



**T.C. SAĞLIK BAKANLIğI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**KRONİK KARACİĞER HASTALIğINDA  
HEPATİK OSTEODİSTROFİ GELİŞİMİ İLE  
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**Dr. Amed TRAK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA / Haziran 2022**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA  
HEPATİK OSTEODİSTROFİ GELİŞİMİ İLE  
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**Dr. Amed TRAK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. İhsan ATEŞ**

**Ankara / Haziran 2022**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT .....	xi
<b>GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1.KARACİĞER SİROZU .....	3
2.1.1 TANIM.....	3
2.1.2 PREVELANS.....	3
2.1.3. SINIFLAMA.....	3
2.1.3.1 MORFOLOJİK SINIFLAMA .....	4
2.1.3.2 FONKSİYONEL SINIFLAMA .....	4
2.1.3.3 ETYOLOJİK SINIFLAMA .....	4
2.1.3.4 KLİNİK SINIFLAMA.....	6
2.1.4 PATOGENEZ.....	6
2.1.5 KLİNİK BULGULAR.....	7
2.1.6 TANI .....	10
2.1.7 PROGNOZ.....	11
2.1.8 KOMPLİKASYONLAR.....	14
<b>2.2 OSTEOPOROZ .....</b>	<b>15</b>
2.2.1 TANIM .....	15
2.2.3.EPIDEMİYOLOJİ.....	16
2.2.1 SINIFLAMA.....	16
2.2.4 OSTEOPOROZDA PATOGENEZ.....	18
2.2.5 TANI .....	20
1-GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ; .....	20

2.LABOTATUAR TESTLERİ:.....	21
3.KEMİK BİYOPSİSİ.....	22
<b>2.2.6 OSTEOPOROZ TEDAVİSİ .....</b>	<b>22</b>
2.2.6.1 NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİLER.....	23
2.2.6.2 FARMAKOLOJİK AJANLAR.....	24
3. HEPATİK OSTEODİSTROFİ .....	26
<b>4.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
4.1.DAHİL EDİLME KRİTERLERİ .....	29
4.2.DIŞLAMA KRİTERLERİ .....	29
4.3.PARAMETRELER VE TANI TESTLERİ .....	30
4.4.İSTATİKSEL ANALİZ .....	30
<b>5.BULGULAR.....</b>	<b>32</b>
5.1.ARAŞTIRMA POPULASYONU .....	32
5.2.CİNSİYETE GÖRE DEMOGRAFİK DAĞILIM .....	36
5.3 OSTEOPOROZU OLAN VE OLMAYAN GRUBUN DAĞILIMI.....	39
<b>6.TARTIŞMA .....</b>	<b>48</b>
<b>7.SONUÇ.....</b>	<b>55</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>56</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>67</b>
Ek-1: Etik Kurul onayı.....	67

## TEŞEKKÜR

Asistanlık süreci boyunca yanımda olan, bilgi ve birikimini büyük bir özveriyle paylaşan, emeğini üzerimde hissettiğim, tez danışmanım kıymetli hocam **Doç.Dr.İhsan Ateş`e**

Uzmanlık eğitimime büyük katkısı olan, sadece hekimlikle alakalı değil hayatın her alanında tecrübesini esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiren **Uzm.Dr.Nisbet Yılmaz`a**

Kıdemliliğinden uzmanlığına kadar değerli vaktini paylaşmayı esirgemeyen, tez sürecinde koşulsuz desteklerini gördüğüm **Uzm.Dr.Fatih Acehan`a**

Tezimin planlanmasından yazım aşamasına kadar her konuda yanımda olan, mesleki anlamda bana her zaman ilham veren, hekimliğine çok büyük saygı duyduğum değerli hocam **Prof.Dr.Meral Akdoğan Kayhan`a**

Tezimin her aşamasında yanımda olan, mesleki kimliğime büyük katkı sağlayan, her zaman daha iyi olabileceğimi yaptıkları ile bana gösteren, fikirlerinin her zaman yolumu aydınlatacağı, akademik ve sosyal hayatta desteğini her zaman hissettiren sevgili **Uzm.Dr.Dilara Turan Gökçe`ye** ve **Uzm.Dr.Derya Arı`ya**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi başlayıp, Ankara Şehir Hastanesinde bitirdiğim asistanlık sürecinde, yoğun çalışma temposunu birlikte göğüslediğimiz, çalışmaktan büyük keyif duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Çocukluğumdan bugüne her hayalimi benimle birlikte kuran, hekim olmamda en büyük emek sahibi, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her zorluğu beraber atlattığımız, fikirleri ile her zaman idol olarak gördüğüm beni bugünlere getiren sevgili **Babam** ve **Anneme**

Bana bu süreçte ev arkadaşlığı yapan, birlikte birçok şey paylaştığım, desteği ve sevgisi ile beni her zaman mutlu eden hem meslektaşım hem kardeşim **Dr. Berfin`e** ve **Roza`ya**

Ve yürüdüğüm bu yolda yanımdan hiç ayrılmayan, beni koşulsuz destekleyen, beraber hayal kurmaktan bıkmadığım, desteği ile her zaman yoluma ışık olan sevgili eşim **Sıla`ya** sonsuz teşekkür ederim.

**Dr.Amed TRAK**

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 2.1:</b> Karaciğer Sirozu Sınıflandırma-----	<b>4</b>
<b>Tablo 2.2:</b> Karaciğer Sirozu Etiyolojisi -----	<b>4</b>
<b>Tablo 2.3:</b> Child-Turcotte-Pugh-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi -----	<b>12</b>
<b>Tablo 2.4:</b> MELD Skoru Mortalite -----	<b>13</b>
<b>Tablo 5.1:</b> Kronik Karaciğer Hastalarının Demografik Özellikleri -----	<b>32</b>
<b>Tablo 5.2:</b> Kronik Karaciğer Hastalarının Laboratuvar Değerleri-----	<b>33</b>
<b>Tablo 5.3:</b> Cinsiyete Göre Demografik Dağılım -----	<b>36</b>
<b>Tablo 5.4:</b> Cinsiyete Göre Laboratuvar Değerleri -----	<b>37</b>
<b>Tablo 5.5:</b> Osteoporozu olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Değerleri -----	<b>40</b>
<b>Tablo 5.6:</b> Osteoporozu Olan Ve Olmayan Hastaların Etiyolojiye Göre Dağılımı -----	<b>42</b>
<b>Tablo 5.7:</b> Ek hastalıklara Göre dağılım -----	<b>43</b>
<b>Tablo 5.8:</b> Kullanılan İlaçlara göre dağılım -----	<b>43</b>
<b>Tablo 5.9 :</b> Tek değişkenli ve Çok değişkenli regresyon analizinde Osteoporozu predikte eden parametreler-----	<b>44</b>

**Tablo 5.10:** Çok değişkenli regresyon analizinde uygun kestirim değerlerine göre  
osteoporozun bağımsız prediktörleri-----46

**Tablo 5.11:** Bağımsız prediktif değerlerinin Eğri altında kalan alanı, kestirim değeri,  
özgüllüğü ve duyarlılığı -----47



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 5.1 :** Bağımsız risk faktörlerinden NLR`nın hepatik osteodistrofiyi öngörmesinin değerlendirildiği ROC eğrisi-----45

**Şekil 5.2:** Bağımsız risk faktörlerinden FSH`unun hepatik osteodistrofiyi öngörmesinin değerlendirildiği ROC eğrisi -----46



## KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
B-ALP	: Kemiğe Özgü Alkalen Fosfataz
CTP	: Child-Turcotte-Pugh-Turcotte-Pugh
CTX-1	: Tip 1 kollajen telopeptit
DDK	: Doruk Kemik Kütlesi
DEXA	: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DPD	: Deoksiipridinolin
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GH	: Growth Hormon
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HGB	: Hemoglobin
HH	: Hipogonadotropik Hipogonadizm
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
HyH	: Hipergonadotropik Hipogonadizm
ICTP	: Tip Kollajen telopeptit
IGF-1	: İnsülin Growth Faktör-1
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KKH	: Kronik Karaciğer Hastalığı
KMD	: Kemik Mineral Dansitometri

LYM	: Lenfosit
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NEU	: Nötrofil
PBK	: Primer Biliyer Kolanjit
PFIC	: Progresif Familyal İntrahepatik Kolestaz
PICP	: Prokollajen Tip 1 karboksi terminal propeptid
PINP	: Prokollajen Tip 1 aminoterminal propeptid
PLT	: Platelet
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
PYD	: Pridinolin
TRAP	: Tartarat Rezistan asit fosfataz
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: White Blood Cell

## ÖZET

### KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI OLANLARDA HEPATİK OSTEODİSTROFİ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

**Amaç:** Hepatik osteodistrofi kronik karaciğer hastalığının bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Kırık riskinde artış olması, hastalarda morbite ve mortalite neden olmaktadır. Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda osteodistrofi ile ilişkili faktörleri belirleyip ve bununla ilgili literatüre yeni bilgiler kazandırmayı amaçladık.

