur. Parasentez, tens asitli vakalarda tercih edilmelidir. Ayrıca medikal tedaviye dirençli asit varlığında hızlı ve büyük miktarda volüm uzaklaştırmak için terapötik parasentez güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak klasik asit tedavisinde istirahat, diyetle tuz kısıtlanması ve diüretik tedavinin %85 oranında başarılıdır.

Refrakter asit tedavisi; Refrakter asit diüretik dirençli asit (diyetle tuz kısıtlanması ve iki diüretik tedaviye cevap vermeyen asit) ve diüretik "intrahepatik" asit (progressif azotemi, hepatik ensefalopati ve ciddi elektrolit dengesizliği) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Refrakter asitin görülme oranı %10 olup, hastalarda 6 aylık yaşam süresi %50, bir yıllık yaşam süresi %25'dir. Refrakter asit tedavisinde kullanılan başlıca yöntemler, yan-yan portokaval şant, peritoneovenöz şant (PVS), ekstrakorporeal ultrafiltrasyon ve konsantrasyon asit reinfüzyonu, parasentez, TİPS ve karaciğer transplantasyonu'dur.

Bu yöntemler içerisinde en sık kullanılanı parasentez'dir. Parasentez hepatik venöz basınç gradientini, varis içi basıncı, varis duvar gerginliğini ve sistemik vasküler direnci azaltır . Total parasentez veya büyük hacimli (4-6 litre) tekrarlanan parasentezler şeklinde uygulanmaktadır. Asit boşaldıktan sonra, i.v. albumin (6-8 gr/L) verilir. Albumin yerine plazma genişleticileri olarak dextran-70 (8gr / L) veya hemacell (% 3.5, 150 ml/L, sentetik polimerize jelatin) verilebilir. Parasentezle

birlikte albumin verilmesinin yegane sakıncası pahalı oluşudur. Tekrarlanan parasentezin başlıca sakıncaları endojen albumin yapımının azalması ve protein kaybının olmasıdır. Yine, son yıllarda refrakter asit tedavisinde TIPS'de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır ve karaciğer transplantasyonu için bir köprü görevi de yapabilir.

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant: (TIPS) Asit gelişiminde altta yatan temel bozukluk PHT olduğu için, portal basıncı düşürmeye yönelik uygulamalar asit oluşumunu azaltabilir. TIPS, sağ internal juguler ven yoluyla karaciğer içerisine hepatic ven ve portal ven dalları arasına yerleştirilen bir stentle oluşturulan bir şanttır. İdrar çıkarımında artışa, asitte belirgin veya tam düzelmeye ve hastaların çoğunda diüretik tedavisinin ortadan kalkmasına veya doz azaltılmasına neden olmuştur. Geç dönemde böbrek fonksiyonlarında düzelmeye, nutrisyonel ve hayat kalitesinde iyileşme gibi faydalı etkileri de gözlenmiştir. Ancak bu uygulamadan sonra hepatic ensefalopati, erken tromboz, ileri dönemde şantta daralma gibi komplikasyonlar görülebilir. TIPS, Child C hastalarda mortaliteyi arttırması nedeniyle önerilmemektedir.

Karaciğer transplantasyonu en ideal tedavi yöntemidir. Yegane sakıncası yeterli sayıda donör bulunamamasıdır. Gelecekte, xenografların kullanılabilir hale gelmesi, belki bu sorununda çözümü olacaktır.

OSTEOPOROZ

TANIM

Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır. Osteoporoz kelime anlamı olarak; kemiğin delikleşmesidir. Dünya Sağlık Örgütü ise osteoporozu; düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artma ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır, şeklinde tanımlar (23,24). Bu tanım düşük kemik kütlesi ve kırık riski arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymaktadır. Kemik mineral yoğunluğu (BMD) kemik gücünün yaklaşık %85'ini açıklamakta ve BMD'de her 1 SD azalma kırık riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır (25,26).

Preklinik dönemde, hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Bu asemptomatik dönem, osteopeni olarak adlandırılmaktadır. Bu kavram kargaşasının önlenmesi için, 1996 yılında Amsterdam'daki Dünya Osteoporoz

Kongresi sonunda Osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Dual Enerji X Ray Absorbsiyometre (DEXA) yöntemi kullanılarak elde edilen BMD veya kemik mineral içeriği (BMC) değerlerine ve kırık varlığına göre yapılan bu tanımlar şunlardır (23-27).

Normal: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun 1 standart sapmanın (SD) altında olması

Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -1.0 SD ile -2.5 SD arasında olması

Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -2.5 SD'dan fazla olması.

Yerleşmiş osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun -2.5 SD'nin üstünde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olması.

EPİDEMİYOLOJİ

Osteoporozla ilişkin epidemiyolojik bilgiler tanı kriterlerinin olmaması ve kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon sağlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak oldukça kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla hastalığın en önemli objektif bulgusu olan kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Osteoporozla bağlı olduğu kabul edilen kırıklar, önemli maddi kayıplara ve sakatlıklara yol açmaktadır. Kırıklar sıklıkla vertebra, femur ve el bileğinde oluşmaktadır. Vertebrada oluşan kırıklar çoğunlukla kompresyon fraktürü şeklindedir. 1000 kişide yılda ekstremitelerde kırığı görülme sıklığı kadınlarda daha fazladır (1000 kişide yılda kadın/erkek 19/7.3). Kalça kırığı 1.3/0.8; ön kol kırığı 7.3/1.7; humerus kırığı 2/0,7; diğer kırıklar 8.4/4 oranlarında görülür. Yaşlı kadınlarda kalça kırığına bağlı ölüm oranları İsveç ve Almanya için 163/100000, Danimarka için 135/100000'dir. 50 yaşında bir kadının kalça kırığına bağlı ölüm oranı yaklaşık %2.8'dir (28-30).

Kemik mineral yoğunluğu da kırık sıklığı ile ilişkili olmakla birlikte çeşitli toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Örneğin Japon kadınlarda kemik yoğunluğu düşük olmasına karşın kalça kırığı sıklığı beyaz kadınlarda %50 daha azdır. Türkiye'nin de katıldığı MEDOS çalışmasında da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir. MEDOS çalışmasında ayrıca ülkelere göre kalça kırığının kadın ve erkek farklılıkları ortaya konmuştur (27).

SINIFLAMA

Osteoporoz için yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak bir çok sınıflama geliştirilmiştir (Tablo 5)(27).

Tablo 5. Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması

Yaşa göre	1. Juvenil 2. Erişkin 3. Senil
Etyolojiye göre	1. Primer 2. Sekonder
Lokalizasyona göre	1. Genel 2. Bölgesel
Tutulan kemik yapıya göre	1. Trabeküler 2. Kortikal
Histolojik görünümüne göre	1. Hızlı yapım-yıkım döngülü 2. Yavaş yapım-yıkım döngülü

Albright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır.

a) 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz

b) 65 yaş üzerinde her iki cinsten görülen senil osteoporoz

c) Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedeninin ortaya koyulmadığı idiyopatik osteoporoz.

Daha sonraki yıllarda Riggs ve Melton tarafından postmenopozal osteoporoz için Tip I osteoporoz, senil osteoporoz için ise Tip II osteoporoz terimleri ortaya atılmıştır. Buna göre Tip I osteoporoz 75 yaşın altında oluşur; el bileği ve vertebra kırıkları ön plandadır. Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırığı ile karakterizedir (Tablo 6)(27).

Tablo 6 Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırılması

	<i>Tip I</i> <i>Postmenapozal OP</i>	<i>Tip II</i> <i>Senil OP</i>
<i>Yaş</i>	50-75	>75
<i>Patogenez</i>	Artmış osteoklastik aktivite Artmış kemik rezopsiyonu	Azalmış osteoklastik aktivite Azalmış kemik formasyonu
<i>Tutulan kemik</i>	Trabeküler	Kortikal+trabeküler
<i>Kırık lokalizasyonu</i>	Vertebra,el bileği	Proksimal femur,humerus
<i>Kemik Kayıp Hızı</i>	Hızlı kısa sürede	Yavaş kısa sürede
<i>Esas Neden</i>	Menapoz	Yaşlanma

ETYOLOJİ

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma, etyolojik faktörlere göre yapılmaktadır. Etiyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (Tablo 7)(20).

Tablo-7 Osteoporozun etyolojisine göre sınıflandırma

I-Primer Osteoporoz:	
a-İdyopatik osteoporoz	-Juvenil idyopatik osteoporoz -Erişkin idyopatik osteoporoz
b-İnvolyonel osteoporoz	-Tip 1 (postmenopozal) osteoporoz -Tip 2 (senil) osteoporoz

II-Sekonder Osteoporoz:	
1-Endokrin nedenler	-Hipertiroidi -Hipogonadizm -Hiperparatiroidi -Hiperprolaktinemi -Diabetes mellitus -Over agenezisi -Cushing hastalığı
2- Kollajen sentez bozuklukları:	-Ehler – Danlos sendromu -Osteogenesis imperfekta -Homosistinüri -Marfan sendromu
3- Malign hastalıklar	-Multiple myeloma -Lösemi -Lenfoma -Sistemik mastositoz
4- Beslenme bozuklukları	-Diyette kalsiyum azlığı -Artmış protein tüketimi -Yüksek sodyum ve fosfat alımı
5- Hepatik ve gastrointestinal nedenler	-Subtotal gastrektomi -Malabsorpsiyon -Ağır malnutrisyon -Primer bilier siroz -İnflamatuvar barsak hastalıkları -Karaciğer sirozu -Laktaz eksikliği
6-İlaçlar	-Glikokortikoidler -Heparin -Antikonvulsanlar -Etanol -Kemoterapötikler -Alüminyum -Tiroit hormonu -Lityum
7- İmmobilizasyon	
8-Romatizmal hastalıklar	
9- Diğer nedenler	-Alkolizm -Sigara -KOAİ -Skorbüt

I-Primer Osteoporoz:

a-İdyopatik osteoporoz

-Juvenil idyopatik osteoporoz ; Tipik olarak puberte öncesinde görülmekle birlikte özellikle hızlı büyüme döneminde olan genç çocuklarda da olabilen, çok sık görülmeyen klinik bir durumdur. Tıp literatüründe ilk defa 1965 yılında Dent ve Friedman tarafından tarif edilmiştir (31). Başlangıç yaşı ortalama 8-14 yaşları arasında olan bu osteoporoz formunun en dikkat çekici özelliği iki-dört yıl içinde kendiliğinden iyileşme göstermesidir. Juvenil osteoporozun patogenezinde hem kemik yapımının azalması (32) hem de yıkımının artışı (33) sorumlu tutulanlar olmuştur. Bilinen bir biyokimyasal ya da endokrinolojik bir bozukluk yoktur. Hastalık her iki cinsten eşit oranda görülür.

-Erişkin idyopatik osteoporoz; 30-50 yaş arası erkeklerde daha sık görülür. Aksial iskelet tutulumu daha sıktır (34).

b-İnvolyusyonel osteoporoz

-Tip 1 (postmenopozal) osteoporoz; Kadınlarda doğal menapozla birlikte ortaya çıkan östrojen eksikliğinin yol açtığı kemik hastalığıdır. 50-75 yaş arası kadınlarda sıktır (kadın/erkek oranı 6:1). Kortikal kemiğe oranla trabeküler kemik kaybı daha şiddetlidir ve akseleredir. Vertebra (crush-çökme) ve distal radius fraktürleri daha sıktır. Parathormon genellikle baskılanmıştır (34).

-Tip 2 (senil) osteoporoz; Yaşlanma sürecine bağlı olarak meydana gelir. Tip II osteoporoz genellikle 70 yaşından sonra görülür. Kadın ve erkekteki sıklığı birbirine yakındır (kadın/erkek oranı 2:1). Kortikal ve trabeküler kemik kaybı vardır. Femur boynu, proksimal femur, proksimal tibia ve pelvis kırıkları sıktır. Parathormon ve alkali fosfataz düzeyleri hafifçe artmıştır (34)(Tablo 7).

II-Sekonder Osteoporoz:

1-Endokrin nedenler

-Hipertiroidi; Hipertiroidide kortikal kemik kaybı olmaktadır. Tirotoksikoz osteoporozu, artmış kemik kaybına bağlıdır. Daha önce tirotoksikoz geçirmiş olanlarda kalça kırığı insidansı artmış bulunur. Hipotiroidi tedavisi sırasında doz aşımı olmadıkça osteoporoz riskinde herhangi bir artış olmaz. Hipertiroidi durumunda olanların ötroid durumda olan kontrol grubuna göre, daha düşük kemik mineral yoğunluğu gösterdikleri de saptanmıştır (35).

-Hipogonadizm; Genellikle hipogonadizm osteoporozun kemik yapımında azalma ile ilişkilidir. Kemik yapımında azalma ile seyredışı, gonad steroidleriyle bağlantılı olan yerel büyüme (growth factors) azalışına bağlıdır. Gonad hormonları hem büyüme hormonunun hemde büyüme faktörlerinin salgılanışını etkilerler (36).

-Hiperparatiroidi; Primer hiperparatiroidide görülen kemik lezyonlarına osteitis fibroza sistika jeneralizata (OFSJ) denilmektedir. Bu histolojik bir tanıdır. Osteoklast sayısı artmış, rezorbsiyon alanlarında kemik dokusu yerini fibröz doku almıştır. PTH'nin aşırı salgılanması ile önce osteopeni oluşmakta, geç rezorbtif etki ile tipik kemik lezyonları ortaya çıkmaktadır. Kemik yapımı ve yıkımı birlikte gitmekte fakat yıkım daha ön plana geçmektedir. Sonuçta mineralize olmayan osteoid doku artmakta ve yaygın fibroz gelişmektedir. Sekonder hiperparatiroidi serum kalsiyum düzeyini düşüren herhangi bir nedenle meydana gelebilir (37).

-Hiperprolaktinemi; Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı bozularak hipogonadizm tablosu gelişir. Bunun sonucunda da radius ve lomber vertebra kemiklerindeki dansitede de azalma olur.

-Diabetes mellitus; Tip I diabet ile kemik yoğunluğunda azalma arasında ilişki olduğu yönünde bilgiler vardır. Diabetin süresi yada metabolik kontrolün kemik minarel yoğunlunu nasıl etkilediği tam açıklığa kavuşturulamamıştır (38). Buna karşın tip II diabetli hastalarda kemik yoğunluğu çoğunlukla normal yada artmış olarak bulunmaktadır (39). Bu hastalarda nöropati, hipoglisemi ve vasküler hastalıklar gibi komplikasyonlar nedeni ile düşmeye ve kırık oluşumuna eğilim artar (40).

-Cushing hastalığı; Gerek Cushing hastalığında, gerek tedavi amacıyla kortikosteroid kullanılmasında osteoporoz görülmesi, kemik yapımı üzerine osteoblast fonksiyonunu baskılayarak, kemik rezorbsiyonunu artırır. Barsaktan kalsiyum emilimini olumsuz etkileyerek, yerel sitokinler ve büyüme faktörleri üzerinden etkili olur (41).