**Materyal ve Yöntem:** Bu çalışmaya Haziran 2021-Mart 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji/Hepatoloji Kliniğine ayakta ve yatarak takip edilen kronik karaciğer hastalığı kanıtlanmış 109 hasta dahil edildi. Tüm hastalarla ille yüz yüze görüşülüp anamnezleri ve onamları alındı. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve kemik mineral dansitometri ölçümleri kaydedildi. Hastalar kemik mineral dansitometri sonucuna göre osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan şekilde iki gruba ayrıldı. Daha sonra tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılarak hepatik osteodistrofi ile ilişkili risk faktörleri belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya kronik karaciğer hastalığı olan 109 hasta dahil edildi. Kemik mineral dansitometri ölçümüne göre 35 hastada osteoporoz saptanırken, 75 hastanın KMD değeri normal olarak kaydedildi. Osteoporozu olan hastaların ortalama yaşı  $50,34 \pm 10,31$  yıl ve %62,8'i kadın (n:22) cinsiyetten olmuştaydı. Çok değişkenli regresyon analizinde, Child-Turcotte-Pugh skor, cinsiyet, yaş ve kilo ile düzeltme yapıldıktan sonra FSH düzeyi ve NLR düzeyi bağımsız prediktör olarak bulunmuştur. FSH ve NLR için uygun kestirim değerleri Youden indeks metodu baz alınarak ROC eğrisi ile sırasıyla 36,3 U/L ve 2,25 bulundu. FSH için kestirim değeri 36,3 U/L olarak alındığında duyarlılığı %42,9 ve özgüllüğü %89,2'dir. FSH>36,3 U/L olanlar FSH<36,3 U/L olanlara göre 6,1 kat artmış hepatik osteodistrofi riskine sahiptir (OR:6,188; GA: 2,292 – 16,706; p<0,001). NLR için kestirim değeri 2,25 olarak alındığında duyarlılığı %48,6 ve özgüllüğü %77'dir. NLR<2,25 olanlar NLR>2,25 olanlara göre 3,2i kat artmış hepatik osteodistrofi riskine sahiptir (OR:3,167; GA: 1,345 – 7,454; p=0,007).

**Sonuç:** Araştırmamızda FSH düzeyinin osteoporozu olan hastalarda yüksek, NLR`ın ise osteoporozu olan grupta düşük olduğunu ve yüksek FSH ile düşük NLR`ın hepatik osteodistrofi için bağımsız risk faktörü olduğunu saptadık. Bu alışma ile FSH ve NLR`ın hepatik osteodistrofiyi tahmin etmede belirteç olarak kullanılabilceğini göstermesi nedeni ile önemlidir. Ancak bu bulgular ileriye dönük daha büyük örnekleme sahip çalışmalarla desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatik Osteodistrofi, Kronik karaciğer hastalığı, FSH, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Osteoporoz



## ABSTRACT

### FACTORS RELATED TO THE DEVELOPMENT OF HEPATIC OSTEODYTROPY IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE

**Aim:** Hepatic osteodistropia may occur as a manifestation of chronic liver disease. The increased risk of fracture causes morbidity and mortality in patients. In our study, we aimed to determine the factors associated with osteodystrophy in patients with chronic liver disease and provide new informations to the related literature.

**Materyal (Gereç) ve Yöntem:** In this study, 109 patients with proven chronic liver disease who were followed up in the Gastroenterology/Hepatology Department of Ankara City Hospital between June 2021 and March 2022 were included. All patients were interviewed face to face, and their anamnesis and consent were taken. Demographic characteristics, laboratory results , and bone mineral densitometry measurements of the patients were recorded. According to the results of bone mineral densitometry, the patients were divided into two groups as those with and without osteoporosis. Then, univariate and multivariate logistic regression analysis was performed to identify risk factors associated with hepatic osteodystrophy.

**Results:** 109 patients with chronic liver disease were included in the study. According to the measurement of bone mineral densitometry, osteoporosis was detected in 35 patients, while the BMD value of 75 patients was recorded as normal. The mean age of patients with osteoporosis was  $50.34 \pm 10.31$ , and 62.8% (n:22) were women. In the multivariate regression analysis, FSH and NLR levels were found as independent predictors after adjusting with Child-Turcotte-Pugh-Pugh score, gender, age and weight. The appropriate cut-off values for FSH and NLR were found to be 36.3 U/L and 2.25 respectively, with the ROC curve based on the Youden index method. When the cut-off value for FSH is considered as 36.3 U/L, its sensitivity is 42.9% and its specificity is 89.2%. Those with  $FSH > 36.3$  U/L have a 6.1-fold increased risk of hepatic osteodystrophy compared to those with  $FSH < 36.3$  U/L (OR:6,188; CI: 2,292 – 16,706;  $p < 0,001$ ). When the cut-off value for NLR is taken as 2.25%, the sensitivity is 48.6% and the specificity is 77%. Those with  $NLR < 2.25$  have a 3.2-fold increased risk of hepatic osteodystrophy compared to those with  $NLR > 2.25$  (OR:3,167; CI: 1,345 – 7,454;  $p = 0,007$ ).

**Conclusion:** In our study, FSH level was high, and NLR was low in patients with osteoporosis. Moreover, high FSH and low NLR were independent risk factors for hepatic osteodystrophy. This study has significance because of showing FSH and NLR as markers that can be used to predict hepatic osteodystrophy. However, these findings should be supported by prospective studies with larger samples.

**Keywords:** Hepatic osteodystrophy, chronic liver disease, FSH, Neutrophile/Lymphocyte ratio, Osteoporosis



## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalığı(KKH), 6 aydan uzun süren çeşitli etmenlere bağlı parankim hasarı, nodül ve fibrozis oluşumu ile birlikte, lobüler ve vasküler yapılarda bozulma ile seyreden ve bazı hastalarda hepatoselüler karsinom ve siroza yol açan geri dönüşümsüz bir hastalıktır. Etiyolojik olarak ülkemizde en sık sebep viral hepatitlerdir.

Osteoporoz, kemik dokunun mikro-mimari yapısında bozulma ve kırık eğiliminde artış ile seyreden metabolik kemik hastalığıdır(1). Osteoporoz kırık oluşumuna kadar sessiz seyreden bir hastalıktır ve kırık oluşmadan tanı konulduğunda verilen tedavi ile kırık oluşumu önlenemez. Önlenemeyen kırık oluşumları hastaların yaşam kalitesini bozabilmekte ve mortaliteyi artırabilmektedir(2). Yaş ile birlikte osteoporoz riskinde artış saptanmıştır. Kemik yoğunluğu 3. Dekatta en üst seviyeye ulaşır, kadınlarda menopoza sonra ve erkeklerde de özellikle 4. Dekattan sonra üzere azalmaya başlar. Osteoporoz, dual-enerji X-ray absorptiometri (DEXA) ile ölçülmüş kemik mineral dansitesinin (KMD'nin), postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üstü erkeklerde 2,5 standart deviasyonun (T skoru -2,5) altında olması şeklinde tanımlanır(2). KMD'nin azalması ile kırık riskinde artış meydana gelir(3).

Kronik karaciğer hastalığı; osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıkları için bir risk faktörüdür. Hepatik osteodistrofi; osteopeni, osteoporoz ve osteomalazi gibi kronik karaciğer hastalarında görülen kemik bozuklarının genel adıdır(4). Kronik karaciğer hastalarında, düşük kemik formasyonu ve yüksek rezorbsiyon oranı osteoporozla sonuçlanır. Karaciğer hastalıklarında osteoporozla neden olan birçok neden bulunmaktadır. Multipl risk faktörleri arasında kronik alkol alımı, malnütrisyon, kolestiramin ve tiazid diüretikleri gibi ilaç kullanımı, gonadotropin salınımının azalması sonucu hipogonadizm gelişmesi, İnsülin benzeri büyüme faktörünün azalması ve bilirubin artması sonucu büyüme faktörü inhibisyonunun olması gösterilebilir. Ayrıca kalsiyum ve D vitamini metabolizması bozukluğunda osteoporoz gelişimine neden olabilir.

Kolestatik karaciğer hastalıklarında osteoporoz multifaktöryel nedenlere bağlı gelişir. Kronik kolestatik karaciğer hastalığı olanların bir kısmında osteoporoz bir kısmında osteopeni görülebilir ve hastaların %20'sinde travmatik olmayan kemik kırıkları görülebilmektedir(5). Metabolik kemik hastalığı özellikle alkole bağlı siroz ve kolestatik karaciğer hastalarında bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda viral nedenli karaciğer sirozu olan hastalarda da osteodistrofi gösterilmiştir.

Literatür incelendiğinde hepatik osteodistrofinin gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalar genellikle etiyolojik faktörlerle hepatik osteodistrofi gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Fakat bunlar oldukça az hasta sayısı ile yapılmış olup, bakılan parametre sayısı kısıtlıdır. Bu yüzden bu konuda daha fazla parametrenin bakıldığı, daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Bu nedenle kronik karaciğer hastalarında hepatik osteodistrofi gelişimine etki eden faktörleri ve osteoporoz riskini belirleyip, erken tanı ile hem oluşabilecek literatüre yeni bilgiler kazandırmayı amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.KARACİĞER SİROZU

#### 2.1.1 TANIM

Karaciğer sirozu, çeşitli kronik karaciğer hastalıklarının sebep olduğu karaciğer hasarının son patolojik yoludur. Etiyoloji coğrafi olarak farklılık gösterir. Alkolizm, kronik hepatit C ve alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) batı bölgelerinde sık görülmektedir. Hepatit B enfeksiyonunun sebep olduğu siroz ise daha çok Asya-pasifik bölgesinde sirozun en sık sebebidir(6). Türkiye`de karaciğer sirozunun etiyolojik olarak ilk sırasında kronik hepatit B ve C enfeksiyonu yer alır.

Siroz; histopatolojik bir durumdur. Bazı hastalarda sirozun klinik durumu ve komplikasyonları artmış mortalite ile ilişkilidir. Geçmişte sirozun asla tedavi edilemediği düşünülmüş olsa da günümüzde altta yatan nedenin tedavisi ile sirozun ilerlemesi ve oluşabilecek komplikasyonlar önlenabilmektedir. Sirozun doğal seyri kompanse evreden asit, varis kanaması ve ensefalopatiye kadar giden dekompanzasyon faza ilerleme şeklindedir(7).

#### 2.1.2 PREVALANS

Kronik karaciğer hastalığı, dünya genelinde ortalama 100.000 hastada 100 (25 ile 400 arası) kişi olarak bildirilmiştir(8). Hastalığın prevalansı coğrafi farklılık gösterebilir. Birleşik devletlerde kronik karaciğer hastalığı ve siroz en sık 12. önde gelen ölüm nedenidir. Yaşları 45-54 yaş arasında olanlarda 4. en sık, 55-64 yaş arasında olanlarda ise 7. en sık ölüm nedeni olarak bildirilmiştir(8).

#### 2.1.3. SINIFLAMA

Karaciğer sirozu; klinik olarak dört sınıfa ayrılabilir;

**Tablo 2.1:** Karaciğer Sirozu Sınıflandırma

<b>Morfolojik Sınıflandırma</b>	<b>Fonksiyonel Sınıflandırma</b>	<b>Klinik Sınıflandırma</b>	<b>Etiyolojik Sınıflandırma *</b>
<b>1.Mikro-nodüler Siroz</b>	1.Aktif Siroz	1.Kompanse Siroz	
<b>2.Makro-nodüler Siroz</b>	2.İnaktif Siroz	2.Dekompanse Siroz	
<b>3.Mikst-Nodüler Siroz</b>			

\*Tablo 2`de ayrıntılı gösterilmiştir.

### 2.1.3.1 MORFOLOJİK SINIFLAMA

**1.Mikro nodüler siroz;** parankimal nodüllerin çapı 3 mm veya daha küçüktür. Alkolik sirozu bu grupta değerlendirebiliriz.

**2.Makro nodüler siroz;** parankimal nodüllerin çapı 3 mm den büyük ve bazen 2-3 cm boyutunda olabilir. Kronik viral hepatitler de makronodüler siroz görülür.

**3. Mikst Tip siroz;** mikro ve makro nodüller birarada bulunabilir.

Sirozun geç komplikasyonları makro nodüler tipte daha ağır olabilir.

### 2.1.3.2 FONKSİYONEL SINIFLAMA

1.Aktif

2. İnaktif

### 2.1.3.3 ETYOLOJİK SINIFLAMA

**Tablo 2.2:** Karaciğer Sirozu Etiyolojisi

<b>Kronik Viral Hepatitler (HBV, HCV, HDV)</b>
<b>Etilik Karaciğer Hastalığı</b>
<b>Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)</b>
<b>Primer Biliyer Kolanjit (PBS) ve Sekonder Biliyer Siroz</b>

<b>Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)</b>
<b>Otoimmün Hepatit</b>
<b>Wilson Hastalığı</b>
<b>Biliyer Obstrüksiyon</b>
<b>Neonatal Hepatit</b>
<b>Kistik Fibrozis</b>
<b>Biliyer Atrezi</b>
<b>Kardiyak Siroz</b>
<b>Lipid Metabolizması Bozuklukları</b>
<b>Çölyak Hastalığı</b>
<b>Hereditör Hemorajik Telenjiektazi</b>
<b>Alfa-1 Antitripsin Eksikliği</b>
<b>İdiopatik Erişkin Duktopenisi</b>
<b>Veno-Okluziv Hastalığı</b>
<b>İlaçlar ve Toksinler;</b>
✓ <b>Amiadaron</b>
✓ <b>İsoniazid</b>
✓ <b>Vitamin A</b>
✓ <b>Metotreksat</b>
✓ <b>Alfa-metil Dopa</b>
<b>Porfiriya</b>
<b>Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz (PFIC 1-4)</b>
<b>İntestinal By-pass Cerrahisi</b>
<b>Kriptojenik</b>

Karaciğer sirozunun etiyojisine bakıldığında dünyada en önemli nedeni alkole bağlı gelişen karaciğer hastalığıdır(9). Alkol direkt olarak hepatotoksik olarak kabul edilir ama alkol kullanan hastalarda alkole bağlı karaciğer hastalığı %10-20 arasında görülür(10). 2010 yılında yapılan bir çalışmada alkolün mortalitesinin %3,8 olduğu görülmüştür. Avrupa`da alkol tüketimi 12,2 litre/yıl iken, ülkemizde 3,4 litre/yıldır(11). Bu sebepten dolayı ülkemizde alkol ilk sıralarda yer almamaktadır.

Ülkemizde NAYKH görülme sıklığı %48,3 ile %60,1 arasında değişmekte olup her geçen gün görülme sıklığı artmaktadır. Bunun temel sebebi NAYKH etyopatogenezinde yer alan obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik sendrom sıklığının artmasıdır. Avrupa`da en yüksek obezite prevalansı %32,1 ile ülkemizdedir. Bu nedenle ülkemiz, NAYKH açısından Türkiye riskli bölge kabul edilir. Ayrıca artan tip 2 diyabetes mellitus ve obezite ile NAYKH yükünün önümüzdeki 10 yılda giderek artacağı ön görülmektedir(12). Yapılan çalışmalarda kriptojenik karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen hastalarında %63.3`ünde NAYKH ilişkili siroz olduğu görülmüştür(13)

Dünyada 240 milyon insan hepatit B virüsü ile enfekte olduğu bilinmektedir. Bu hastaların tedavisiz kalmaları durumunda yaklaşık %25`inde siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom (HSK) gelişebileceği düşünülmektedir(14-16). Ülkemizde HBV prevalansı %4,7`dir(17). Hepatit B virüsü aşılama programları ile kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Damar içi ilaç bağımlılığı gibi nedenler nedeniyle hepatit C (HCV) virüsünü kontrol altına almakta zorluklar yaşanmaktadır. Tüm dünyada 350.000 hasta HCV nedeniyle hayatını kaybetmektedir(18).

Otoimmün hepatit uzun süre asemptomatik seyredebilir. Hatta bu hastalarda siroz geliştiğinde bile birçok hasta asemptomatiktir. Asemptomatik otoimmün hepatit hastalarının %25,8`inde, semptomatik hastaların ise %36,2`sinde siroz geliştiği bildirilmiştir(19).