2- Romatizmal hastalıklar

-Romatoid artrit; Patogenezinde önemli rol oynayan prostoglandin E, interlökin 1 ve tümör nekrozis faktör alfa gibi medyatörlerin aynı zamanda kemik dönüşümünde de önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Romatoid artrit önemli bir klinik belirtisi olan jukstaartiküler osteoporozda bu sitokinler primer rol oynamaktadırlar. Elin subkondral kemik dansitometrisi ölçümleri hastalığın progresyonun izlenmesinde yeni bir teknik olarak önem kazanmaktadır. Romatoid

artritli hastalarda BMD ile serum CRP düzeyi arasındaki ilişki bulunmuş olup, bu göstergenin BMD için en az idrar piridinolin düzeyi kadar önemli olduğu öne sürülmüştür (42).

3- Malign hastalıklar

-Multiple myeloma; Multiple myeloma da osteoporozu yol açan patolojik koşullar arasındadır. Plazma hücreleri B hücrelerinden farklılaşırlar. Multiple myelomada, anormal plazma hücrelerinden, osteoklast uyarıcı sitokinlerin salgılanması, osteopeniye rol açar. Bunlar da, interleukin-1, interleukin- 6, tümör nekroz faktör ve lenfotoksindir (43). Multipl myelomada, kemik oluşumu göstergesi olan alkali fosfataz artmamıştır. Artan göstergeler, kemik rezopsiyonu göstergeleridir (44).

-Lösemi; Akut lenfoblastik lösemi (ALL) geçirenlerde sürvi önemli derecede uzamış olduğundan, bu hastalarda osteopeni görülebilmektedir (45).

4- Beslenme bozuklukları

-Diyette kalsiyum azlığı; Yaşlandıkça barsaktan kalsiyum emilimi azalır. 70 yaş ve üzerinde bu oran %50 kadardır. Serum Kalsiyumunda azalma PTH seviyesinde artışa neden olur. Bu da kemik döngüsünü ve kemik kaybını artırır (46).

-Yetersiz D vitamini alımı; Yaşlanma ile birlikte D vitamininin emilimi (%40) ve deride üretimi azalır. Yaşlıların yaklaşık %80'inde D vitamini eksikliği bildirilmiştir. Bu da diğer faktörlerin yanı sıra güneş ışınlarından yeterince faydalanmama da etkindir (46). Postmenopozal osteoporotik kadınlarda D vitamini desteği; barsaktan kalsiyum emilimini arttırarak, negatif kalsiyum dengesini düzeltir. Ancak yaşlandıkça barsaktaki vitamin D reseptörleri de azaldığından vitamin D'de azalmaktadır.

-Yüksek sodyum alımı; Yüksek sodyumlu diyetin, üriner kalsiyum ve kemik turnoverinin göstergesi olan hidroksiprolin atılımını artırdığı, deney hayvanlarında ve insanlarda gösterilmiştir (47).

5- Hepatik ve gastrointestinal nedenler

-Spru (Çölyak hastalık) durumunda osteomalasi sık görülmektedir. İdyopatik osteoporozlu hastaların %12'sinde antigliadin antikorlar müsbet bulunmuştur. Aynı yaş grubundan fakat osteoporozlu olmayan kişilerde antigliadin antikorların müsbet olma oranı %3'dür. Biyopsi ile yapılan bir çalışma, osteoporoz grubunda spru insidansının, normal kontrol grubuna göre on kat arttığını göstermektedir (41).

-*Primer biliyer siroz*; Primer biliyer sirozda da osteoporoz ve fraktür insidansı artar. Osteomalasi de biliyer sirozda sık görülür. Primer biliyer sirozlu kadınlarda kemik kaybı hızı, kontrol grubunun iki katıdır. Biliyer sirozda osteoblast fonksiyonu gerilemiş, kemik yapımı yavaşlamış, kemik yıkımı ise kontrol grubuna göre belirgin derecede artmıştır (49).

6-İlaçlar

-*Heparin*; Diferansiye osteoklast sayısını ve fonksiyonunu artırarak kemik rezorbsiyonunda artışa neden olmaktadır (50). Osteoporoz gelişimi tedavinin uzunluğuna (4-5 aydan fazla) ve dozuna (günde 15.000 U den fazla) bağlıdır. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler klasik heparine göre daha az oranda osteoporoza neden olmaktadır (51).

-*Antikonvulsanlar*; Antikonvulsan ilaç kullanan epileptiklere BMD %10-30 azalmaktadır. Antikonvulsanlar hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak D vitamini metabolizmasını hızlandırır ve barsaklardan emilimini azaltırlar (52).

7- *İmmobilizasyon*; Serum kalsiyum düzeyinde artma, serum paratiroid hormon ve D vitamini düzeylerinde ise azalma olur. İdrarda hidroksiprolin ve kalsiyum atılımı artmıştır (53). Hemiparezik hastalarda tutulan ekstremitelerde immobilizasyon süresi ile orantılı olarak kemik yoğunluğunda azalma olduğu bildirilmiştir (54). Disk hernisi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda haftalık kemik kaybı %0,9'lara varmaktadır (55).

8- Diğer nedenler

-*Alkolizm*; Fazla miktarda kronik alkol kullanımı, kemik kütlelerinde azalma ve kırıklarda artışa neden olmaktadır. Ayrıca alkol kullanımı düşme riskini de artırmaktadır. Etanolün osteoblastlar üzerine direkt etkisi ile formasyon azalır. Kemikte mineralizasyon ve trabeküler volüm azalır. Barsak emiliminin bozulması ve hepatik yıkımın artması sonucu serum vitamin D düzeyi azalır. Kronik alkolizmde serum kortizol düzeyleri artar. Hipogonadizm, idrar kalsiyum artışı, immobilité ve karaciğer fonksiyon bozuklukları eşlik edebilir (56).

-*Sigara*; Aşırı sigara kullanımı osteoporozun en önemli risk faktorlerinden birisidir (57). Sigara içenlerde, içmeyenlere göre menopoz yaşı 1-2 yıl daha erken olarak tespit edilmiştir (58).

RİSK FAKTÖRLERİ

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin belirlenmesi, yüksek risk altındaki bireylerin tespiti, etyolojinin anlaşılması ve koruyucu tedavilerin gelişmesine yardımcı olur. Koruyucu tedavi, kemik kaybını yavaşlatıp kaybı durdurduğu için çok önemlidir. Osteoporotik risk faktörlerinin bir kısmı değiştirilemez (yaş, ırk, genetik yapı gibi), bir kısmı ise değiştirilebilir (beslenme, sedanter yaşam ve sigara gibi) faktörlerdir (59).

Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri:

1-Değiştirilemez faktörler

Yetişkin dönemde kırık yönünden kişisel hikaye
Birinci derece yakınında kırık hikayesi
Kadın cinsiyet
İlerlemiş yaş
Kafkas ırkı
Demans

2- Potansiyel olarak değiştirilebilir faktörler

Düzenli sigara kullanımı
Düşük vücut ağırlığı(58 kg'dan az)
Östrojen eksikliği
Düşük kalsiyum alımı
Alkolizm
Uygun düzeltmeye rağmen bozulmuş görme
Tekrarlayan düşmeler
Yetersiz fiziksel aktivite
Düşkünlük

-Geçirilmiş kırık öyküsü; Kişide herhangi bir fraktürün varlığı, bir sonraki fraktür oluşma riskini artırmaktadır. Mevcut her fraktür bir sonraki fraktür riskini 2-3 kat artırmaktadır (60).

-Birinci derece akrabalarda kırık öyküsü; Kendisinde ve ailesinde kırık öyküsü olanların osteoporoz açısından risk altında oldukları gösterilmiştir (61).

-*Yaş*; Kalsiyum absorpsiyonunda ve vitamin D aktivasyonunda azalma, osteoblastların fonksiyonlarında ve yaşam sürelerinde azalma ve seks hormonlarının konsantrasyonlarında azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (62).

-*Beyaz ırk*; Genel olarak siyah ırkta BMD daha yüksektir. Siyah ırkta PTH ve Vitamin D'nin rezoptif etkisine direnç yüksektir (59).

-*Kadın cinsiyet*; Normalde kemik kütlesi erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Erkeklerdeki pik kemik kütlesi kadınlarda %25-30 daha fazladır (63). Her iki cinsiyette, 40-50 yaşları sonrası apendiküler kemikten yıllık ortalama kayıp %0,5'tir. Bu oran kadınlarda menapozu takip eden dekadlarda yıllık ortalama %1 dolaylarına çıkar. 60-65 yaşlarından sonra bu hız düşer (64).

-*Erken menopoz (<45 yaş)*; Fizyolojik menapozu giren kadınlarda kemik kütlesinde ilk yıllarda yıllık % 1 ve ileri yaşlarda %5 kayıp olurken; özellikle 45 yaşından önce yapılan cerrahi menapozda bu oran %20'lere çıkmaktadır (47).

-*İnaktif ve sedanter yaşam*; Fiziksel aktivite, pik kemik kütlesinin oluşmasına, kazanılmış BMD'nin sürdürülmesine ve kendisine yük bindiren iskelet bölgelerinde fraktür riskinin azalmasına katkıda bulunur (65,66). Sedanter bir yaşam tarzının artmış fraktür riskiyle birlikte olduğu hem ekolojik hem de vaka-kontrollü çalışmalarda bildirilmiştir (47).

KLİNİK

Osteoporoz tıpkı anemi gibi bir tanı değil bir tanımlamadır. Altta yatan nedenin açıklanması gerekir. Her hastalıkta olduğu gibi hastanın anemnezi alınır, fizik muayenesi ve biyokimyasal tetkikleri yapılır, kesin tanı konularak uygun tedavi şekli belirlenmeye çalışılır. Ne yazık ki osteoporozun major klinik bulgusu kırıktır. Ağır osteoporozu bağı kırılabilirlik artışı sonucunda, normal kişide kırık oluşturmayacak kadar düşük enerjili bir travma, bu kişilerde kırık oluşturabilir (34).

En ciddi fraktür bölgesi kalça olmakla beraber el bileği ve vertebra kırıkları da ciddi derecede ağrı, deformite ve hareket kısıtlanmasına yol açmaktadır. Beyaz bir kadının tüm hayatı boyu kalça fraktürü geçirme riski %17,5; erkeğin ise %6 olarak hesaplanmaktadır. Kadınlarda vertebra fraktür riski %15,6; distal ön kırığı riski %16; erkeklerde vertebra kırığı %5; ön kol kırığı riski %2,5 olarak bildirilmektedir. Bu sayılan her üç bölgedeki kırıktan birinin oluşma riski 50 yaş üzerindeki kadında %39,7; erkekte %13 civarındadır. Bu tahmin gene de gerçek durumu

yansıtmamaktadır, çünkü sessiz vertebra fraktürlerinin büyük kısmı teşhis edilememektedir. Ciddi bir travma olmaksızın 50 yaşından sonra meydana gelen herhangi bir kırık durumunda akla osteoporoz gelmelidir (34).

Osteoporozun çok uzun bir subklinik dönemi vardır. Bu dönemde hiçbir şikayet veya bulgu yoktur (Kemiklerin sessiz hırsız). Genellikle ilk belirti sırt ağrısıdır. Bazen bu ağrı birden ve ön belirti olmaksızın başlayabilir. Çok şiddetli olabilir. Genellikle ağır bir şey kaldırdıktan sonra ortaya çıkar. Keskin veya yanıcı bir karakterdedir; ağırlık kaldırmakla veya hareketle artmaktadır. Genellikle bu durum vertebrada kompreksiyon fraktürü olduğunda ortaya çıkar. En çok 12. torasik veya 1.lomber vertebra etkilenmektedir. Kronik dejeneratif disk ağrısı ise daha çok alt lomber bölgede hissedilmektedir. Kırık iyileştikten sonra ağrı geçer. Paravertebral kas spazmına bağlı künt ağrı daha uzun süre devam edebilir. Üst üste tekrarlayan vertebra fraktürlerine bağlı deformiteler, dorsal kifoz oluşması (dul kadın kamburu) ve boy kısalması tipiktir. Çok ağır vakalarda alt kostalar, iliak kemiğe dayanabilir. Toraksın genişlemesi kısıtlanacağından vital kapasite ve egzersiz toleransı azalır; restriktif akciğer hastalığı ve pulmoner komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Abdominal boşluk daralacağı için semptomatik hiatus hernisi, nonspesifik gastrointestinal şikayetler olur. Abdominal protüzyon dikkati çeker (34).

Osteoporozun en ağır komplikasyonu kalça fraktürüdür. Kalça fraktürlerinin erken hastane mortalitesi %4 civarındadır. İlk yılda mortalite %20-30'lara ulaşmaktadır. Kalça fraktürü sonrası vakaların yarısı kendi kendine yürüyemez hale gelir. Hastaların üçte biri tamamen bir başkasına bağımlı hale gelmektedir (34).

Ön kol kırıklarının komplikasyonları elde kuvvetsizlik, kavrama güçlüğü, post-travmatik osteoartrit, refleks sempatik distrofidir. İntraartiküler kırıklardan sonra median ve unlar sinir sıkışmaları olabilir (34).

TANI

Kemik yoğunluğunu ölçüm teknikleri şunlardır:

- a) Single foton absorbsiyometrisi (SFA)
- b) Dual foton absorbsiyometri (DFA)
- c) Kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT)
- d) USG
- e) Dual X-Ray absorbsiyometri

Günümüzde osteoporoz tanısı, dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile BMD ölçümüne dayanmaktadır. Osteoporoz tanısı için standart referans proksimal femurdan DEXA ölçümüdür, fakat diğer bölgelerdeki osteoporoz olasılığı da yakın klinik değerlendirmeyi gerektirmektedir (67). Kırık riski değerlendirmesi total kalça, femur boynu ve lomber vertebradaki en düşük BMD ölçümlerine dayanarak yapılmalıdır. DEXA, güvenilirliği, geçerliliği, hızı, kullanım kolaylığı ve rölatif olarak daha düşük iyonize radyasyon düzeyleri nedeniyle BMD tanısı için en yaygın kullanılan tekniktir (68). DSÖ tarafından BMD T skorunun < -2.5 olması ile yapılan osteoporoz tanımı, beyaz postmenopozal kadınlar içindir. Z skoru; aynı yaş ve cinsteki normal kişilerin ortalaması, T skoru ise; verilen bir BMD ölçümünün normal gençlerdeki (genellikle ortalama 30 yaşındaki sağlıklı bir birey) ortalama BMD'den standart sapması olarak tanımlanmaktadır. Fakat bu standart geçerliliği ve uygunluğu araştırılmaksızın değişik ırklar için ve de erkekler için kullanılmıştır. Yine de, frajilite kırığı öyküsü olması haricinde, BMD kırık riskinin en kuvvetli belirleyicisidir (69-71).

Kronik karaciğer hastalarında kemik dansitesinin ne zaman ölçülmesi gerektiği konusunda halen tartışmalar var (72-74). Bu da kişisel temelde osteoporozu ve kırık riskini tahmin etmede zorluk olarak karşımıza çıkar. En az direnç gösteren yılda her Kronik Karaciğer hastasına BMD bakılması önerilir. BMD mutlaka Karaciğer Transplantasyonu öncesi değerlendirilmelidir ve belkide tüm siroz hastalarında kolestatik Karaciğer hastalarında BMD'nin ayrıcalığı daha azdır. "American Gastroenteroloji Associotin" rehberinde PBS'li tüm hastalara teşhiste, diğer hastalıklarda da bilirubin değerleri 3 kat kadar yükselirse BMD önermektedir (73).

65 yaşın üstünde kronik karaciğer hastalığı olan 7,5mg/gün'den fazla ve 3 aydan uzun süren kortikosteroid alan hastalarda osteoporoz tedavisi önerilir. Daha genç hastalarda eğer BMD T skor $-2,5$ 'in altında ise önerilir (72-75).

Osteoporozda Labarauvar Tetkikleri

Primer osteoporoz tanısı konulmadan önce sekonder osteoporoz nedenlerinin dışlanması gereklidir. Bunun için geniş klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Hemoglobun, lökosit ve lökosit formülü, sedimantasyon hızı gibi tetkikler habis hastalıkları (özellikle hematolojik) ekarte etmek için gereklidir. Tam idrar tahlili (pH dahil), asit baz değerlendirmesi, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, intakt parathormon (PTH), açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT, serum 25-OH D vitamin düzeyleri (gerekten vakalarda 1,25(OH) D vitamin düzeyleri), TSH, serbest

T4, premenapozal kadınlar ve erkeklerde LH, FSH, prolaktin, plazma testesteron veya östradiol düzeyleri, serbest idrar kortizolü (veya bir gecelik 1 mg deksametazon süpresyon testi), 24 saatlik idrarda kalsiyum ve sodyum miktar tayini yapılabilir. Klinik bulguların gerektirdiği durumlarda idrarda homosistin, Bence Jones proteinürisi, anti-gliadin antikorları ve son olarak da kemik biyopsisi (tetrasiklin işaretlemesi ile histomorfometrik tetkik) ve/veya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılabilir (34).

OSTEOPOROZUN ÖNLENMESİ

Kronik karaciğer hastalarında osteoporoz önleme ve tedavi stratejileri şekil 2’de anlatılmıştır (3).

1. Kalsiyum ve vitamin D

Birçok çalışmada kalsiyum ve D vitamini desteği alan hastalarda kemik kaybının yavaşladığı gösterilmiştir. Diyetle günlük olarak alınması gereken kalsiyum ve vitamin D, 19-50 yaşları arasında, sırasıyla 1000 mg ve 400 IU’dur; 50 yaşından sonra ise almaları gereken kalsiyum miktarı 1500 mg/güne, vitamin D ise 800 IU/güne çıkmaktadır (76). Kalsiyum ve vitamin D’nin osteoporoz tedavisinde gerekli yardımcı öğeler olduğunu ama tek başlarına yeterli olmadıklarını unutmamak gerekir.

2. Egzersiz

Büyüme sırasında ağırlıkla yapılan egzersizler kemik kitlesini artırır. Düzenli fiziksel aktivitenin aktivite yapmamaya göre kalça kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir (77). Ancak bu yararlı etki egzersiz bırakıldığında ortadan kalkmaktadır. Egzersizin kemik kırığını azaltmadaki en önemli etkisi kas gücünü artırarak kas koordinasyonunu artırması ve böylece düşme riskini azaltmasındandır (78).

3. Diğer yaşam tarzı değişiklikleri

Osteoporozun önlenmesi için sigaranın bırakılması, fazla alkol alımından kaçınılması, diyetle alınan kalsiyumun ve D vitamininin artırılması ve yeterli güneş ışığına maruz kalınması önemlidir.

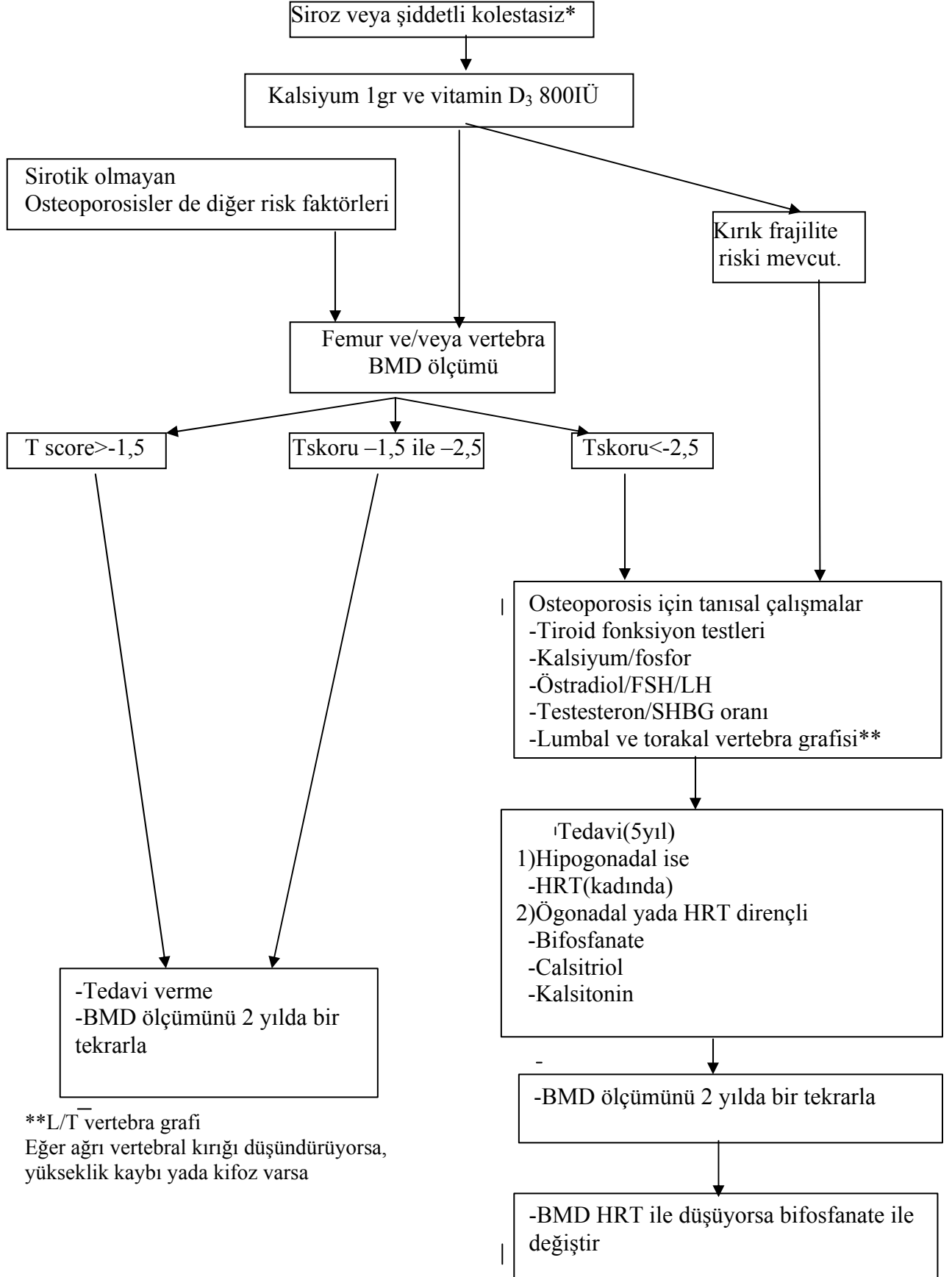
TEDAVİ

Karaciğer hastalarında osteoporoz tedavisinin temelini, postmenapozal hastalarda kullanılan tedavi oluşturur. Kronik karaciğer hastalarında osteoporoz önleme ve tedavi stratejileri şekil 2’de anlatılmıştır (3).

Şekil 2 Kronik karaciğer hastalarında osteoporoz önleme ve tedavi stratejileri

*Şiddetli kolestazis

-Bilirubin >3xnormal ve süresi >6ay



Tedaviler antiresorbif ve anabolik tedaviler olarak ikiye ayrılabilir.

1. Antiresorbif tedavi

a. Bisfosfonatlar: Bisfosfonatlar, özellikle de ikinci kuşak amino-bisfosfonatlar (alendronat ve risedronat) osteoporoz tedavisi için ilk seçenek ilaçlardır. Bisfosfonatlar, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek ve osteoklastik apoptozisi arttırarak işlev görür. Üç aydan daha uzun süre 7.5 mg/gün prednizolona eşdeğer dozda kullanılan glukokortikoidler yüksek oranda kemik kaybı ve kırık riskine yol açmaktadır. Steroide bağlı osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde etkinliği gösterilmiş tedavi seçenekleri alendronat 10 mg/gün veya 70 mg/hafta, siklik etidronat, risedronat 5 mg/gün ve oral bisfosfonatları tolere edemeyenler için intravenöz pamidronattır (79,80). Bisfosfonatların kullanımına bağlı en sık yan etkiler kadın ve erkeklerde benzerdir ve üst gastrointestinal sistem yan etkilerini (dispepsi ve karın ağrısı gibi) içerir. Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika altında), strüktür ve akalazyza gibi özefagusun boşalmasını geciktiren anomalilerin varlığında alendronat kullanımı kontrendikedir.

b. Kalsitonin: Kalsitonin, osteoklastların sayı ve aktivitesini azaltmak suretiyle kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bir polipeptid hormondur. Klinik uygulamalarda genellikle salmon kalsitonin kullanılır. Subkutan injeksiyon veya nasal spray şeklinde verilebilir. Birkaç ay veya 1-2 yıllık kalsitonin tedavisinden sonra kemik yapımını duraklaması ile kalsitonin yararlı etkisi ortadan kalkmaktadır (kalsitonin reseptörlerinde down-regülasyon). Bu bakımdan kalsitonin devamlı kullanılmayıp 2 veya 3'er aylık aralarla kullanılması etkisini arttıracaktır (34).

c. Androjen tedavisi: Androjenler osteoblastları stimüle edip, osteoklastları inhibe ederek kemik homeostazında önemli bir role sahip gibi görünmektedir (81). Gösterilmiş hipogonadizmi olan, özellikle de epifizleri açık erkeklerde testesteron tedavisinin BMD'yi anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (82,83). Testesteron tedavisi için değişik seçenekler mevcuttur. İntramusküler testesteron enjeksiyonları hasta için en ucuz yol olsa da, bu yol ideal değildir. Çünkü hormon düzeylerinde ciddi dalgalanmalara neden olabilir, ağrılıdır ve uygulama için sık olarak hekime başvuruyu gerektirir (84). Tipik doz rejimi iki haftada bir intramusküler olarak uygulanan 100-150 mg'dır (85). Cilde yapıştırılan ilaç emdirilmiş yama (transdermal patch) ya da topikal şeklinde uygulanım daha pahalıdır ancak fizyolojik diüurnal testesteron

düzeyleri elde edilebilmektedir. Testesterona bağlı yan etkiler akne, ödem, uyku apnesi, dislipidemi, polisitemi, azospermi, jinekomasti ve prostat bozukluklarıdır. Prostat kanseri öyküsü olanlarda testesteron kontrendikedir. Testesteron tedavisi sırasında bazal hematokrit, lipid paneli, prostat-spesifik antijen bakılmalı ve altı ayda bir bu değerler kontrol edilmelidir. Güncel kanıtlar ışığında, testesteron tedavisi, hipogonadizmi olan erkekler için, kar zarardan fazla ise, osteoporozun önlenmesinde bir seçenektir. Yine de alendronat ve teriparitidin hipogonadizmi olan erkeklerde etkili olduğu gösterilmiş olduğundan dolayı bu grupta seçilecek ilaç bu iki ilaçtan biri olmalıdır (86).

d.Östrojen tedavisi; Postmenopozal osteoporozun etkin önleme ve tedavi modalitesinde ilk seçenek, östrojen ya da östrojen + progesteron replasman tedavisi olmalıdır. Bilinen tüm östrojen ve progesteron formları, kemik üzerinde olumlu etkiye sahiptir (87).

Östrojen replasmanı ile sağlanan kemik dokuya yönelik olumlu gelişmeler şunlardır:

- Barsaktan kalsiyum absorpsiyonu artar
- Böbrekten kalsiyum atılımı azalır
- Kemik formasyonu artar
- Kemik rezorpsiyonu azalır
- Kemik döngüsü (turnover) yavaşlar

Östrojen tedavisinde kemik kütlesinin aynı düzeyde devamını sağlayabilmek için gerekli serum östradiol düzeyi 40-50 pg/ml olarak kabul edilir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar, düşük doz östrojen replasman tedavisini gündeme getirmiş ve daha düşük kan östradiol düzeylerinde de kemik dokunun korunabileceği ileri sürülmeye başlanmıştır. Bu konuda Bruce Ettinger ve arkadaşları, düşük kan seviyelerindeki minimal oynamaların kemik dokuda belirgin profilaksi sağladığını göstermişler, 10-20 pg/ml serum östradiol düzeylerindeki kemik yoğunluğunun 5 pg/ml'ye göre çok daha yüksek, kırıkların ise belirgin bir şekilde daha az olduğunu bulmuşlardır. Düşük doz östrojen replasmanı, temel olarak tedaviye progesteron ilave edilmemesi ve dolayısıyla kardiyovasküler sistemdeki progesteron negatif etkisinin ortadan kaldırılmasını amaçlamaktadır (87).

Oysa sadece progesteronun bile kemik doku üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. Özellikle 21 karbonlu progestinler formasyonu arttırıcı ve

rezorpsiyonu azaltıcı etki göstermekte, 19 karbonlu androjenik potensi yüksek progesterinler ise rezorpsiyonu azaltmalarına karşın formasyonda belirgin artış yapmamaktadırlar. Progesteronlar dolaylı olarak aynı zamanda yeni kemik formasyonunu engelleyen glikokortikoidlerin kemik üzerindeki bu olumsuz etkilerini azaltırlar. Bu maddelerin etkileri kortikal kemikte, trabeküler kemiğe oranla daha fazladır (87).

Günümüzde en sık kullanılan konjuge östrojenlerin, kemik üzerinde etkin dozu 0.625 mg/gün'dür. Bu doz, 5 mg/gün alendronat ile eşdeğer kabul edilmekte ise de son günlerde kullanıma giren selektif östrojen reseptör modülatörlerinden raloksifenin günlük ortalama dozu olan 60 mg, bunların yanında daha az etkindir (87)

Yapılan araştırmaların ortak verilerine göre, veriliş yolu fark etmeksizin uygun dozlarda kullanılan östrojen replasmanı ile postmenopozal kemik yapım yıkım dengesizliği önlenir ve total kemik mineral yoğunluğunda ilk yılda yaklaşık %5 oranında artış sağlanır. Replasman uygulanan bir kadında vertebra kırık insidensi %60, morbidite ve mortalitesi yüksek olan femur proksimal kırıkları %30-40 oranında azalır. Aynı zamanda yaşlı osteoporotik kadınlarda, yeni vertebra kırıklarının ortaya çıkması %60 oranında engellendiği gibi uzun süreli östrojen replasmanı ile ileri yaş femur proksimal kırıklarına bağlı ölümler %49-50 oranında azalır. Tüm bunların haricinde özellikle yerleşmiş osteoporozu bulunan postmenopozal kadınlarda, kemik mineral yoğunluğu üzerine daha az etkili olabilmesine rağmen, kırık insidansını yine %50 oranında azaltır. Bu durum, muhtemel kemik strüktürü üzerindeki olumlu etkisine bağlanmaktadır (87).