Primer biliyer kolanjit; kadın hastalarda erkek hastalara oranla 10 kat daha sık görülür. Siroz etiyojisinde 100.000 kişide 0.9-5 görülme sıklığı bildirilmiştir(20).

#### **2.1.3.4 KLİNİK SINIFLAMA**

Kompanse siroz; portal basıncın normal olduğu, basıncın varis ya da asit gelişimi için gerekli eşiğin altında olduğu evredir. Bu evrede siroz asemptomatik seyredebilir. Hastanın uyku bozukluğu, libido kaybı, halsizlik gibi spesifik olmayan yakınmaları olabilir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde portal basınç artışına bağlı varis, ensefalopati, asit ve sarılık gelişebilir. Bu komplikasyonlardan birinin gelişmesi dekompanse döneme girildiğini gösterir. Kanamalı olmayan varisler hastaların %40`ında görülebilir(21).

Dekompanse sirozda; portal basıncın artışına bağlı asit, varis kanaması, sarılık ve ensefalopati gelişir. Her yıl yaklaşık %5-7 oranında dekompanse evreye geçiş görülmektedir. Asit dekompanse hastaların %80`inde görülür(21).

Sirozlu hastalarda dekompanzasyona zemin hazırlayan birçok faktör vardır. Risk faktörleri arasında; kanama, alkol alımı, enfeksiyon, ilaçlar, dehidratasyon ve kabızlık yer alır(22). Dekompanse sirozunun 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranı, tanı konulduktan sonra sırasıyla %15 ve %10 civarındadır(23).

#### **2.1.4 PATOGENEZ**

Karaciğer sirozu, birçok etiyojiye bağlı olarak gelişen karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile seyreden hastalıktır. Hepatositler; virüs, alkol ve

safra asitleri gibi birçok hepatotoksik ajanların hedefi halindedir(24). Karaciğer hasara uğradığı zaman hepatosit nekrozu gelişir. Hasarlı hepatositlerden reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve fibrojenik araçları salgılanır. Sonuç olarak karaciğer stellat hücreleri ve miyofibroblastlar aktive olurlar. Hepatositlerin nekrozu yaygın olup, fibrogenez ve siroz gelişiminin öncüsüdür(25). Fibrozis öncesi son aşamada hiposik hepatositler TGF- $\beta$ 1 kaynağı haline gelir ve fibrojenez daha da şiddetlendirir(26). Bu aşamadan sonra kronik inflamatuvar süreç nekroza neden olur. Kompansatuvar yollar ise hepatosit rejenerasyonu tetikler(27).

Siroz, hepatik vasküler bozuklukların eşlik ettiği karaciğer fibrozisinin son aşamasıdır(28). Hastalarda siroz oluşmaya başladığında, parankimi karaciğer içerisinde hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran fibroz septalar meydana gelir(28). Fibrozis ve fibroz septa farklı yapılarıdır; Fibrozis basit olarak kollajen ve bununla ilişkili makromoleküllerin birikmesiyle oluşur(28). Fibroz septa ise fokal doku kayıplarının bir grup işleminden geçmesi sonucu ile oluşur. Fibroz septalar hasarlı doku artıkları, arterio-venöz şantlar, fibrozis ve neovaskülarizasyon içeren tamir elementleri içerir(28). Fibroz septa alanları venlerin ve sinüzoidlerin tıkanmasından kaynaklı olarak meydana gelen iskemi mekanizmasının etkisi ile oluşur(29, 30).

Fibrozis etiyolojik sebebe göre farklılık gösterebilir. Alkol ve hepatitlerde fibrozis daha fazla görülür. Perisantral hasar alkolik hepatitin ayırt edici özelliğidir. Bu bölgede gelişen fibrozis, perivenüler fibrozis olarak da bilinir(31).

Sirozun ilerlemesi ile sonuç olarak, hepatositlerin fonksiyonunda bozulma meydana gelir. İleri aşamalarında portal hipertansiyon ve hepatosellüler karsinom gelişir(25).

## **2.1.5 KLİNİK BULGULAR**

Siroz hastalığı genellikle semptom vermeden seyredebilir. Bu dönem hasta dekompanse hale gelene kadar devam eder. Hastalar spesifik olmayan şikayetlerle hekime başvurabileceği gibi çoğu hasta asit ve sarılık ile gelir. Semptom olarak, bulantı, dispne, kaşıntı, kıllanamada azalma, erkeklerde jinekomasti, halsizlik, yorgunluk, kadınlarda menstrual sıklularda değişkenlik ve ödem gözlenebilir(32).

Kronik karaciğer hastalıklarının ortak histolojik bulgusu nodüler rejenerasyon ve hepatik fibrozistir. Hastanın semptomları ve bulguları etiyolojik nedene göre farklılık gösterir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı GİS kanamaları sık gelişen bir komplikasyondur. Başta özefagusta, portal hipertansif gastropati, duodenal ülser, portal kolopati, vasküler ektazi ve hemobili`nin neden olduğu kanama gelişebilir(33).

**Halsizlik, yorgunluk:** Kronik karaciğer hastaları ve siroz Hastalarında en sık görülen semptomlardır. Halsizlik uzun sürebilir ve hastalığın şiddeti ile korele seyreder(32).

**Ateş:** Özellikle alkolik sirozda %40, postnekrotik sirozda %10 sebepsiz ateş görülebilir. Ateş görülen hastalarda spontan Bakteriye peritonit (SBP) akla getirilmelidir(32)

**İştahsızlık, malnütrisyon:** Sık görülen bir semptomdur. Tat ve duyu koku kaybı iştahsızlığı artırır. Hiperkatabolik süreçte kilo kaybı daha da belirginleşebilir. Asit ve ödem varlığında kilo kaybı tam net olarak değerlendirilmeyebilir(32)

**Kas krampları ve ağrı:** Kas kramplarının nedeni olarak asit varlığı ve kan basıncının düşük olması düşünülmektedir.

**Kaşıntı:** PSK, PBS ve biliyer obstrüksiyon vakalarında sık görülür. Kaşıntı genellikle aralıklı hafif seyreder ama bazen de hastanın günlük aktivitesini engelleyecek kadar kötü seyredebilir. Sıcak su ile temas sonrası ve gece cilt sıcakken kaşıntı yoğunlaşabilir. Kaşıntının sebebi, plazma safra asit konsantrasyonundaki artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir(34).

**Kilo kaybı ve kilo artışı:** Malnütrisyon, kompanse siroz hastalarının %20 kadarında mevcutken, dekompanse hastalarda bu oran %60 oranında görülebilmektedir. Malnütrisyonun, ilk defa olan varis kanaması riski ve mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Siroz hastalarında kilo artışının en sık sebebi asit birikimidir(34).

**Dispne ve Takipne:** Pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibroze bağlı siroz olgularında sarılık ve dispne aynı anda görülebilmektedir. Bunun dışında asit gelişen hastalarda aynı zamanda plevral sıvı eşlik ediyorsa dispne görülebilir. Hipoksemi, hepato-pulmoner sendroma, portopulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir(32).

**Seksüel Disfonksiyon ve İmpotans:** Erkeklerde alkole bağlı siroz olgularının yaklaşık %70'inde, alkol dışı siroz hastalarının da %25'inde impotans görülebilmektedir. Hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin şiddeti ile korelasyon gösterdiği literatürde mevcuttur. Alkole bağlı olgularda impotans, alkol dışı siroz hastalarına oranla daha şiddetli seyredebilir. Kadın hastalarda, cinsel istekte azalma ve disparoni görülebilir.(32).

Fizik Muayene Bulgular;

**Spider Anjiom(Arteriyel Örümcek):** Karaciğer hastalıklarının başlıca bulgularındandır. Bir hastalık bulgusu olabilmesi için asgari 3 arteriyel örümcek olması gerekir. Normal şahıs ve gebelerde de görülebilir. İki önemli özelliği vardır. Bunlar; pulsatil olması ve toplu iğnenin künt ucu ile ortasına basıldığında örümceğin kollarının sönmesidir(35). Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındandır. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilir(36).

**Karaciğer Dili:** Papilları silinmiş ve kırmızı renkte bir dil karaciğer hastalığını düşündürmektedir(35).

**Parotis Bezi Büyümesi:** Alkolik sirozlarda sık rastlanan bir bulgu olup parotis bezinin bilateral büyümesidir. Diğer sirozlarda genellikle görülmez(35).