2. Anabolik tedaviler

a. İnsan paratiroid hormonu: Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş olan insan paratiroid hormonu, teriparatid, osteoporoz tedavisinde FDA tarafından onaylanmış olan ilk anabolik ajandır. Etkisini osteoblast farklılaşmasını, fonksiyonunu ve yaşam süresini arttırarak gösterir (88). Parathormon ile ilgili yapılan çalışmalarında en can sıkıcı taraf, ratlarda görülen artmış osteosarkom riskidir ve bu nedenle osteosarkom gelişme riski artmış olanlara (Paget hastalığı olanlar, açıklanamamış alkalin fosfat yüksekliği olanlar, pediatrik hastalar, epifizleri açık olan gençler ve iskelete radyoterapi almış olan hastalar) PTH uygulanmamalıdır. Öyküsünde hiperkalsemi ya da hiperparatiroidi olanlara da PTH tavsiye edilmemektedir. Aynı zamanda iki yıldan uzun süreli kullanımın güvenliği ve etkinliği hakkında da yeterli

veri olmadığından, iki yıldan uzun süreli kullanım önerilmemektedir. En sık yan etkiler hiperkalsemi, sersemlik ve bacak kramplarıdır.

3. Kombinasyon tedavisi

Yakın zamanda yapılmış bir kombinasyon tedavisi çalışmasında ilginç sonuçlar ortaya konmuştur. Finkelstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek başına alendronat, tek başına PTH ve her ikisi birlikte kullanılmış ve çalışmanın sonunda PTH'nin tek başına verilmesinin diğer gruplara göre vertebra ve femur boynu BMD'lerinde anlamlı olarak daha fazla artış sağladığı gösterilmiştir (89). Bu sonuç tam olarak açıklanamamakla birlikte yazarlar, alendronatın PTH bağımlı kemik oluşumunu azaltmak suretiyle, PTH'nin etkisini azalttığını düşündüklerini belirtmişlerdir.

4. Diğer tedaviler

a. Tiyazid diüretikler: Hiperkalsiüri düşük BMD ile birlikte ve erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla hiperkalsiüri görülür (82). Tiyazid diüretikler idrarda kalsiyum atılımını azaltarak kalsiyum dengesini olumlu yönde etkiler. Diüretiklerle yapılmış çalışmalarda birtakım yararlı etkiler gösterilmiş olmakla birlikte bu konuda birtakım çelişkiler mevcuttur ve osteoporoz tedavisinde tavsiye edilmeden önce daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

b. Florid: Floridin de osteoporoz tedavisinde kullanımı önerilmiştir ancak bu konuda çok az kanıt vardır. Ringe ve arkadaşlarının yaptığı üç yıllık randomize kontrollü bir çalışmada yararlı etkiler gösterilmiştir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır (90).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Bölümü'nde takip edilen, 44 karaciğer sirozu tanısı konulan (26 erkek, 18 kadın, ortalama yaşı $48,18 \pm 12,2$) hasta ile yaş ve cins ile uyumlu metabolik bir hastalığı olmayan, kemik yoğunluğunu etkilediği bilinen ilaç ve alkol kullanmayan 27 kontrol vakasında (12 erkek, 15 kadın, ortalama yaşı $32,89 \pm 12,007$) gerçekleştirildi (Tablo 9).

Siroz tanısı karaciğer biyopsisi ile, biyopsi yapılamayan olgularda ise klinik ve laboratuvar bulguları ile konuldu. Malign hastalığı olanlar, Diabetes mellituslular, tiroid, paratiroid ve kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hiç birisi, kalsiyum, Vitamin D ve kortikosteroid almıyordu. Karaciğer sirozlu hastaların Child-pugh sınıflamasına göre dağılımı, Child A:19 hasta (%43,2), Child B:12 hasta (%27,3), Child C:13 hasta (%29,5) idi.

Hastaların rutin biyokimyasal incelemelerinde, kalsiyum (7,6-10.8 mg/dl), fosfor (2.5-4.5 mg/dl), albümin (3.5-5.2 g/dl), aspartat aminotransferaz (AST, 0-35 u/L), alanin aminotransferaz (ALT, 0-45 u/L), alkalen fosfataz (ALP, 30-130 u/L) ve gama glutamiltransferaz (GGT, 0-55 u/dL) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle (Olympus AU 2700; Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany), kemik metabolizmasına ait değişiklikleri gösteren, 25-hidroksi vitamin D3 (20-120 ng/ml) düzeyi HPLC yöntemiyle (Shimadzu;Chromsystems Instruments Chemicals GmbH, Munich, Germany), parathormon (PTH, 12-72 pg/ml), büyüme hormonu (GH, 0-1.0 ng/ml), kortizol (2,5-12,5ug/dl), tiroid stimülan hormon (TSH, 0,4-4 mIU/ml), serbest T3 (sT3, 1,8-4,2pg/ml), serbest T4 (sT4, 0,8-1,9 ng/dl), prolaktin (2,5-17 ng/ml),

estradiol (E2, 0-56 pg/ml) ve total testesteron (200-810 ng/dl) düzeyleri “chemiluminescent enzyme immunoassay” yöntemiyle (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) ölçüldü. Kemik yoğunluğu ölçümleri noninvaziv bir yöntem olan, dual enerji x-ray absorbtometry (DEXA) ile [Hologic QDR 4500 W (S/N 49584), Waltham, MA, USA] ölçüldü. Tüm vakalarda kemik mineral yoğunluğu (BMD) lomber vertebra (L2-4), ön kol ve femur boynunda saptandı. T skoru: Hastanın kemik kitlesinin, genç erişkin referans popülasyonun ortalama maksimum kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapması olarak tanımlanırken, Z skoru ise hastanın kemik kitlesinin, yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapması olarak belirtildi (141). Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre genç erişkin popülasyonun kemik kitle ortalama değerinin 2,5 standart sapmanın (SD) altında olması osteoporoz , ≤ -1 ve $> -2,5$ SD olması osteopeni, > -1 SD olması normal olarak tanımlandı (142).

Çalışmaya katılanların boyları; ayakbasız olarak, kiloları kalın giysiler çıkarılarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (BMI) vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı. BMI’si $< 18,5$ kg/m^2 altında olması; düşük kilolu, 18,5-24,9 kg/m^2 arası olması normal, 25-29,9 kg/m^2 arası olması fazla kilolu, 30-39,9 kg/m^2 arası olması obezite, > 40 kg/m^2 üstünde olması morbid obezite olarak tanımlandı (143).

İstatiksel analiz, gruplar arası karşılaştırmalarda, student-t testi, grupların kendi içinde değerlendirmesinde one-way ANOVA, korelasyon çalışmaları ise Pearson’un korelasyon analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İlk grupta 44 kronik karaciğer hastası, ikinci grupta 27 kontrol grubu hastası olmak üzere toplam 71 hastadan oluşan çalışma grubu ele alındı.

Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı incelendiğinde, erkeklerin 26'sı (%59), kızların da 18'i (%41) hasta grubunda; erkeklerin 12'si (%44) ve kızların da 15'i (%56) kontrol grubunda idi, demografik özellikleri Tablo 8 ve Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8. Kronik karaciğer hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Kronik Karaciğer (n=44)	Kontrol (n=27)	P değeri
Yaş(yıl)	48,18±12,265*	32,89±12,007	P<0,0001
Boy(cm)	165,23±9,006	166,26±8,667	A.D.
Kilo(kg)	68,83±12,80	66,52±13,18	A.D.
BMI(kg/m ²)	25,24±4,44	23,83±3,49	A.D.

A.D:Anlamli değil

* Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir

Tablo 9 . Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımları

	erkek	kadın	P değeri
Kronik karaciğer	46,96±9,585	49,94±15,486	A.D.
(n=44)	(n=26)	(n=18)	
Kontrol	30,58±9,681	34,73±13,635	A.D.
(n=27)	(n=12)	(n=15)	

A.D:Anlamli değil

Hasta grubundaki erkek hastaların yaş ortalaması 46,96±9,585 yıl, kadın hastaların 49,94±15,486 yıl idi. Kontrol grubunda ise erkeklerin yaş ortalaması 30,58±9,681 yıl iken kadınların ki 34,73±13,635 yıl idi (Tablo 9). Cinsiyet ayırımı yapmadan toplam hastaların hasta grubundaki yaş ortalaması 48,18±12,265 yıl, kontrol grubunda ise 32,89±12,007 yıl idi (Tablo 8). Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasındaki yaş ortalamasında kontrol grubu hasta grubuna göre gençti (p<0.05) (Tablo 9).

Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında BMI (sırasıyla 25,24±4,44 kg/m² ve 23,83±3,49 kg/m²; p=0,16), boy (sırasıyla 165,23±9,006 cm ve 166,26±8,667 cm; p=0,63) ve kilo (sırasıyla 68,83±12,80kg ve 66,52±13,18 kg; p=0,46) istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametre ortalamalarının Karşılaştırılması

	Kronik Karaciğer (n=44)	Kontrol (n=27)	P değeri
25-hidroksi vitamin D3	13,32±10,96*	20,43±8,79	P<0,05
Parathormon(pg/ml)	76,18±44,33	51,22±29,88	P<0,05
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	8,77±0,67	10,06±0,44	P<0,001
P ⁻ (mg/dl)	3,31±0,74	3,57±0,68	A.D.
ALP (IU/L)	134,14±94,63	99,71±91,71	A.D.
AST (IU/L)	60,66±39,37	22,81±12,39	P<0,001
ALT (IU/L)	56,30±72,00	26,30±20,60	P<0,05
TSH (mIU/ml)	1,74±2,97	1,51±1,26	A.D.
sT3 (pg/ml)	2,93±1,11	3,81±0,47	P<0,001
sT4 (ng/dl)	1,22±0,32	1,30±0,19	A.D.
Prolaktin (ng/ml)	11,54±5,59	11,84±10,35	A.D.
GH (ng/ml)	6,10±7,88	0,81±2,18	P<0,05
Kortizol (ng/ml)	11,294±7,25	12,15±4,85	A.D.
Albumin (g/dl)	3,58±0,81	4,57±0,30	P<0,001

* Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir

A.D:Anlamlı değil

Hasta grubundaki hastaların 25-hidroksi vitamin D3 ortalama değeri; $13,32 \pm 10,96$ ng/ml iken, kontrol grubunda $20,43 \pm 8,79$ ng/ml olarak tespit edildi. 25-hidroksi vitamin D3 düzeyleri kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında siroz hastalarında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.006$) (Tablo 10).

Hasta grubundaki hastaların PTH ortalama değeri; $76,18 \pm 44,33$ pg/ml iken, kontrol grubunda $51,22 \pm 29,88$ pg/ml olarak tespit edildi. PTH ortalamaları açısından, hasta grubunda belirgin düzeyde yükseklik saptanırken, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.012$) (Tablo 10).

Alkalin fosfataz ortalama değeri; hasta grubunda 226.67 ± 72.64 u/lt bulunurken, kontrol grubunda 214.05 ± 72.61 u/lt olarak bulundu. Alkalin fosfataz değerinde hasta grubunda yükseklik saptanırken; istatistiksel olarak gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı bulunmadı ($p=0.133$) (Tablo 10).

Serum kalsiyum hasta grubunda $8,77 \pm 0,67$ mg/dl iken, kontrol grubunda $10,06 \pm 0,44$ mg/dl idi. Serum kalsiyum ortalamaları açısından, hasta grubunda belirgin düzeyde düşüklük saptandı ($p=0.0001$) (Tablo 10).

Serum albumin hasta grubunda $3,58 \pm 0,81$ g/dl iken, kontrol grubunda $4,57 \pm 0,30$ g/dl idi. Serum albumin ortalamaları açısından, hasta grubunda belirgin düzeyde düşüklük saptandı ($p=0.0001$) (Tablo 10).

Hasta ve kontrol grubunda ölçülen fosfor (sırasıyla $3,31 \pm 0,74$ mg/dl ve $3,57 \pm 0,68$ mg/dl; $p=0,13$), tiroid stimulan hormon (sırasıyla $1,74 \pm 2,97$ mIU/ml ve $1,51 \pm 1,26$ mIU/ml; $p=0,7$), sertbert T4 (sırasıyla $1,22 \pm 0,32$ ng/dl ve $1,30 \pm 0,19$ ng/dl; $p=0,29$), prolaktin (sırasıyla $11,54 \pm 5,59$ ng/ml ve $11,84 \pm 10,35$ ng/ml; $p=0,87$) ve kortizol (sırasıyla $11,294 \pm 7,25$ ng/ml ve $12,15 \pm 4,85$ ng/ml; $p=0,58$) değerleri istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı derecede farklılık bulunmadı (Tablo 10).

Hasta ve kontrol grubunda ölçülen AST (sırasıyla $60,66 \pm 39,37$ IU/L ve $22,81 \pm 12,39$ IU/L; $p=0,0001$), ALT (sırasıyla $56,30 \pm 72,00$ IU/L ve $26,30 \pm 20,60$ IU/L; $p=0,0,39$), ve GH (sırasıyla $6,10 \pm 7,88$ ng/ml ve $0,81 \pm 2,18$ ng/ml; $p=0,001$) değerleri istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek bulundu (Tablo 10).

Tablo11. Hasta ve kontrol grubunun serum östradiol ve serum testesteron düzeyleri

		Kronik Karaciğer	Kontrol	P değeri
	Estradiol (ng/ml)	99,16±113,32	100,65±74,104	P=0,96
Kadın	T. testesteron (ng/ml)	101,17±153,94	42,82±24,20	P=0,15.
	Estradiol (ng/ml)	70,00±31,47	48,17±19,10	P=0,03.
Erkek	T.testesteron (ng/ml)	602,29±335,56	516,91±171,76	P=0,41.

Serum östradiol ve testesteron değerleri sirozlu olgularda sırasıyla kadınlarda 99,16±113,32 ng/ml ve 101,17±153,94 ng/ml; erkeklerde 70,00±31,47 ng/ml ve 602,29±335,56 ng/ml saptandı. Kontrol grubundaki olgularda ise sırasıyla kadınlarda 100,65±74,104 ng/ml ve 42,82±24,20 ng/ml, ayrıca erkeklerde sırasıyla 48,17±19,10 ng/ml ve 516,91±171,76 ng/ml saptandı. Serum östradiol ortalamaları açısından, erkek hasta grubunda anlamlı düzeyde yükseklik saptandı (p=0,03). Diğer sonuçlar sirozlu olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (p>0,05) (tablo 11).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun kemik dansitometri değerleri

	Kronik Karaciğer (n=44)	Kontrol (n=27)	P değeri
Vertebra T	-2,06±1,23** %38,6 (17/44)*	-1,27±1,27 %14,8(4/27)	P=0,01
Femur T	-1,49±1,15 %22,7(10/44)	-0,84±1,19 %7,4 (2/27)	P=0,02
Ön kol T	-2,53±1,26 %47,7(21/44)	-1,64±1,12 %18,5(5/27)	P=0,03

*osteoporoz sonuçları T skoruna göre alınmıştır.

** Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir

Sirozlu olgunun kemik dansitometri vertebra T, Ön kol T ve Femur T ölçümlerine göre sırasıyla ortalama değerleri; -2,06±1,23, -2,53±1,26 ve -1,27±1,27 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise sırasıyla ortalama değerleri -1,27±1,27, -1,64±1,12 ve -0,84±1,19 olarak saptandı. Sirozlu olgularda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir osteoporoz sıklığı bulundu (sırasıyla p=0,01, p=0,02 ve p=0,03). Sirozlu 44 olgunun vertebra T, ön kol T ve femur T ölçümlerine göre

sırasıyla 17'inde (%38,6), 21'inde (%47,7) ve 10'unda (%22,7) osteoporoz saptanırken, kontrol olguların 4'ünde (%14,8), 5'inde (%18,5) ve 2'inde (%7,4) osteoporoz mevcuttu. Kemik dansitometri ölçümlerinde en fazla etkilenen ön kol kemiği idi (tablo 12).