**Palmar Eritem:** Ellerin tenar, hipotenar, parmak uçları ve parmaklar arasındaki derisinin yoğun ve benekli eritemidir. El ayası rengi genellikle açıktır. Karaciğer hastalıklarında sık rastlanan bir bulgu olmasına rağmen sağlıklı bireylerde, gebelerde ve romatoid artritli olan hastalarda da görülebilir(35).

**Dupuytren kontraktürü:** Palmar fasyanın sertleşerek ele gelmesidir. Yine alkole bağlı siroz hastalarında sık görülen bir bulgudur. 60 yaş üstü kişiler ve çiftçilerde de görülebilir(35).

**Tırnak değişiklikleri:** Karaciğer sirozunda başlıca üç tip tırnak değişikliği görülebilir. a) beyaz tırnak (buzlu cam görünümü), b)tırnakta enine çizgilenme, c)lunula kaybı. Beyaz tırnak en çok görülen tırnak değişikliğidir. Lunula kaybının baş parmaklarda oluşu tanı açısından önemlidir(35).

**Çomak parmak:** siyanozla birlikte olan ve ya olmayan çomak parmak özellikle biliyer sirozlarda dikkati çeken bir bulgudur. Karaciğer hastalıkları dışında çeşitli hastalıklarda da rastlanabilir(35).

**Pigmentasyon ve vitiligo:** Hemokromatoz ve kolestatik karaciğer hastalıklarında, melanin pigmentinde artış görülebilir. Bunun dışında PBS`lu hastalarda vitiligo görülme sıklığı bildirilmiştir. Vitiligonun görülme sıklığı , diffüz pigmentasyona oranla daha siktir(36).

**Hemeralopi(Gece Körlüğü):** Nadir görülmekle birlikte sık olarak aranılması unutulmuş bir bulgudur. Kronik karaciğer hastalarında karşımıza çıkar(35).

**Kıllanma Değişiklikleri:** Kıllanmanın azalması erkeklerde karaciğer hastalığının bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Yine erkeklerde, pubis bölgesinde feminen tipte bir kıllanma görülebilir(35).

**Testis atrofi ve jinekomasti:** Jinekomasti demek için iki özelliğin olması gerekir. Bunlar meme dokusunun ele gelmesi ve ağırlı olmasıdır. Yağ dokusu jinekomasti gibi görülebilir(35).

**Herniler;** karaciğer sirozunda sık rastlanan bir bulgudur. Özellikle asitli vakalarda sık görülür(35).

**Kanama ve morarma:** Kronik karaciğer hastalığında, hastalığın şiddetine bağlı olarak burun kanaması, diş etlerinde spontan kanama, ciltte morarmamalar görülebilir(36).

**Glukoz intoleransı:** Siroz hastalarının %80'inde glukoz intoleransı geliştiği fakat %10-20 sinin gerçek diyabet olduğu bildirilmiştir. Bu HCV etiyojisinde daha sık gözlenir(37).

**Peptik Ülser:** Siroz hastalarında peptik ülser oranı %11 olarak bildirilmiştir(38).

**Glomerülonefrit:** HCV, mikst tip kriyoglobulinemi ile ilişkilidir. HBV'nün böbrek hastalığına neden olup olmadığı bilinmemektedir(39).

## 2.1.6 TANI

Hastanın anamnezi, fizik muayeneleri hem ayırıcı tanı açısından hem de etiyojiiyi saptayıp olası komplikasyonları önlemek açısından oldukça önemlidir. Hastalığın evresi, etiyojisi ve aktivitesine göre biyokimyasal parametrelerde farklılıklar görülebilir.

Laboratuvarda lökopeni, anemi, trombosit sayısında düşüklük, protrombin zamanında (PT) uzama ve protrombin aktivitesinde (aPTT) azalma önemli bulgudur. Alkole bağlı siroz hastalarında, eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folik asit eksikliği makrositik tip anemiye neden olabilirken, hemoliz ya da kanamaya bağlı mikrositik anemi de görülebilir. K vitamini verildikten sonra, protrombin zamanının normale dönmemesi, karaciğerdeki hepatoselüler hasarın ağır olduğunu gösterir(40).

PTZ ve aPTT dışında karaciğerin sentez fonksiyonu hakkında bilgi verecek diğer bir parametre albümin düzeyidir. Kronik karaciğer hastalığında, albümin düzeyi normal değerlerine göre düşüktür. Karaciğer dışı retikuloendotelial sistemde yapılan gama globulinlerin düzeyindeki artış nedeni ile albumin/globulin oranı ters dönmüştür. Normalde bu oran 1'e eşittir. Protein elektroforezinde albümin bandı silinmiştir fakat gama globülin yüksektir(40).

Siroz hastalarında alfa-fetoprotein bir miktar artabilir. Devamlı bir artış olması durumunda hepatoselüler kanser gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

Asit ile başvuran hastalarda örnekleyici parasentez yapılarak asitin niteliği ortaya konmalıdır. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, asit sıvısında yüksek albümin gradiyenti olması sirozu akla getirebilir.

Portal hipertansiyona bağlı olarak splenomegali ve özefagus varisleri gelişir.

Hastalarda ilk seçenek olarak ultrasonografi tercih edilir. Siroz heterojen nodüler, granüler ya da kaba görünen karaciğer parankimiyle sonuçlanan hepatik eko yapısını değiştirir. Karaciğerin artan ekojenitesi sirozda yaygın olarak bulunmakta olan yağlı infiltrasyonu gösterir. Hacmin yeniden dağılımı denen olayda, sağ lobun asimetric küçülmesi ile sol lobun ve kaudat lobun göreceli olarak hipertrofi sirozda sık karşılaşılan bir bulgudur. Kaudat lobun genişliğinin sağ lobun genişliğine oranı(K/SL) siroz göstergesi olarak değerlendirilmiştir.  $K/SL > 0.65$  olması siroz lehine kabul edilmiştir. Portal hipertansiyon splenomegali, asit, portal ven ve mezenterik damarların genişlemesi porto-sistemik kollaterallerin varlığı ile kanıtlanır. Hepatik arter ilerlemiş sirozda genişlemiş ve kıvrıntılı olabilir(41)

Bilgisayar Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI); ultrasonografide tanımlanamayan daha küçük lezyonları göstermek için kullanılır.

Histopatolojik tanıda en önemli yöntem karaciğer biyopsisidir. Perkütan, transjuguler ve laparoskopik eşliğinde yapılabilir. Tanı koyarken biyopsi ve BT'nin ultrasona sensitivite bakımından net üstünlüğü ortaya konulmamıştır(USG %87, biyopsi %62)(42).

Biyopsi yapılamayan hastalarda, asit saptanması, özefagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etiyolojik faktörün tespiti ile tanı konulabilir(43).

### **2.1.7 PROGNOZ**

Siroz hastalarının prognozu; etiyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Dekompanse siroz hastalarında, tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7-10 civarındadır. Kompanse siroz hastalarının dekompanzasyon oranı yıllık %10 civarındadır(23).

Bir çalışmada dekompanse sirozu olan Child-Turcotte-Pugh skoru  $\geq 12$  veya son evre karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru  $\geq 21$  olan hastalarda ortanca sağ kalımın 6 ay olduğu bulunmuştur.

Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli parametre Child-Turcotte-Pugh (CTP) skora sistemidir(44).

Siroza bağlı ölümlerin en sık nedenleri arasında bakteriyel enfeksiyon ve gastroözofajiyal kanama bulunmaktadır

**Tablo 2.3 Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi**

TOTAL BİLİRUBİN	<2 mg/dL (<34,2 µmol/L)	+1
	2-3 mg/dL (34.2-51,3 µmol/L)	+2
	>3 mg/dL (>51,3 µmol/L)	+3
ALBUMİN	>3.5 g/dL (>35 g/L)	+1
	2.8-3.5 g/dL (28-35 g/L)	+2
	<2.8 g/dL (<28 g/L)	+3
INR	<1,7	+1
	1,7-2,2	+2
	>2,2	+3
ASİT	Yok	+1
	Hafif	+2
	İleri	+3
ENSEFALOPATİ	Yok	+1
	Grade 1-2	+2
	Grade 3-4	+3

Toplam skor 5-6 olduğunda CTP-A, 7-9 olduğunda CTP-B ve 10-15 olduğunda CTP-C olarak değerlendirilir. Yapılan bir çalışmada CTP-A hastalarında mortalite oranı %10, CTP-

B hastaların %30, CTP-C hastaların ise %82 olarak gösterilmiştir(45). Başka bir çalışmada ise bir yıllık sağkalım oranları CTP-A için %100, CTP-B için %80 ve CTP-C için %45'tir(46, 47).