Tablo 13. Osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan sirozlu olguların biyokimyasal parametre ortalamalarının karşılaştırılması

	Osteoporoz (+) Sirozlu hastalar (n=17)	Osteoporoz (-) Sirozlu hastalar (n=27)	P değeri
25-hidroksi vitamin D3	14,73±13,41	12,42±9,27	A.D.
Parathormon (pg/ml)	72,82±28,54	78,29±52,31	A.D.
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	8,70±0,73	8,80±0,64	A.D.
P ⁻ (mg/dl)	3,34±0,58	3,28±0,84	A.D.
ALP (IU/L)	121,70±54,10	141,96±113,33	A.D.
AST (IU/L)	56,29±28,78	63,40±45,09	A.D.
ALT (IU/L)	40,88±18,08	66±90,11	A.D.
TSH (mIU/ml)	2,47±4,56	1,29±1,11	A.D.
sT3 (pg/ml)	2,82±0,79	2,99±1,29	A.D.
sT4 (ng/dl)	1,24±0,25	1,21±0,37	A.D.
Prolaktin (ng/ml)	10,75±5,86	12,04±5,47	A.D.
GH(ng/ml)	6,43±6,10	5,89±8,92	A.D.
Kortizol (ng/ml)	10,87±4,63	11,55±8,57	A.D.
Albumin (g/dl)	3,35±0,66	3,73±0,87	A.D.
Hastalık süresi	5,5±4,87	6,18±6,49	A.D.
Hastaların yaşı	48,29±13,20	48,11±11,89	A.D.

AD;Anlamli değil

Osteoporoz saptanan ve osteoporoz saptanmayan sirozlu grublar arasındaki yaş (sırasıyla 48,29±13,20 yıl ve 48,11±11,89 yıl; p=0,96), 25-hidroksi vitamin D3 (sırasıyla 14,73±13,41 ng/ml ve 12,42±9,27 ng/ml; p=0,50), Parathormon (sırasıyla 72,82±28,54 pg/ml ve 78,29±52,31 pg/ml; p=0,69), kalsiyum (sırasıyla 8,70±0,73 mg/dl ve 8,80±0,64 mg/dl; p=0,65), fosfor (sırasıyla 3,34±0,58 mg/dl ve 3,28±0,84

mg/dl; p=0,78), ALP (sırasıyla 121,70±54,10 IU/L ve 141,96±113,33 IU/L; p=0,49), AST (sırasıyla 56,29±28,78 IU/L ve 63,40±45,09 IU/L; p=0,56), ALT (sırasıyla 40,88±18,08 IU/L ve 66±90,11 IU/L; p=0,26), TSH (sırasıyla 2,47±4,56 mIU/ml ve 1,29±1,11 mIU/ml; p=0,20), Prolaktin (sırasıyla 10,75±5,86 ng/ml ve 12,04±5,47 ng/ml; p=0,46), GH (sırasıyla 6,43±6,10 ng/ml ve 5,89±8,92 ng/ml; p=0,82), kortizol (sırasıyla 10,87±4,63 ng/ml ve 11,55±8,57 ng/ml; p=0,76) ve albumin (sırasıyla 3,35±0,66 g/dl ve 3,73±0,87 g/dl; p=0,13) değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 13).

Osteoporoz saptanan sirozlu olguların hastalık süresi 5,5±4,87 yıl iken, osteoporoz saptanmayan olgularda ortalama hastalık süresi 6,18±6,49 yıl idi. Hastalık süresi ile osteoporoz arasında korelasyon bulunmadı (p=0,71).

Tablo 14. Osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan sirozlu olguların serum östradiol ve serum testesteron düzeyleri

		Osteoporoz (+) Sirozlu hastalar (n=17)	Osteoporoz (-) Sirozlu hastalar (n=27)	P değeri
	Estradiol (ng/ml)	68,25±44,57	114,62±134,76	P=0,42.
Kadın	T. testesteron (ng/ml)	161,80±261,38	70,86±50,63	P=0,24
	Estradiol (ng/ml)	72,92±23,88	67,86±36,74	P=0,69
Erkek	T.testesteron (ng/ml)	633±209,10	579,77±410,55	P=0,69

Serum östradiol ve testesteron değerleri osteoporoz mevcut sirozlu olgularda sırasıyla kadınlarda 68,25±44,57 ng/ml ve 161,80±261,38 ng/ml; erkeklerde 72,92±23,88 ng/ml ve 633±209,10 ng/ml saptandı. Osteoporozu olmayan sirozlu olgularda ise sırasıyla kadınlarda 114,62±134,76 ng/ml ve 70,86±50,63 ng/ml, ayrıca erkeklerde sırasıyla 67,86±36,74 ng/ml ve 579,77±410,55 ng/ml saptandı. Ancak osteoporozlu grub ile osteoporozu olmayan sirozlu hastalar arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 14).

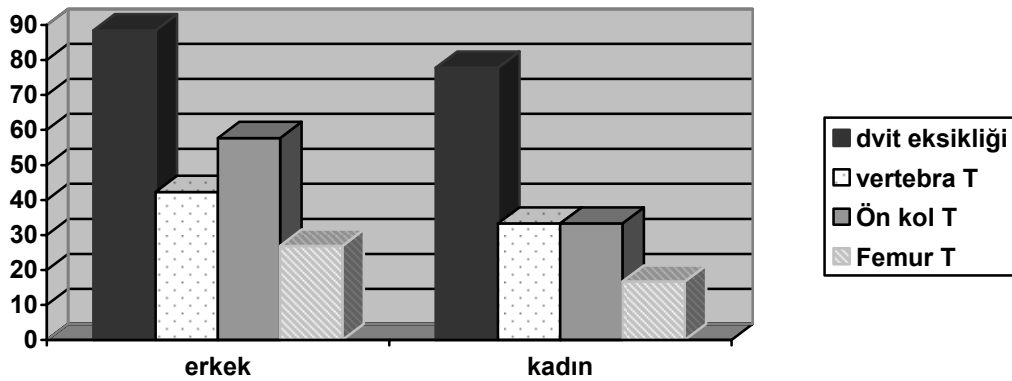
Tablo 15. Sirozlu erkek ve kadınların 25-OH D vit, albumin ve kemik dansitometri değerleri

	Erkek (n=26)	Kadın (n=18)	P değeri
Dvit eksikliği %84(37/44)	12,14±7,50** %88,5(23/26)	15,02±14,70 %77,8(14/18)	P=0,39
Albumin eksikliği %50(22/44)	3,49±0,92 %61,5(16/26)	3,71±0,62 %33,3(6/18)	P=0,38
Vertebra T* %38,6(17/44)	-2,32±1,01 %42,3(11/26)	-1,69±1,44 %33,3(6/18)	P=0,09
Femur T %22,7(10/44)	-1,66±0,97 %26,9(7/26)	-1,25±1,36 %16,7(3/18)	P=0,25
Ön kol T %47,7(21/44)	-2,83±1,22 %57,7(15/26)	-2,10±1,22 %33,3(6/18)	P=0,06

*osteoporoz sonuçları T skoruna göre alınmıştır.

** Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir

Şekil 3 Sirozlu erkek ve kadın olgularının osteoporoz ve D vitamin eksikliği sıklığı



Hasta grubu erkek ve kadın olgularına göre incelendiğinde 25-hidroksi vitamin D3 ve albumin ortalamaları; erkek grubunda sırasıyla 12,14±7,50 ve 3,49±0,92 g/dl saptandı. Kadın grubunda sırasıyla 15,02±14,70 ve 3,71±0,62 g/dl saptandı. 25-

hidroksi vitamin D3 ve albumin değerinde hasta erkek grubunda daha düşük eksiklik saptanırken; istatistiksel olarak gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı bulunmadı (p=0.38) (Tablo 15) (Şekil 3).

Hasta erkek ve kadın grubu vertebra T, ön kol T ve femur T kemik dansitometrisi incelendiğinde; erkek grubunda vertebra T, ön kol T ve femur T ölçümleri sırasıyla $-2,32 \pm 1,01$; $-2,83 \pm 1,22$ ve $-1,66 \pm 0,97$ saptanırken, kadın grubundaki vertebra T, ön kol T ve femur T ölçümleri sırasıyla $-1,69 \pm 1,44$; $-2,10 \pm 1,22$ ve $-1,25 \pm 1,36$ saptandı. Vertebra T, ön kol T ve femur T ölçümleri erkek grubunda daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,09, p=0,06 ve p=0,25) (Tablo 15) (Şekil 3).

Tablo 16. Hastalık evresi ile osteoporoz değerlerinin karşılaştırması*

Hastalık şiddeti	Vertebra T	Önkol T	Femur T
Kontrol	$-1,278 \pm 1,27^*$	$-1,641 \pm 1,12$	$-0,841 \pm 1,19$
	%14,8 (4/27)***	%18,5 (5/27)	%7,4 (2/27)
Child A	$-1,821 \pm 1,59$	$-1,984 \pm 1,14$	$-1,50 \pm 0,90$
	%31,6 (6/19)	%31,6 (6/19)	%21,1 (4/19)
Child B	$-1,925 \pm 1,59$	$-3,075 \pm 1,48$	$-1,45 \pm 1,59$
	%33,3 (4/12)	%66,7 (8/12)	%25 (3/12)
Child C	$-2,562 \pm 0,77$	$-2,854 \pm 1,27$	$-1,538 \pm 1,09$
	%53,8 (7/13)	%53,8 (7/13)	%23,1 (3/13)
P	p1=0,1	p1=0,3	p1=0,04**
	p2=0,1	p2=0,02**	p2=0,1
	p3=0,02**	p3=0,02**	p3=0,08
	p4=0,8	p4=0,02**	p4=0,9
	p5=0,05	p5=0,03**	p5=0,9
	p6=0,2	p6=0,6	p6=0,8

* Değerler 'ortalama \pm standart sapma' olarak verilmiştir.

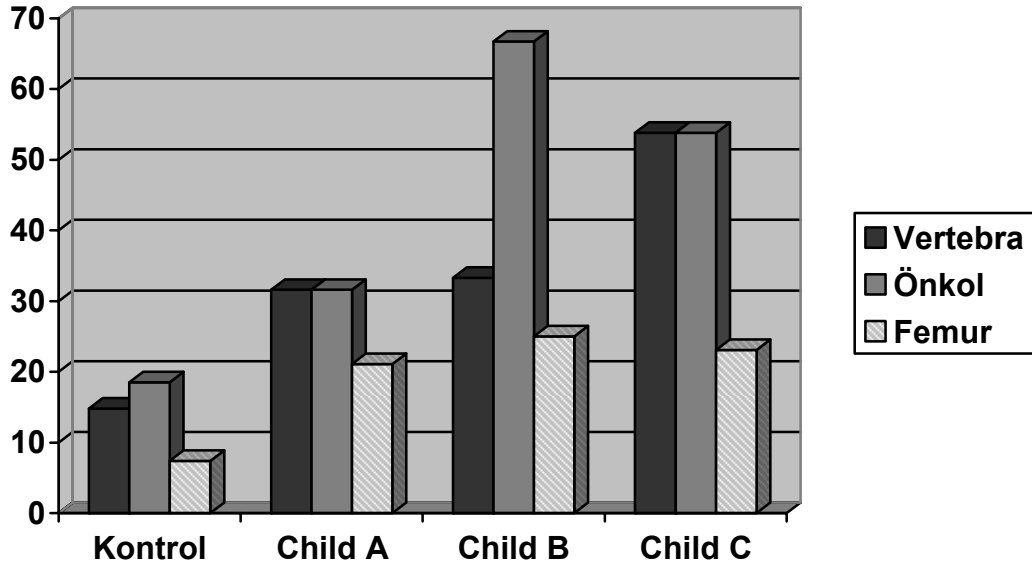
** p<0.05 (istatistiksel olarak anlamlı değerler)

***Osteoporoz sıklığı

- p1:** Child A ve kontrol grubunun karşılaştırılması
p2: Child B ve kontrol grubun karşılaştırması
p3: Child C ve kontrol grubun karşılaştırması
p4: Child A ve Child B grubun karşılaştırılması
p5: Child A ve Child C grubun karşılaştırması
p6: Child B ve Child C grubun karşılaştırması

Child klasifikasyonuna göre sınıflama yapıldığında child A grubundaki 19 hastanın vertebra T ölçümüne göre 6'sında (%31,6) ön kol T ölçümünde 6'sında (%31,6) ve femur T ölçümüne göre 4'ünde (%21,1), child B grubundaki 12 hastanın vertebra T ölçümüne göre 4'ünde (%33,3), ön kol T ölçümünde 8'inde (%66,7), femur T ölçümüne göre 3'ünde (%25) ve child C grubunda ise 13 olgunun vertebra T ölçümüne göre 7'sinde (%53,8), ön kol T ölçümünde 7'sinde (%53,8) ve femur T ölçümüne göre 3'ünde (%23,3) osteoporoz saptandı. Child sınıflamasına göre hastalığın şiddeti ile osteoporoz arasındaki ilişki ön kol kemiğinin daha fazla etkilendiğini göstermektedir (Tablo 16)(Şekil 4).

Şekil 4. Hastalığın evresi ile kontrol grubu arasındaki osteoporoz sıklığı



Tablo 17. Z skoruna göre hastalık evresi ile osteoporoz değerlerinin karşılaştırması

Hastalık şiddeti	Vertebra Z	Önkol Z	Femur Z
Kontrol	-1,081±1,19* %11,1 (3/27)***	-1,477±0,86 %14,8 (4/27)	-0,388±1,13 %0 (0/27)
Child A	-1,178±1,28 %15,8 (3/19)	-1,331±1,11 %21,1 (4/19)	-0,2±0,85 %0 (0/19)
Child B	-1,35±1,73 %33,3 (4/12)	-2,441±1,70 %58,3 (7/12)	-0,20±1,36 %0(0/12)
Child C	-2,06±0,85 %38,5 (5/13)	-2,34±1,15 %46,2 (6/13)	-0,39±0,90 %0 (0/13)
P	p1=0,7 p2=0,5 p3=0,01** p4=0,7 p5=0,03** p6=0,1	p1=0,6 p2=0.02** p3=0,01** p4=0,03** p5=0,01** p6=0,8	p1=0,5 p2=0.6 p3=0,9 p4=0,9 p5=0,5 p6=0,6

* Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir.