Siroz hastalarında prognozunu tahmin etmek için bir diğer skorlama sistemi Model for End-stage Liver Disease Score (MELD)'dir. Bu skorlama sistemi karaciğer transplantasyonu bekleyen hastaların önceliklendirmesinde kullanılır. MELD skoru 15 veya daha fazla olan sirozlu hastaların karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi önerilir(48).

**MELD:**  $6,43 + 3,78 \ln(\text{serum total bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 9,57 \ln(\text{serum kreatinin [mg/dl]})$

Ocak 2016 yılında MELD skorunun hesaplanmasında serum sodyumu eklendi.

**MELD-Na:**  $\text{MELD} + 1,32 \times (137 - \text{Na}) - [0,033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})]$

**Tablo 2.4: MELD Skoru Mortalite**

SKOR	MORTALİTE ORANI (90 GÜNLÜK)
<10	% 1,9
10-19	% 6,0
20-29	% 19,6
30-39	% 52,6
≥40	% 71,3

Hiponatremi sirozlu hastalarda sık görülen bir sorun olup şiddeti siroz şiddetinin bir göstergesidir(49). Hiponatremi MELD skorundan bağımsız olarak ölüm oranını tahmin edebilir. Serum sodyumu 125-140 mmol/L arasında ise; her bir mmol azalma mortalitede %5 oranında artış yapabilir(50).

## 2.1.8 KOMPLİKASYONLAR

Hastalığın seyri sırasında acil müdahale gerektiren ve mortal seyredebilecek komplikasyonlar görülür(36).

Karaciğer Sirozunda Görülen Komplikasyonlar;

- ✓ Portal Hipertansiyon (PHT)
- ✓ Asit
- ✓ Gastrointestinal Kanama
- ✓ Özofagus varis Kanaması
- ✓ Non-variseal Kanamalar
- ✓ Spontan Bakteriyel Peritonit
- ✓ Hepatik ensefalopati
- ✓ Hepatosellüler Kanser
- ✓ Portal ven trombozu
- ✓ Adrenal yetmezlik
- ✓ Portal hipertansif gastropati ve İntestinopati
- ✓ Hepatorenal Sendrom
- ✓ Kardiyo Vasküler Komplikasyonlar
- ✓ Sirotik Kardiyomyopati
- ✓ Hepatopulmoner Sendrom
- ✓ Portopulmoner hipertansiyon
- ✓ Endokrin bozukluklar (Diyabet, hipoglisemi, hipogonadizm)
- ✓ Hematolojik Bozukluklar

## 2.2 OSTEOPOROZ

### 2.2.1 TANIM

Osteoporoz, kemik kırılabilirliğinde artışa yol açan düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikro mimarisinin bozulmasıyla karakterize progresif bir metabolik kemik hastalığıdır(1). İlk defa 1829 yılında Jean Georges Lobstein tarafından “porous bone” (gözeli kemik) diye adlandırılmış, sonrasında 1948 yılında Albright tarafından “too little bone in bone” (kemik içinde çok az kemik) adıyla farklı osteoporoz tanımları kullanılmıştır. Osteoporoz kelimesi, ilk kez 19. Yüzyılda Fransız ve Alman hekimler tarafından kullanılmıştır(51).

Osteoporozu olduğu bilinen veya olduğundan şüphe edilen bir hastadan iyi bir hikaye ve fizik muayene yapılarak risk faktörleri belirlenmelidir. Kemik yoğunluğu ölçümü, vertebral kırıkların tanısı için vertebral görüntüleme ile kırık riskinin değerlendirilmesi tedavi ve koruma için önemlidir. Tanı için KMY`nin dual X-ray absorpsiyometri (DXA) ölçülmesi önerilmektedir. DXA sadece tanı için aynı zamanda kırık riskini belirlemede ve tedavinin başlanması ve izleminde de önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü`nin kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı(52);

*Normal:* Genç erişkinlere göre kemik mineral yoğunluğunun 1 standart sapmanın (SD) altında olmasıdır(52)

*Osteopeni:* Genç erişkinlere göre kemik mineral yoğunluğunun -1 SD ile -2,5 SD arasında olması(52)

*Osteoporoz:* Genç erişkinlere göre kemik mineral yoğunluğunun -2,5 SD`den fazla olması(52)

*Yerleşik Osteoporoz:* Genç erişkinlere göre -2,5 SD`den fazla olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık ile birlikte olması(52)

### 2.2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Osteoporoz tüm dünyada insan yaşamının uzamasıyla ve yaşlı popülasyonunun artmasıyla birlikte önemli bir halk sağlık sorunu olarak görülmektedir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporoz olduğu düşünülmektedir(52).

Ülkemizde yapılan 2010 tarihli FRAKTÜRK araştırmasında, ülkemizde 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır 2009 yılında Türkiye'de tahminen 24.000 kalça kırığı vardır ve bunların %73'ü kadınlarda bulunmaktadır. Yaşa ve cinsiyete özgü insidanda değişiklik olmadığı varsayıldığında, 2035'te kalça kırığı sayısının yaklaşık 64.000'e çıkması beklenmektedir(53).

Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da postmenopozal kadınların ortalama %30'unda osteoporoz olduğu, bu kadınların %40'ının ve osteoporozu olan erkeklerin %30'unun geri kalan yaşamlarında bir veya birkaç kez fragilite kırığı ile karşılaşabileceği tahmin edilmektedir(54).

### 2.2.1 SINIFLAMA

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılabilir(1).

#### ***Primer Osteoporoz:***

*İdyopatik Juvenil Osteoporoz:* Puberte öncesi erkek ve kız çocuklarında görülen ve 2-4 yıl süren, akut klinik seyir gösteren, spontan remisyon gösteren osteoporoz tipidir.

*İdyopatik Osteoporoz:* Nedeni tam olarak bilinmeyen, genç erişkinlerde her iki cinsten görülen omurga, kaburga ve iskeletin uzun kemiklerinde kırıklarla seyreden tipidir. Genellikle tedaviye dirençlidir.

*İnvolyüsyonel Osteoporoz:* En sık görülen tipidir. Orta yaşlarda başlayarak, yaşla birlikte artar. İki tipi vardır;

*Tip I Osteoporoz:* Postmenopozal osteoporoz da denilebilir. Endojen östrojen eksikliğine bağlı, esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder.

*Tip II Osteoporoz:* Yaşa bağlı (senil) osteoporoz da denilir. Kortikal ve trabeküler kemik yapılarının, her iki cinste yaşa bağlı kaybını ifade eder.

#### *Sekonder Osteoporoz;*

Hastalıklar ve ya ilaçların sebep olduğu osteoporoz tipidir(52). Prevalansı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir. Juvenil osteoporoz, gebelik osteoporozu, premenopozal osteoporoz, lokalize osteoporoz ve idiyopatik osteoporoz bu sınıflamaya dahil değildir.

#### Sekonder Osteoporoz yapan nedenler:

1-Glukokortikoidlere bağlı osteoporoz: Kortizon fazlalığının osteoporoz için risk faktörünü kanıtlayan tedavi amacıyla kullanılan kortikosteroidlerin neden olduğu osteoporoz tipidir(55).

2-Hipogonadizm ve osteoporoz: Erkek ve kadınlardaki hipogonadizm; normogonotropik, hipogonadotropik ve hipergonadotropik olmak üzere üç tipine de osteoporoz eşlik eder (56).

3- Hiperparatirodizm

4- Hipertiroidizm: Artmış kemik yıkımına bağlı osteoporoz gelişimi vardır.

5- Tip 1 DM: Bu çocuklarda kemik kitlesinin azaldığı görülmüştür.

6-Malign Hastalıklar: Multipl Myelom, lösemi, lenfoma vs.

7-Gastrointestinal hastalıklar: Çölyak hastalığı gastrointestinal cerrahi, primer bilier kolanjit, pankreatik hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı, gastrik by-pass,

8-Genetik hastalıklar: Porfiria, ehler-danlos hastalığı, gaucher hastalığı, marfan sendromu, kistik fibroz

9-İlaçlar: Kemoterapötikler, aromataz inhibitörleri, metotreksat, proton pompa inhibitörleri, Lityum, takrolimus, antikoagülanlar, Tamoksifen, Tiazolidindion vs.