** p<0.05 (istatistiksel olarak anlamlı değerler)

***Osteoporoz sıklığı

p1: Child A ve kontrol grubunun karşılaştırılması

p2: Child B ve kontrol grubun karşılaştırması

p3: Child C ve kontrol grubun karşılaştırması

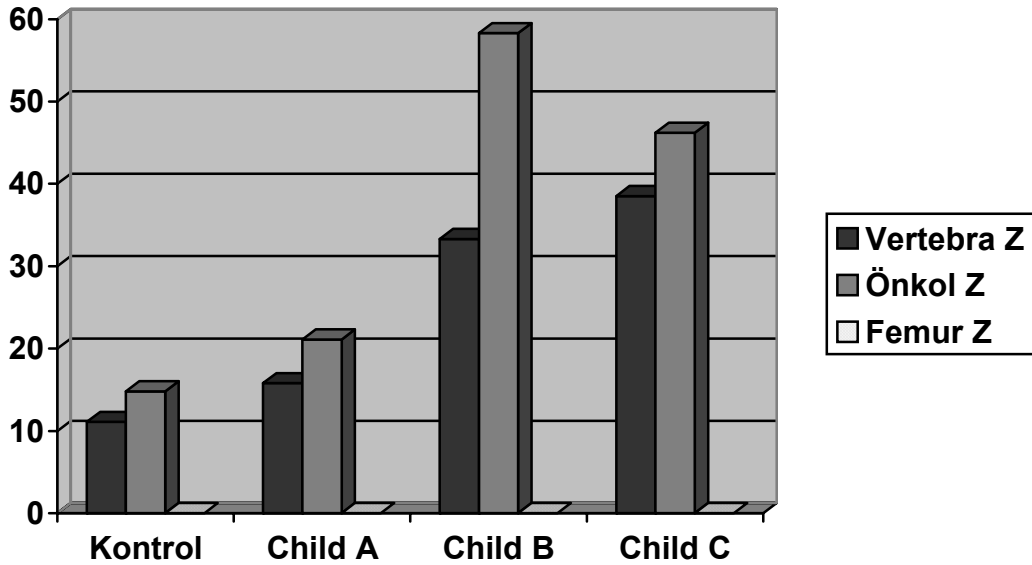
p4: Child A ve Child B grubun karşılaştırılması

p5: Child A ve Child C grubun karşılaştırması

p6: Child B ve Child C grubun karşılaştırması

Child klasifikasyonuna göre sınıflama yapıldığında Child A grubundaki 19 hastanın vertebra Z ölçümüne göre 3'ünde (%15,8) ön kol Z ölçümünde 4'ünde (%21,1) ve femur Z ölçümüne göre 0'ında (%0), child B grubundaki 12 hastanın vertebra Z ölçümüne göre 4'ünde (%33,3), ön kol Z ölçümünde 7'inde (%58,3), femur Z ölçümüne göre 0'ında (%0) ve child C grubunda ise 13 olgunun vertebra Z ölçümüne göre 5'inde (%38,5), ön kol Z ölçümünde 6'sinde (%46,2) ve femur Z ölçümüne göre 0'ında (%0) osteoporoz saptandı. Child sınıflamasına göre hastalığı şiddeti ile osteoporoz arasındaki ilişki ön kol kemiğinin daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Oysa femur kemiğinin etkilenmediği gözlenmektedir (Tablo 17)(Şekil 5).

Şekil 5. Z skoruna göre hastalığın evresi ile kontrol grubu arasındaki osteoporoz sıklığı



Hastalarda BMI'e göre düşük ve morbid obezite çalışmamızda olmadığından dolayı hastaları normal, fazla kilolu ve obez olarak ayırmıştır. BMI'e göre T ve Z skorlarının karşılaştırılması Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Kronik Karaciğer hastalarında BMI'e göre BMD ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

	Normal Kilolu (n=23)	Fazla kilolu (n=15)	Obez (n=6)
Parathormon	71,19±39,52 P1=0,5	79,65±55,45 P2=0,3	86,61±33,72 P3=0,7
25-OH Dvit	12,61±8,50 P1=0,5	14,73±15,54 P2=0,9	12,48±5,46 P3=0,7
Vertebra T	-2,17±1,26 P1=0,6	-2,02±1,14 P2=0,4	-1,76±1,50 P3=0,6
Femur T	-1,43±1,31 P1=0,3	-1,81±0,97 P2=0,3	-0,93±0,65 P3=0,05
Ön kol T	-2,57±1,37 P1=0,8	-2,68± 1,25 P2=0,3	-2,05±0,77 P3=0,2
Vertebra Z	-1,78±1,21 P1=0,1	-1,09±1,41 P2=0,4	-1,33±1,58 P3=0,7
Femur Z	-0,38±0,97 P1=0,5	-0,2±1,09 P2=0,3	0,08±0,98 P3=0,7
Ön kol Z	-2,13±1,32 P1=0,4	-1,77±1,61 P2=0,3	-1,58±1,01 P3=0,5

* Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir.

** p<0.05 (istatistiksel olarak anlamlı değerler)

p1: Normal kilolu ve fazla kilolu grubunun karşılaştırılması

p2: Normal kilolu ve obez grubun karşılaştırması

p3: Fazla kilolu ve obez grubun karşılaştırması

Kronik karaciğer parankim hastalarında BMI'e göre incelendiğinde PTH ve 25-OH D vit ortalamaları normal kilolu'da sırasıyla 71,19± 39,52 pg/ml ve 12,61±8,50 ng/ml; fazla kiloluda 79,65 ±55,45 pg/ml ve 14,73; ±15,54 ng/ml; obezler'de ise 86,61±33,72 pg/ml ve 12,48±5,46 ng/ml tespit edildi. PTH ortalamaları açısından normal kiloludan obeze doğru belirgin düzeyde yükseklik saptanırken, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. 25-OH D vit ortalamaları ise gruplar arasında ilişki gözlenmedi (Tablo 18).

Kronik karaciğer parankim hastalarında BMI'e göre incelendiğinde vertebra T, femur T ve ön kol T ortalamaları normal kilolu'da sırasıyla -2,17±1,26; -1,43±1,31 ve -2,57±1,37; fazla kiloluda -2,02±1,14; -1,81±0,97 ve -2,68±1,25; obezler'de ise -1,76±1,50; -0,93±0,65 ve -2,05±0,77 tespit edildi. T skoruna göre BMD ortalamaları açısından incelendiğinde; normal kiloludan obeze doğru belirgin düzeyde yükseklik saptanırken, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 18).

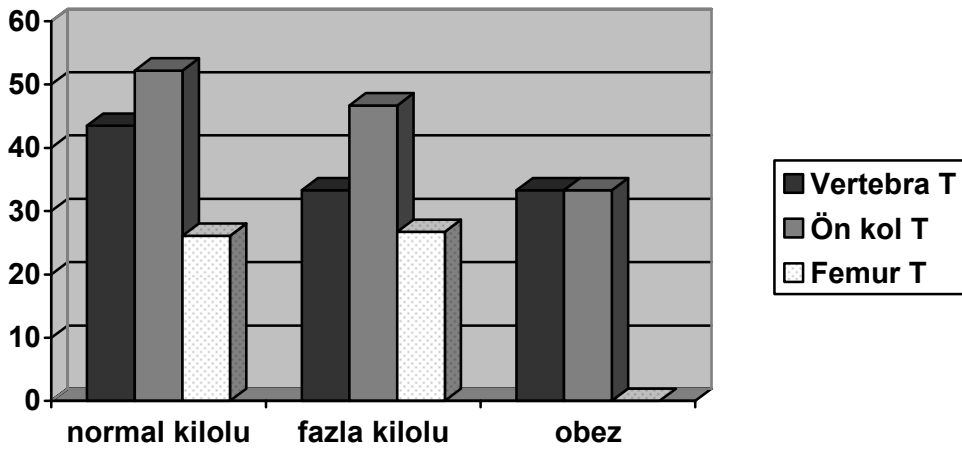
Kronik karaciğer parankim hastalarında BMI'e göre incelendiğinde vertebra Z, femur Z ve ön kol Z ortalamaları normal kilolu'da sırasıyla $-1,78 \pm 1,21$; $-0,38 \pm 0,97$ ve $-2,13 \pm 1,32$; fazla kiloluda $-1,09 \pm 1,41$; $-0,2 \pm 1,09$ ve $-1,77 \pm 1,61$; obezler'de ise $-1,33 \pm 1,58$; $-0,08 \pm 0,98$ ve $-1,58 \pm 1,01$ tespit edildi. Z skoruna göre BMD ortalamaları açısından incelendiğinde; normal kiloludan obeze doğru belirgin düzeyde yükseklik saptanırken, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 18).

Tablo 19. Kronik Karaciğer hastalarında BMI göre osteoporoz sıklığı*

	Normal Kilolu (n=23)	Fazla kilolu (n=15)	Obez (n=6)
Vertebra T	%43,47(10/23)	%33,3(5/15)	%33,3 (2/6)
Femur T	%26,1(6/23)	%26,7(4/15)	%0(0/6)
Ön kol T	%52,2(12/23)	%46,7(7/15)	%33,3(2/15)

*T skoruna göre osteoporoz bakılmıştır.

Şekil 6. Kronik Karaciğer hastalarında BMI göre osteoporoz sıklığı*



*T skoruna göre osteoporoz bakılmıştır.

BMI'e göre sınıflama yapıldığında normal kilolu grubundaki 23 hastanın vertebra T ölçümüne göre 10'unda (%43,47) ön kol T ölçümünde 12'sinde (%52,2) ve femur T ölçümüne göre 6'sında (%26,1), fazla kilolu grubundaki 15 hastanın vertebra T ölçümüne göre 5'inde (%33,3), ön kol T ölçümünde 7'sinde (%46,7), femur T ölçümüne göre 4'ünde (%26,7) ve obez grubunda ise 6 olgunun vertebra T ölçümüne göre 2'sinde (%33,3), ön kol T ölçümünde 2'sinde (%33,3) ve femur T

ölçümüne göre de 0'ında (%0) osteoporoz saptandı. T skoruna göre sirozlarda osteoporoz sıklığı incelendiğinde BMI değerleri yükseldikçe osteoporoz sıklığının azaldığı gözlenmektedir. BMI değeri arttıkça femur kemiği hastalıktan etkilenmemektedir (Tablo 18)(Şekil 6).

TARTIŞMA

Hepatik osteodistrofi terimi kronik karaciğer parankim hastalığı ile ilgili olan osteoporoz ve osteomalaziyi içerir. Osteoporoz tanısı klinik olarak koymak çok şüphe doğurur, çünkü 1/3'ü klinik olarak asemptomatiktir ve tanı sadece radyolojik olarak konur (75).

Kemik metabolizması kemik rezorpsiyonunu sağlayan osteoklastlarla, kemik oluşumunu sağlayan osteoblastlar arasındaki denge ile sağlanır. Aradaki bu denge birçok faktörün üretiminin ve salınımının modülasyonu ile korunmaktadır (48).

Kronik karaciğer parankim hastalığına bağlı kemik kaybının patogenezi net değildir. Son yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalar kronik karaciğer parankim hastaların primer anormalliğin azalmış kemik formasyonundan kaynaklandığı (düşük turnover'lı osteoporoz) (91,92), diğerleri ise artmış kemik yıkımı (yüksek turnover'lı osteoporoz) olduğunu iddaa etmektedirler (93).

Bazı çalışmalar kronik karaciğer hastaların da, daha yüksek serum osteokalsin düzeyini rapor etmişlerdir; ki bunun anlamı bunların daha yüksek kemik turnover'ına sahip olduklarıdır. Bununla birlikte bazı otörler serum osteokalsin düzeylerinin düşük olduğunu söylemişlerdir ve osteopeninin bu hastalarda kemik yapının azalmasına bağlı olmadığını söylemişlerdir (94-98). Bazı otörler ise normal düzeyde bulmuşlardır (99).

Alkalen fosfataz (ALP); aktivitesi kemik hastalıklarında en sık kullanılan biyokimyasal göstergelerden biridir. Ve kısmen osteoblastlardan kaynaklanır. Bu nedenle osteoporotik hastalarda serum ALP aktivitesi nadiren normalin iki katını aşar.

Normal bir kişinin serum örneğinde baskın olarak ALP enziminin kemik ve karaciğer formları bulunur, plasenta ve barsak formları ise daha az konsantrasyondadır. Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan enzim fraksiyonunu (kemik alkali fosfataz) ölçmek gereklidir. Serum total ALP düzeyleri eğer karaciğer-safra bozuklukları dışlanabilirse sadece kemik yapımının bir indeksi olarak kullanılabilir. Buna karşılık ALP'nin kemik spesifik izoenzimi (BAP) yalnızca osteoblast membranına yerleşiktir ve osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. Bu nedenle BAP'nin ölçümü, kemik dışı patolojilerden daha az etkilenir (100).

Yapılan çalışmaların çoğunda kronik karaciğer hastalarında ALP düzeyi yüksek tespit edilmiştir (101-104). Karan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sirozlu hasta grubunun ALP düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (105). Çalışmamızın sonucunda da hasta grubunun ALP değerleri kontrol grubundan yüksek tespit edilmiştir. Ancak serum total ALP düzeyleri karaciğer bozuklarında da yüksek çıkabildiğinden yetişkin kronik karaciğer parankim hastalarında kemik yapımı indeksi olarak önerilmez. Bu nedenle kronik karaciğer parankim hastalığında patogenezi tespit etmek açısından kemik ALP düzeyini ölçmek daha mantıklıdır.

Osteoporoz riski yaş ile artar. En yüksek kemik kütle sine 3. dekada sahip olunur. 40 yaşından sonra her iki grupta (erkek, kadın) bu kütle azalır ama kadınlarda daha hızlı azalır. Kemik kırık riski sadece kemik dansitesi ile artmaz; trabeküler yapı, geometri, kemik turnover ve düşme riski de önemli. Buna rağmen dual-energy x-ray absorptiometri kemik kırık riski için en iyi göstergedir. Kırık riski her standart deviasyon düşüklüğü için normale göre iki kat artar (72,75).

Çok sayıda kontrollü çalışma karaciğer hastalığına bağlı olarak osteopeninin gelişebileceğini göstermiştir. Yine veriler göstermiştir ki post hepatik siroz osteopeni yapmakta ve siroz bunda direkt ve indirekt olarak etkili olmaktadır (105).

Osteoporoz ve osteoporozla ilgili gelişen kırık genel popülasyonda önemli bir sağlık problemidir. Elli yaş ve üzerinde beklenen osteoporoz sıklığı bayanlarda %13-18, erkeklerde %3-6'dır (106).

Siroz kırık riskini 2 kat artırır. Son 2 dekada yapılan çeşitli çalışmalarda sirozlu hastalarda osteoporoz prevalansı %12-55 arasında bulunmuş (73,82,94,106-114). 1980 yılında Diamond ve ark. yaptığı 60 kronik karaciğer parankim hastasında %47, 1997 yılında Monegai ve ark yaptığı 57 sirozlu hastada %43, 2000 yılında Ninkovic ve ark yaptığı 243 sirozlu hastada %37 ve 2004 yılında Sokhi ve ark yaptığı

104 sirozlu hastada %12 oranında osteoporoz saptamışlardı. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer oranlarda osteoporoz saptandı (vertebrada %38,6, femurda %22,7 ve önkolda % 47,7). Bu oranlar sağlıklı popülasyonda saptanan osteoporoz oranlarına göre oldukça yüksektir. Ancak bu çalışma bu hastalardaki femoral ve ön kol kemik yoğunluğu ile ilgili olarak ek veriler sağlamıştır. Lumbal kemik mineral dansitesi femoral kemik dansitesine göre daha fazla etkilenmiştir. Ayrıca ön kol kemik mineral dansitesi de lumbal ve femur kemik dansitesine göre sirozda daha fazla etkilenmiştir. Ancak femoral kemik dansite düzeyleri child-pugh skoru ile ilişkilidir.

Çalışmalar arasındaki farklılık muhtemelen siroz etyolojisi, beslenme durumu, hipogonadizm ve karaciğer hastalığının şiddetine bağlıdır. 58 kişilik bir çalışmada osteoporoz sirozun şiddeti ile ilişkili bulunmuş. Child pugh A hastaların BMD değerleri child pugh C'ye göre daha yüksek bulunmuş (109). Bizim çalışmamızda literatürdeki gibi child pugh A hastaların BMD değerleri child pugh C'ye göre daha yüksek bulunmuştur.

243 hastada yapılan başka bir çalışmada ise son dönem Karaciğer transplantasyonu gereken bayan hastalarda düşük BMI ve yaşın yüksekliği osteoporoz ile ilişkili bulunmuş (111). Bizim çalışmamızda BMI yüksekliği ile BMD arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Yaşın yüksekliği ile anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak kronik karaciğer hastalarında femurda ölçülen BMD değerinin ön kol ve vertebraya BMD değerine göre BMI değeri artışıyla azalmadığı gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda osteoporoz gelişiminde hastalık süresinin etkili olduğu bildirilmiştir (103,115-117). Bizim çalışmamızda hastalık süresi ile önkol BMD arasında negatif korelasyon saptandı, femur ve vertebra BMD'leri ile hastalık süresi arasında korelasyon mevcut değildi.

Kronik karaciğer hastalarında, vitamin D'nin 25 hidroksilasyonu bozulmaktadır. Vitamin D yetmezliği ile birlikte sekonder hiperparatiroidi, kemik dönüşümünde artma ve kemik kaybında hızlanma vardır. Birçok çalışmada, serum 25 hidroksi vitamin D düzeyinin kronik karaciğer hastalarında azaldığı gösterilmiştir (118,119). Bazı çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen (105,120-122) bizim çalışmamız özellikle serum 25 OH vit D düzeyinin normal değerlerinin altında olduğunu net olarak göstermektedir. Bu hastalarda kemik biyopsisi yapılmadığı için osteomalazi gibi kemik hastalıklarının varlığı dışlanmamıştır.

Mevcut çalışmalarda vitamin D düzeyi ve albumin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır (122) bizim hastalarımızda ilişkilendirilmemiştir. Ancak son dönem siroz hastalarında düşük güneş ışığı maruziyeti, diyetle alım eksikliği, intestinal malabsorbsiyon veya karaciğer hidrosilaz aktivitesinin azlığı gibi vitamin D eksikliğinin diğer sebepleri göz önünde bulundurulmalıdır(123,124).

Paratiroid hormon; hem kemik rezorpsiyonunu hem de kemik formasyonunu stimüle eder, ancak sürekli yüksekliğinde osteoklastlar stimüle olurken, osteoblastların inhibe olduğu bilinmektedir (125). Parathormon düzeyi hakkında çeşitli otörler değişik sonuçlar bildirmişlerdir. Bazı otörler hepatosellüler disfonksiyonun serum PTH seviyesini yükselttiğini (126-128), bazılarında düşürdüğünü (94,95), bazıları ise değiştirmedığını (129-130) bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kronik karaciğer hastalarında PTH seviyesinin yüksekliği tespit ettik. Karaciğer sirozlu hastalardaki PTH düzeyindeki yüksekliğinin nedeni; serum 25 hidroksi vitamin D düzeyinin kronik karaciğer hastalarında azalması ve buna bağlı olarak bağırsaklardan Ca^{++} absorpsiyonunun bozulmasına bağlı olabilir.

Hiperparatiroidide öncelikle kortikal kemik (en sık önkol, daha az oranda femur) etkilenirken, trabeküler kemik (lomber vertebra) daha nadir olarak tutulur (131). Bizim çalışmamızda da önkol BMD değerleri diğer bölgelere göre daha düşük saptandı. Önkol BMD değerleri ile hastalık süresi arasındaki negatif ilişki de oluşan sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili olabilir.

Hipogonadizm sirotik hastalarda ortak görülen bir bozukluktur (132-134) ve bazı çalışmalar bu hastalardaki osteoporoz ile hipogonadizm arasındaki ilişki olduğunu göstermiştir (135,136). Bizim çalışmamada da erkeklerin gonadal fonksiyonları araştırıldı ve testesteron düzeyleri karaciğer sirozunun şiddeti ile ilişkili bulunmadı. Şunu belirtmek gerekirken 3/26 hastada testesteron düzeyleri hipogonadizm sınırındaydı (<200 ng/dl). Hastalarımızın testesteron düzeyi ve BMD karşılaştırıldığında osteoporoz, düşük testesteron ile ilişkili olduğu gösterilemedi.

Hastalık şiddeti ile BMD arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda hastalık şiddetinde artışla birlikte BMD değerlerinde düşme saptanırken (116,117), bazı çalışmalarda bu ilişki bulunmamıştır (112,115). Ninkovic ve ark'ın 243 hasta üzerinde yaptıkları çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da hastalık şiddeti ile BMD arasında ilişki saptanmadı.

Bilindiği gibi kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde DEXA yöntemi en sık kullanılan yöntemdir ve BMD ölçümü standart olarak lomber vertebra ve femurdan yapılmaktadır. Bunun yanında önkol gibi periferik bölgelerden de değerlendirme mümkündür (138). Ön koldan periferik DEXA ölçümünün aksial iskelet ölçümüne göre birtakım avantajları vardır. Ön kol DEXA ölçümü aksial iskelete göre daha basit, radyasyon dozu daha düşük ve daha az zaman alan bir tetkiktir (139). Ayrıca çevre yumuşak dokunun az olması nedeniyle radius ve ulna BMD'leri ölçümünün duyarlılığı yüksektir (68). Diamond ve ark'ın 115 hastada single foton absorpsiyometri ile lomber vertebra ve önkol ölçümü yaptıkları bir başka çalışmada hastaların %23'ünde önkolda, %16'sında ise lomber bölgede, osteoporoz ($>2,5$ SD) saptanmıştır (119). Yapılan çalışmalarda genellikle sirozlu hastaların DEXA ölçümünde ön kol bölgesi değerlendirilmemiş, osteoporoz tanısı lomber vertebra ve femur BMD ölçümleri ile ortaya konmuştur. Bu bilgiler ışığında siroz hastalarında, asit gibi femur ve lomber DEXA ölçümleri için uygun pozisyonlama yapılamayan durumlarda osteoporoz tedavisinin planlanması ve takibinde önkol DEXA ölçümü kullanılabilir.

Osteoporoz sirozlu hastalarda %20-50 sıklıkta saptanmaktadır ve %5-20 oranda kırık görülmektedir (73). Bu nedenle osteoporoz, kronik karaciğer hastalarında, morbidite ve mortaliteye yol açıp, yaşam kalitesini bozarak hastaların performansını etkiler. Her iki hastadan birinde osteoporoz olma ihtimali göz önünde bulundurularak bu hastalarda erken tanı ve tedavi ile kırıkların oluşumu önlenmelidir.

Sirozlu hastalarda osteoporozun spesifik bir tedavisi olmasa da, yeterli kalsiyum alımı, düzenli egzersizler, alkol ve sigaradan uzak durmakla hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir. Yine kalsitrolün kemik kaybını önleyerek sirozlu hastalarda osteoporoz tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (140).

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kronik karaciğer parankim hastalığındaki osteoporozun patogenezi tam belli değildir.
2. Hasta grubunda BMD'si kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
3. Kronik karaciğer parankim hastalığında osteoporoz T skoruna göre vertebrada %38,6, femurda %22,7 ve önkolda % 47,7 saptandı ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
4. Kronik karaciğer parankim hastalığında D vitamini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
5. Parathormon düzeyi hakkında çeşitli otörler değişik sonuçlar bildirmişlerdir. Bazı otörler hepatosellüler disfonksiyonun serum PTH seviyesini yükselttiğini , bazılarıda düşürdüğünü , bazıları ise değiştirmedini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kronik karaciğer hastalarında PTH seviyesinin yüksekliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
6. Karaciğer parankim hastalığında Ca^{++} kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
7. Karaciğer parankim hastalığında albumin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
8. Karaciğer parankim hastalığında TSH, prolaktin, GH ve kortizol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı.
9. Litaratürde siroz hastalarda yapılan çalışmalarda hipogonadizm sıklığı gözlenmektedir. Hipogonadizm osteoporoz patogenezi ile ilişkilendirilen yayınlara

mevcut ancak yeterli yayınlar bulunmamaktadır. Oysa bizim çalışmamızda testosteron ve östradiol kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

10. Karaciğer sirozunun şiddeti arttıkça osteoporoz sıklığı artmaktadır.

11. Litarüterde kronik karaciğer parankim hastalarına kalsitirol verilerek osteoporoz sıklığının azaltıldığı belirtilmiştir.

12. Siroz hastalarında, asit gibi femur ve lomber DEXA ölçümleri için uygun pozisyonlama yapılamayan durumlarda osteoporoz tedavisinin planlanması ve takibinde önkol DEXA ölçümü kullanılabilir.

13. Siroz hastalarında osteoporoz sıklığı; erkek hastalarında daha fazladır.

14. Osteoporoz olan ve osteoporozu olmayan sirozlu olgular karşılaştırıldığında; D vitamini, PTH, Ca^{++} , P^- , albumin, hastalığın süresi, TSH, prolaktin, GH ve kortizol düzeylerinin ortalamaları hesaplandığında anlamlı bir fark bulunmadı.

15. BMI göre osteoporoz sıklığı bakıldığında BMI arttıkça osteoporoz sıklığı azalmaktadır.

ÖZET

Giriş ve Amaç

Siroz hastalarında farklı bölgelerdeki osteoporozun saptanması, hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkisinin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya karaciğer sirozu tanısı konulan 44 hasta (26 erkek, 18 kadın, ortalama yaş $48,18 \pm 12,265$) ile 27 sağlıklı kontrol olgusu (12 erkek, 15 kadın, ortalama yaş $32,89 \pm 12,007$) alındı. Hastalardan 19'u Child A, 12'si Child B ve 13'ü Child C grubunda idi. Kemik mineral dansitesi (BMD) dual enerji x-ray absorbsiyometrisi (DEXA) ile lomber vertebra, ön kol ve femur boynunda ölçüldü. Kemik metabolizması ile ilgili biyokimyasal parametreler ve hormon düzeyleri araştırıldı.

Bulgular

Lomber vertebra ölçümünde erkeklerin % 42,3'ünde, kadınların % 33,3'ünde osteoporoz mevcuttu. Femur ölçümünde erkeklerin %26,9'unda kadınların ise %16,7'sinde osteoporoz saptandı. Önkol BMD ölçümünde erkeklerin %57,7'sinde kadınların ise %33,3'ünde osteoporoz mevcuttu. Child-Pugh A, B ve C gruplarının BMD, T ve Z skorları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Karşılaştırma yapılan parametreler olan; alkalin fosfataz, fosfor, TSH, prolaktin, kortizol ve GH değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p > 0.05$); 25 OH D vitamini, serum kalsiyum, ve paratiroid hormon arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Hastalığın süresi ve Child evresi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki yoktu. Ancak ön kol kemik mineral yoğunluğu child evresi ile ilişkili bulundu. Hastalarda 25 OH D vitamini, serum kalsiyum düzeyi kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü (sırasıyla $p = 0.006$, $p = 0.0001$). Yine hastalarda paratiroid hormon kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ($p = 0.012$).

Sonuç

Karaciğer sirozu osteoporozun önemli nedenlerinden biridir. Siroz hastalarında hastalıkları nedeniyle sedanter bir yaşam sürdürürler. Osteoporoz sonucu oluşan kırıklar hastaların immobilité düzeylerinin ve sürelerinin artmasına ve yaşam kalitelerinin bozulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle siroz hastaları mutlaka osteoporoz yönünden incelenmeli, erken tanı ve tedavi ile kırıkların oluşumu önlenmelidir.

Anahtar Kelimeler

Siroz, osteoporoz, DEXA, kemik mineral dansitesi

SUMMARY

Introduction and Aim

The aim of this study was to determine the osteoporosis at different sites in cirrhotic patients and relation of osteoporosis with duration and severity of disease.

Material and Methods

We studied 44 cirrhotic patient, (26 males, 18 females, mean age: 48,18±12,265) diagnosed both clinically and histopathologically and 27 healthy control subjects, (12 males, 15 females, mean age 32,89±12,007). 19 patients were in Child A, 12 were in Child B and 13 were in Child C stage. Bone mineral density (BMD) was measured by dual x-ray absorptiometry in the lumbar spine, forearm and femoral neck. Bone metabolism markers and hormone profiles were measured.

Findings

Osteoporosis at lumbar spine was found in 33,3% of female and 42,3% of male patients while 16,7% of females and 26,9% of males had osteoporosis at femur. According to forearm BMD measurements, 33,3% of women and 57,7% of men had osteoporosis. There were no significant differences between Child-Pugh class A, B and C in BMD T and Z scores ($p>0.05$.)

There was no statistical significance among parameters of phosphorus, TSH, prolactin, cortisol and GH levels ($p>0.05$). There was statistically significant result 25 OH D vitamini, serum kalsiyum, ve parathyroid hormone levels between patients group and control group ($p<0.05$).

No association was found between duration of disease and child staging with BMD values. Although association was found between child staging and forearm BMD values. Serum levels of 25 OH D vitamin and serum calcium were significantly lower in patients with cirrhosis than in controls ($p=0.006$, $p=0.0001$, respectively). In patients, parathyroid hormone were significantly higher than in control subjects, ($p=0.002$).

Conclusion

Our findings show that cirrhosis is a major cause of osteoporosis in patients. Cirrhotic patients have sedantary lives due to their diseases. Osteoporotic fractures increase the duration and grade of immobilisation and diminish quality of patients lives. For this reason cirrhotic patients should be evaluated for osteoporosis thus the number of subsequent fractures may be decreased by early diagnose and intervention.