10-Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar; Ankilozan Spondilit, Romatoid artrit, Sistemik lupus

11-Sosyal Durum ile İlgili: Sigara kullanımı, sedanter yaşam alkolizm, aşırı zayıflık, tuz kullanımında artma olması, vitamin D eksikliği

## 2.2.4 OSTEOPOROZDA PATOGENEZ

Kemik yapı, organik ve inorganik materyalden oluşan ve ağırlığının %7'ini minerallerin, %5-8'ini suyun, geri kalanını da ise organik ve ekstraselüler matriksin oluşturduğu bileşik bir yapıdır. Mineral kısmının %95'lik kısmı hidroksiapatitten meydana gelir. Organik matriksin %95'i Tip I kollajenden, geri kalanı da non-kollajen proteinlerden oluşmaktadır(57).

Osteoporozun patofizyolojisinden sorumlu başlıca nedenler arasında, yeniden yapılanma oranında artma, mekanik stresa bağlı mikrohasar, doruk kemik kütlesi, genetik ve hormonal faktörler yer alır. Bunlar arasında en önemli etken Doruk Kemik kütlesi (DDK)'dir. Doruk kemik Kütlesi aynı zamanda kırık riskinin temel belirleyicisidir(58). Kemik yapımında ve mimarisinde iki temel mekanizma bulunur. Bunlar, modeling (yapılanma) ve remodeling (yeniden yapılanma) olarak adlandırılır. Modeling; büyüme ve gelişme sürecinde büyüme plakları altındaki periosta yeni kemik eklenmesi ile devam eder(59).

Yeniden yapılanma ise erişkin bireylerde tüm hayat boyu devam eden ve osteoklastların rezorbe ettiği kemik doku yerine yeni kemik dokusu oluşmasıdır. Remodeling sayesinde her on yılda bir erişkin iskeleti tamamen rejenere olur. Aktivasyon, rezorbsiyon, geri dönüş ve formasyon remodelingin aşamalarıdır(57).

Menopoz ve ilerleyen yaş ile birlikte kemiğin remodeling dengesi değişmeye başlar. Menopozdan sonra kemik kaybı artmaya başlar. Kemik dokusunun kaybı ile birlikte kemik mimarisi bozulur ve kırık riskinde artış meydana gelir(1). Osteoporoz her yaş grubunda görülebilir. Premenopozal kadınlarda osteoporoz tanısı için düşük KMD ile beraber frajilite kırığı ya da sekonder osteoporoz nedeni gerekmektedir. Sadece düşük KMD saptanması

yüksek kırık riskini göstermektedir: premenopozal kadınlarda azalmış KMD ile kırık riski arasındaki ilişki postmenopozal kadınlarda olduğu gibi belirgin değildir(60). Bunda en önemli rol premenopozal kadınlarda östrojenin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Postmenopozal osteoporozda kemik kaybının en önemli nedeni östrojen eksikliğidir. Yaşlı erkeklerde düşük östrojen seviyeleri osteoporoz ile ilişki bulunmuştur (57).

Doruk kemik kütleini etkileyen faktörler arasında kalıtsal, çevresel ve hormonal etkenleri sayabiliriz. Östrojen/testosteron, somatotropin (STH)/IGF-1, kalsiyum/D vitamini ve bilinmeyen birçok etken daha vardır.

İnsülin Growth Faktör-1 (IGF-1), kondrosit hipertrofisi için bir büyüme faktörüdür. Anoreksiya nervosa, diyabet ve malnütrisyon durumlarda IGF-1 eksikliği görülür ve buda doruk kemik kütleine ulaşılmasını engelleyerek osteoporozu sebep olur(61).

Kemik mineralizasyonu için kalsiyum gereklidir. Puberte döneminde STH artışı IGF`i artırarak 1-alfa hidroksilasyon artışı ile D vitamini artırır. İntestinal kalsiyum emilimi artar ve kemik için yeterli kalsiyum sağlanmış olur(61).

Sekonder osteoporozun en sık şekli ekzojen glukokortikoid alımına bağlı oluşan osteoporozdur. Orta ve yüksek doz glukokortikoid alan hastalarda tedavi başlangıcından birkaç ay sonra kırık riskinde artış gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra bu risk artışı hızla azalır(62).

Osteoporozun zayıf olan kişilerde obez kişilere oranla daha az sıklıkta geliştiği bildirilmiştir. Artmış adipozite ve obeziteye bağlı mekanik stres yükünün azalması, mikro hasar oluşumundaki azalmanın ilişkili olduğu düşünülmüştür.

## 2.2.5 TANI

Osteoporoz, kırık oluşumuna kadar bir çok vakada sessiz seyredebilir. Hastaların rutin muayeneleri, ayrıntılı anamnezleri, kırık öyküsü ya da ailede kırık öyküsünün bulunması, sosyal alışkanlıkları, fiziksel aktivitesi birlikte değerlendirilir. Daha sonrasında görüntüleme, laboratuvar testleri kullanılarak tanı konur.

### 1-GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ;

**Radyolojik İncelemeler:** Vertebral fraktürler asemptomatik seyrettiğinden tanı yıllar sonra konabilir. Vertebral fraktür saptandığında KMD ölçümüne gerek kalmadan osteoporoz tanısı konabilir.

**KMD Ölçümleri:** Bu yöntemlerle ile kemik kırığı olmadan osteoporozun saptanması ve erken tanı ile oluşabilecek mortalite ve morbidite önlenmeye çalışılmıştır. KMD ölçüm teknikleri arasında en sık DEXA yöntemi kullanılmaktadır. KMD ölçüm teknikleri;

**Dual photon absorpsyometri (DPA):** Omurga ve femur gibi yumuşak dokunun çevrelediği alanların ölçümü için kullanılır. Ölçüm Gd155 ile yapılır. SPA'nin aksine hem kortikal hem trabeküler kemikleri ölçer(63).

**Single photon absorpsyometri (SPA):** Kemikte absorbe edilen foton radyasyon ölçümü alınarak kullanılan bir yöntemdir. Kortikal kemik ölçümü yapılır. Kortikal alanı g/cm<sup>2</sup> olarak hesaplar(63).

**Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT):** Omurga ve kalçanın volumetrik kemik dansitesini ölçer. Daha çok postmenopozal kadınlarda integrali trabeküler ve kortikal kemik yoğunluğunu ölçer. Erkekler için yeterli veri yoktur(52).

**USG ölçümleri:** Tüm yaş gruplarında kemik metabolizmasını ölçmek için kullanılır.

**Dual X Ray absorpsyometri (DEXA):** Osteoporoz tanısı koymak için en sık kullanılan yöntemdir. Trabeküler ve kortikal KMD'yi iki boyutlu belirler. Sonuçları g/cm<sup>2</sup> olarak ifade eder(3, 64).

**Kemik Sintigrafisi:** Osteomalazi, kemik metastazlarının ayırıcı tanısında kullanılır. Eski kırık oluşumlarını göstermede kullanılabilir.

## **2.LABOTATUAR TESTLERİ:**

Primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz ayrımı yapmak için rutin yapılması gereken laboratuvar testlerinin yanı sıra ileri tetkik amacıyla serumda kemik döngüsü ve serum ya da idrarda kemik yıkım göstergeleri kullanılır.

### **Kemik yapım belirteçleri;**

- Osteokalsin
- Total ve Kemige özgü spesifik alkalen fosfataz (TAP,BAP)
- Prokollajen Tip I aminoterminal propeptid (PINP)
- Prokollajen Tip I karboksi terminal propeptid (PICP)

### **Kemik Yıkım belirteçleri**

Serumda;

- Tartarat Rezistan asit fosfataz (TRAP)
- Tip I Kollajen telopeptit (ICTP)

İdrarda;

- Hidrolizin glikozitleri
- Hidrosiprolin
- Tip I kollajen telopeptit (CTX-1)
- Pridinolin ve deoksiptidinolin (PYD,DPD)

Kemik yapım ve yıkım belirteçleri osteoporoz tanısı için kullanılmaz. KMD`den bağımsız olarak tedavi almamış hastalarda, kemik kayıp hızını, hastanın tedaviye uyumunu, ilacı uygun kullanıp kullanmadığını tespit etmek ve tedavi sonrası KMD değişikliklerini görmek için kullanılabilir(65, 66). Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) ve Enternasyonal Klinik Kimyagerler Federasyonu (IFCC) kırık riski belirlemede ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için standardize edilmiş yöntemlerle ölçülme şartı ile CTX-1 ve PINP ölçülmesini önermektedir(65, 66).