Kew Words

Cirrhosis, osteoporosis, DEXA, bone mineral density

KAYNAKLAR

1. Karasu B, Ödemiş B., Oğuz D, Filik L. ve Şahin T. Viral etkenlere bağlı gelişen kronik karaciğer hastalıklarında hepatik osteodistrofi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2002; 1(1): 14-19
2. Vural,F. ve Bayraktar M. Hepatit B virüsüne bağlı(HBV) kronik aktif hepatit ve siroz sürecindeki hastalarda kemik metabolizması değişiklikleri. Ege Tıp Dergisi 43(1) : 9 – 13, 2004
3. Colier JD, Ninkovic M., Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. Gut 2002; 50 (1): 11-9.
4. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. Hepatol 1987; 7:137-42.
5. Solerio E, Isaia G, Innarella R et al. Osteoporosis, still a typical complication of primary biliary cirrhosis? Dig Liver Dis 2003;35(5);339-46.
6. Canchis W, Stevan A. Gonzalez, M. Isabel Fiel, Luis Chiriboga, Herman Yee, Brian R. Eldin, Ira M. Jacobson Andrew H. Talal Liver International Volume 24 Issue 3 page 198-June 2004 Doi:10.1111/J.1478-3231.2004
7. Özbay G. Karaciğer sirozunun patolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 • Ocak 2002; s. 97-100
8. Clinical, Virologic, And Pathologic Significance Of Elevated Serum Alpha-Fetoprotein levels in Patients With Chronic Hepatitis C 1998,147-9
9. Xiao-Mao Li, Keywords: Tissue Polypeptide Specific Antigen, Liver Cirrhosis, Hepatitis, Hepatocellular Carcinoma, Diagnosis, Tumor Marker 7 ISSN 1007-9327 CN 141219/R World J Gastroenterol 2005 May 14;11 (18):2841-3
10. F.Memik, Dolar E. Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevi 2005; Karaciğer sirozu Bölüm 48-49 s:626-653
11. Merck-Manual 7th edition chapter;41,page 372
12. Karagöz İ, Haktanır A. Kronik karaciğer hastalıkları. Tıp Araştırması Dergisi 2004;2(2):33-40
13. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Gastroenteropatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; Karaciğer Sirozu s:449-467

14. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patient with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 15: 175-9
15. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 2004;bölüm 11,kısım 2,s;1756
16. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-75.
17. Özdemir S. Karaciğer sirozunun kliniği. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 93-96
18. Christensen E, Schlichting P, Anderson PK, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 163-74.
19. Haktanır A, Karagöz İ, Kronik karaciğer hastalıklarında radyolojik tanı. Derleme. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2004;2(2):41-46
20. Zengin Z. Tıpta Uzmanlık Tezi, Premenopozal kadınlarda klinik ve subklinik hipertiroidinin kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri. Tez danışmanı; Sertkaya Çıkım A. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim dalı, Malatya 2006.
21. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. In: Türk Gastroenteroloji Vakfı 1. Basım 2002 Siroz komplikasyonları ve tedavisi (Serin E, Boyacıoğlu S) s:525-541
22. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: p 258-266
23. Eryavuz Sarıdoğan M, Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması .Gökçe Kutsal Y, editör. Osteoporoz. 1. baskı Ankara, Güneş Kitabevi LTD. Şti; 2005, s:1-4.
24. Bartl R, Frisch B, Osteoporozun Tanımı. Akıncı A, Çeviri editörü. Osteoporoz Teşhis, Korunma, Tedavi Tanı. 1. baskı Ankara, Türkiye Klinikleri Yayınları; 2000 s:24.
25. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis: the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390-406.
26. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Executive summary. *Osteoporos Int* 1998; 8 (Suppl. 4): 3-6

27. Tüzün F. Osteoporozun tanımı,sınıflaması ve epidemiyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Osteoporoz sempozyumu 26 Şubat 1999; s. 9-15
28. Boynuk B, , Kalça ve Femur Üst Uç Kırıkları. Yazıcıoğlu Ö, Alturfan A, editörler. Ortopedik Travmatoloji, , İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2002, s:247–262.
29. Heyse SP. Epidemiology of hip fractures in the elderly: a cross-national analysis of mortality rates for femoral neck fractures. Osteoporoz Int 1993; 3 Suppl 1:16–9. 1989; 149; 2445–8.
30. Cummings SR, Stein MJ, Hansen B,Richard RJ, Gerbert B,et al. Smoking counseling and preventive medicine. A survey of internists in private practices and a health maintenance organization. Arch Intern Med. 1989; 149: 345–9.
31. Dent C, Friedman M. Idiopathic juvenile osteoporosis. Quarterly Journal of Medicine, New Series 1965, XXXIV(134):177-210
32. Evans RA, Dunstan CR, Hills E. Bone metabolism in idiopathic juvenile osteoporosis: A case report. Calcif Tissue Int 1983, 35:5-8
33. Hoekman K, Papapoulos SE, Peters ACB, Bijvoet OL. Characteristics and biphosphonate treatment of a patient with juvenil osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1985, 61:952-56
34. Tanakol R, Metabolik Kemik hastalıkları. Editör; Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve beslenme hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul, 2001; s631-647
35. Kanis JA:The epidemiology of hip fracture in Europe. The Medos Study. Revirsol Clin Esp, 188(1): 12-4, 1991
36. Hayes FJ,Seminara SB, Crowley WF. Hypogonadotropic hypogondism, endocrinol Metab. Clinic of North America 27:4 December 1998 pp:739-763
37. Eryavuz M, Osteoporozda Ayırıcı Tanı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Osteoporoz Sempozyomu. 26 Şubat 1999, İstanbul, s.51-56
38. Weber G, Becceria L, De Angelis M. Bone mass in young patients in patients in diabetes mellitus type I. Bone Miner 1990, 8:23-30
39. Piepkorn B, Kann P, Forst T, Andreas J, Pfutzner A, Beyer J. Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. Horm Metab Res 1997, 29:584-91
40. Bouillon R. Diabetic bone disease. Calcif Tissue Int, 1991, 49:155-60

41. Reid DM, Harvie J. Secondary osteoporosis *Bailliere's Clin endocrinol. Metab.* Vol II no I April 1997 pp:83-99
42. Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, Nguyen T, Emery P. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998, 25:1282-9
43. Cozzolino E, Torcia M, Aldinucci D et al. Production of interleukin-11 by bone marrow myeloma cells. *Blood* 74: 387-90, 1989.
44. Pecherstorfer M, Zimmer Rth, Schilling T et al. The diagnostic value of collage serum total alkaline phosphatase and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease *J Clin Endocrinol Metabol* 80: 97-103, 1995
45. Shalet SM and O'Halloran DJ. Growth and endocrine sequelae following the treatment of Childhood cancer. *Endocrinologist* 4: 44-55, 1994.
46. Gensens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Raus J. Low physical performance in healthy elderly women associated with low calcium intake, low serum vitamin D and low bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1995; 10: Suppl, 465
47. Kanis JA:Osteoporosis. London Blackwell Healthcare Communications Ltd. 1997
48. Sheila Sherlock, James Dooley. *Diseases of the liver and biliary system*: 228.
49. Harper KD, Weber TJ. Secondary Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27: 2 June 1998 pp: 325-48.
50. Chowdhury MH, Hamada C, Dempster DW. Effects of heparin on osteoclast activity. *J Bone Miner Res* 1992, 7:771-777
51. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998, 80:413-7
52. Sindel D. Sekonder Osteoporoz. Editor: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001: 66-81
53. Elias AN, Gwinup G. Immobilization osteoporosis in paraplegia. *J Am Paraplegia Soc* 1992, 15:163-70
54. Del Puente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Scarpa R, Oriente P. Determinants of bone mineral density in immobilization:a study on hemiplegic patients. *Osteoporos Int* 1996, 6:50-4
55. Krolner B, Toft B. Vertebral bone loss:an unheeded side effect of therapeutic bed rest. *Clin Sci* 1983, 64:537-40
56. Holbrook TL, Brett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption

- and bone mineral density. *Br Med J*, 1993; 306: 1509-10.
57. Tüzün F, Akarırmak Ü. Osteoporoz Risk Faktörleri. *Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz*, Aventis, İstanbul, 2002: 37-45.
 58. Slemenda CW. Cigarettes and the skeleton. *N Eng J Med*, 1994; 330: 430-1.
 59. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Editör; Gökçe kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi ,Ankara, 2005:5-36.
 60. Black DM, Nevitt MC, Palermo L, et al: Prediction of new vertebral deformities(abstract). *J Bone Miner Res* 8(suppl 1): S135, 1993
 61. Wolf AD, Dixon AJ: Osteoporosis: A clinical Guide. Martin Dunitz. (2):39-48, 1990
 62. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:192-9
 63. Gambert SR, Schultz BM, Handy RC: Osteoporosis clinical features, prevention and treatment. *Endoc Metab North Amer*, 24(2):317-371, 1995
 64. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin invest* . (67):328-335,1985
 65. Cumming RG, Klineberg RJ: Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J epidemiol*. (139):493-503,1994
 66. Cumming SR, Nevitt MC, Browner WS, et al: Risk factors for hip fracture in white women. *N En J Med*. (332):767-773,1995
 67. Kanis JA, Gl er CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11:707-30.
 68. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11:707-30.
 69. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1883-94.
 70. Melton LJ III, Khosla S, Achenbach SJ, et al. Effects of body size and skeletal site on the estimated prevalence of osteoporosis in women and men. *Osteoporos Int* 2000; 11:977-83
 71. Uysal AR, Osteoporoz, Editör; Erdoğan G. Koloğlu Endokronoloji Temel ve Klinik, Medikal ve Nobel Tıp 2, baskı, 2005; s303-322

72. AGA Clinical Practice Committee. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:941-966.
73. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50(suppl 1):1-9.
74. Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;45:445-453
75. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;37:2010-2018.
76. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council, Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada (published in *CMAJ*. 2003; 168:400). *CMAJ* 2002;167(Suppl 10):1-34.
77. Kujala UM, Kaprio J, Kanus P, et al. Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men. *Arch Intern Med* 2000;160:705-8
78. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 272:1909-14.
79. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, doubleblind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
80. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, et al. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:266-71
81. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in the elderly men. *Am J Med* 2001; 110:563-72.
82. Orwoll ES, Klein R. Osteoporosis in men. Epidemiology, pathophysiology, and clinical characterization. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. 2nded. San Diego: Academic Press, 2001; 103-49
83. Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (Andro Gel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2085-98.
84. Howell S, Shalet S. Testosterone deficiency and replacement. *Horm Res* 2001; 56(Suppl 1):86-92.
85. American association of clinical endocrinologists hypogonadism task force. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for

clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult malepatients-2002 update. *Endocr Pract* 2002; 8:439-56.

86. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998; 339:599-603.
87. Seyiřođlu H. G. Postmenapozal osteoporoz ve östrojen replasman tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Osteoporoz sempozyumu 26 şubat 1999, İstanbul, s. 73-81
88. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects of bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3069-76.
89. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1216-26.
90. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, et al. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporos Int* 1998; 8:47-52.
91. Compston JE, Thompson RPH: Intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1977; 1:721
92. Zieeler R: Osteoporose. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994;83(38):1051-1055.-
93. Rose J, Compston JE, Crawley EO, et al. Osteoporosis associated with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3:63-69
94. Chen CC, Wang SS. Metabolic bone disease of liver cirrhosis is a parallel to the clinical severity of cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996; 11:417-21.
95. Suzuki K, Arakawa Y, Chino S, et al. Hepatic osteodystrophy. *Nippon Rinsho.*1998;56:1604-8.
96. Diamond TH, Stiel D. Hepaticosteodystrophy. *Gastroenterology.* 1989;96:213-21.
97. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, et al. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:412-6.
98. Capra F, Casaril M, Gabrielli GB, et al. Plasma osteocalcin levels in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:124-7.
99. Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, et al. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol.*1996;31:669-78

100. Magnusson P, Hager A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatr Res.* 1995;38:955-61.
101. Zhang ZY, Chen X. A clinical analysis on the variance of bone density in patients with cirrhosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1994; 33: 817-20
102. Tabassum F, Khurshid R, Karim S, et al. Metabolic effects of alcoholism and Ayup Med Coll Abbottabad. 2001; 13:19
103. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology.* 1998; 28: 695-9
104. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, et al. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1022-7.
105. Karan MA, Erten N, Tascioğlu C, et al. Osteodystrophy in Posthepatic Cirrhosis. *Yonsei Medical Journal* 2001;42:547-52
106. Sokhi RP, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech SD, Islam KK, Van Thiel DH. Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:648-53.
107. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moneno D. Bone mineral density, serum insulin like growth factor I and bone turnover markers in viral cirrhosis. *HEPATOLOGY* 1998;28:695-699.
108. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1980;31:82-87.
109. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997;60:148-154.
110. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, DeSotel CK, Egan KS, Dickson ER, et al. Bone disease in patients with sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998;29:729-735.
111. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PWP, Bishop N, Alexander GJM, Compston JE. Incidence of vertebral fracture in the first three months following orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:931-935.
112. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. Osteopaenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl* 2003;9:1166-1173.

113. Guichelaar M, Schmoll J, Malinchoc M, Hay EJ. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *HEPATOLOGY* 2007;46. doi: 10.1002/hep.21805.
114. Guichelaar MMJ, Kendall R, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT; long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006;12:1390-1402.
115. Guanabens N, Pares A, Marinoso L, Brancos A, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85:1356-62.
116. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42:573-7.
117. Pares A, Guanebens N, Rodes J. Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Hepatol* 2005; 17:311-5
118. Mobarhan JA, Russel RM, Recker RR. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: A comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hydroxy vitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4:266-73.
119. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-7.
120. Meys E, Fontanges E, Fourcade N, et al. (1994) Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med* 97:445-450
121. Argao EA, Balistreri WF, Hollins BW, et al. (1994) Effect of orthotopic liver transplantation on bone mineral content and serum Vitamin D metabolites in infants and children with chronic cholestasis. *Hepatology* 20:598-603
122. Bikle DD, Halloran BP, Gee E, et al. (1986) Free 25-Hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced 25-Hydroxyvitamin D levels. *J Clin Invest* 78:478-752
123. McKenna MJ (1992) Differences in Vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 93:69-77
124. Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, et al. (1982) Osteomalacia, vitamin D deficiency, and cholestasis in chronic liver disease. *Q J Med* 201:89-103
125. Doherty GM, Wells SA. Parathyroid glands. In *Surgery*. Greenfield LJ (ed). Second ed. Lippincott-Raven. Philadelphia. Pp:1308
126. Kirch W, Hofig M. Parathyroid hormone and cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:1561-6.

127. Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:873-7.
128. Louboutin JY, Feullu A. Hyperparathyroidism secondary to cirrhosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1980;47:707.
129. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985;103:855-60.
130. Pietschmann P, Resch H. Decreased serum osteocalcin levels in patients with liver cirrhosis. *Bone Miner.* 1990;8:103-8
131. Cormier C. Parathyroid hormone in osteoporosis. *Presse Med* 2006; 35:495-501
132. Bannister P, Oakes J, Sheridan P, Losowsky MS (1987) Sex hormone changes in chronic liver disease: a matched study of alcoholic versus non-alcoholic liver disease. *Q J Med* 240:305–313
133. Van Thiel DH, Kumar S, Gavalier JS, Tarter RE (1990) Effect of liver transplantation on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of chronic alcoholic men with advanced liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 14:478–481
134. Guechot J, Chazouille`res O, Loria A, et al. (1994) Effect of liver transplantation on sex-hormone disorders in male patients with alcohol-induced or post-viral hepatitis advanced liver disease. *J Hepatol* 20:426–430
135. Gluud C (1987) Serum testosterone concentration in men with alcoholic cirrhosis background for variation. *Metabolism* 36:373–378
136. Wang YJ, Wu JC, SD, et al. (1991) Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: a matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepatogastroenterology* 38:531–534
137. Khandwala HM, Kolla N, Grover VK. Evaluation and treatment of osteoporosis in patients with a fragility hip fracture. *Endocr Pract* 2005;11: 370–5.
138. Saleh MM, Jorgensen HL, Lauritzen JB. Odds ratios for hip and lower forearm fracture using peripheral bone densitometry; a case-control study of postmenopausal women. *Clin Physiol Func Im* 2002; 22:58-63.
139. Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, Hadjipavlou A, Gourtsoyiannis N. Can radial bone mineral density and quantitative ultrasound measurements reduce the number of women who need axial density skeletal assessment? *Osteoporos Int* 2003; 14:688-93.

140. Mc Caughan GW, Feller RD. Osteoporozis in chronic liver disease: Pathogenesis, risk factors, and management. *Dig Dis Sci* 1994; 12:223-31.
141. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, et al. Dual energy x-ray absorptimetry for total body and regional bone mineral and soft tissue composition. *Am J clin Nutr* 1990; 51: 1106-12.
142. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
143. Sermez Y, Obezite. Özata M, Yöner A, editörler. *Endokronoloji metabolizma ve diabet*, İstanbul Medikal yayıncılık; 2006, s:529–549.