Kemik turnoverinin biyokimyasal belirteçleri; osteoblast ve osteoklastlar tarafından salgılanan idrar veya serum ölçülmesine dayanan testlerdir.

Serum alkalin fosfataz (ALP); kemiğe özgü ALP osteoblastlarca yapılır ve matriks veziküllerinde biriktirilen bir izoenzimdir. Mineralizasyon için önemli bir role sahiptir. GİS, karaciğer, akciğer gibi organlardan da sentezlenmesinden dolayı ALP'nin spesifikite ve sensitivitesi azalmaktadır.

Osteokalsin; kemik yapımının spesifik belirteçidir. 49 aminoasitlik küçük bir proteindir. Kemik ve dişe spesifiktir. Yapım yeri osteoblast ve odontoblastlardır. Osteokalsin sentezlendikten sonra yaklaşık %50'si dolaşıma salınır, diğer kısmı ise hidroksiapatit içine yerleşir(67). Dolaşıma salınan kısmı ölçmek için immün yöntemler kullanılır(68). Histomorfometrik çalışmalarda serum osteokalsin düzeyinin kemik yapım parametreleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur(69).

### ***3.KEMİK BİYOPSİSİ***

Metabolik kemik hastalıklarının tanısı için en önemli yöntem kemik biyopsisidir. Özellikle tanı konulmamış osteoporoz, östrojen yetersizliği olmayan osteoporotik kadınlar, tedavi verilmesine rağmen osteoporozu devam eden ve çocukluk çağı kemik hastalıklarında, renal osteodistrofi, mastositoz da kemik biyopsisi yapılabilir(70).

## **2.2.6 OSTEOPOROZ TEDAVİSİ**

Osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler önemli bir yer tutar. Yaşam tarzı değişikliği, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, egzersiz; sağlıklı bir kemik gelişimi sağlamak, iskelet yapısının bütünlüğünü korumak, kırık oluşumunu engellemek ve yaşla beraber artan ya da diğer nedenlere bağlı gelişebilecek kemik kaybını önleyebilmek için farmakolojik olmayan tedaviler arasındadır.

### 2.2.6.1 NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Beslenme, kemik gelişimi ve osteoporozun önlenmesi için çok önemli bir yere sahiptir. Düşük vücut kütlesi kırık oluşumu ve osteoporoz gelişimi için bir risk faktörüdür. Düşük kalorili diyet kemik kaybını artırarak osteoporoz oluşumuna zemin hazırlar. Protein alımı IGF-1 düzeyini artırarak ya da kalsiyum emilimini artırarak kemik yapının korunmasına katkı sağlar. Yapılan çalışmalar da yeterli protein alımının (0.8 g/kg) hem kemik kaybını azalttığı hem de kırık sonrası komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir(52). Aşırı sodyum alımı idrarla kalsiyum atılımını arttırdığı için kalsiyum dengesinin negatif olarak bozulmasına yol açar(71).

Kafein, kalsiyum emilimini azaltır ve idrarla kalsiyum atılımını artırdığı için kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri bulunur(72). Günlük kafein tüketimi <200 mg, kahve miktarının <600ml düzeyinde olmalıdır.

Yoğun alkol kullanımı ile beslenmenin kötü olması, kalsiyum ve D vitamini eksikliğine sebep olması aynı zamanda kronik karaciğer gelişimine neden olabileceğinden kemik metabolizmasını olumsuz etkiler(73-75). Günlük alkol alımının 30 gramı geçmemesi önerilir.

Sigara, osteoprogenitör hücrelerin osteblastik farklılaşmasını bozarak kemik mineral içeriğini azaltır ve östrojen düzeylerinde düşüğe neden olur(76). Bu şekilde kırık riski artmış olur. Sigaranın bırakılması ile kırık riski azalma olup olmadığı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yine de sigara içenlerde yüksek kemik kırık riski olduğunu gösteren meta analizler bulunmaktadır.

Kalsiyumun hem osteoporozu önlemede hem de tedavi önemli bir yeri vardır. Tüm yaş gruplarında çocukluk çağından itibaren düzenli olarak yeterli kalsiyum alımı önerilmektedir(77, 78). Kalsiyum ihtiyacı beslenme ile karşılanmalıdır. Diyetle kalsiyum alımının yeterli olduğu durumlarda destek tedavi verilebilir. Günlük kalsiyum alımı 1200 mg`ın altında kalıyorsa destek tedavisi verilmelidir. Bunun yanı sıra günlük 1200-1500 mg`ı geçen kalsiyum alımlarında nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve kalp-damar hastalığı riski arttırdığına dair yayınlar bulunmaktadır(52).

Sağlıklı bir kemik yapısına sahip olmak için kalsiyumun yanında yeterli D vitamini alınması da sağlanmalıdır(77). Çoğu insanda D vitamini düzeyleri normal sınırların altında yer alır. Kemik korunması için günlük D vitamini alımı 800 ile 1500 IU olarak önerilmektedir. Ayrıca tüm erişkin bireylerde güvenli Üst sınır günlük 4000 IU olarak belirlenmiştir(77).

Egzersiz hem doruk kemik kütlelerine ulaşmak için hem düşmelerin engellenmesi ile kırık oluşumunun önüne geçmek için önemlidir. Osteoporozlu veya osteoporoz riski olan bireylerde egzersiz, ağrıyı kontrol etmeye yardımcı olur ve aynı zamanda kas gücünü iyileştirerek hastaların hayat kalitesini yükseltmesine katkı verir(52).

Kırığın önlenmesinin en önemli adımı düşmenin önlenmesidir. Düşmeye eğilimli insanlara kalça koruyucu giydirilmelidir. Bu giysiler düşmeyi azaltmaz ama düşmeye bağlı sok absorban etkisi oluşturarak kırık riskini azaltır(79).

#### **2.2.6.2 FARMAKOLOJİK AJANLAR**

Hastalara farmakolojik tedavi başlamadan önce ayrıntılı anamnez alınıp, fizik muayene ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilip osteoporoz risk faktörleri belirlenmelidir. Bu risk faktörlerinden azaltılabilecek ya da ortadan kaldırılabilen olanlara uygun önerilerde bulunulmalıdır. Hastalar kalsiyum ve D vitamini açısından değerlendirilip gerekirse destek tedavi başlanmalıdır. Hastalara DEXA çekilmeli ve gerekirse vertebral görüntüleme yapılmalıdır.

Rutin testlerden sonra tedavi takibi açısından biyokimyasal kemik yapım ve yıkım belirteçleri ölçülebilir. Sekonder osteoporoz açısından dikkatli olunmalıdır.

Osteopeni saptanan hastalarda FRAX skoru ile 10 yıllık kırık riski ve majör kırık riski hesaplanıp gerekirse ek görüntüleme yapılabilir. Eğer;

- Asemptomatik kalça veya vertebra kırığı mevcutsa,
- Kalça DEXA ya da lomber vertebra T skorları  $< -2,5$  ise
- Osteopeni saptanan hastalarda WHO skorlarına göre 10 yıllık kalça kırığı riski  $\geq 3$  ve majör kırık riski  $\geq 20$  ise hasta tercihi de göz önüne alınarak medikal tedavi başlanabilir(1, 80).

Osteoporoz tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) onayı alan ilaçlar şunlardır(1, 52);

- Bifosfanatlar (alendronat, alendronat D3 kombinasyonu, ibandronat, risendronat ve zolendronik asit)
- Östrojenler (östrojen, hormon tedavisi)
- Raloksifen (östrojen agonisti/antagonisti)
- Kalsitonin
- Teriparatid (Paratiroid hormonu 1-34 )
- Abaloparatid ( Parathormon ilişkili protein analogu)
- Doku selektif östrojen kompleks (konjuge östrojenler/bazedoksifene)
- Denosumab (RANKL inhibitörü)
- Romosozumab ( Monoklonal anti-sclerostin analogu )

Bunun dışında FDA onayı almamış ama EMA ve diğer otoriteler tarafından onay verilmiş, bazı ülkelerde kullanımı olan kırık azaltıcı etkileri ve güvenlikleri gösterilmiş ilaçlar mevcuttur(1, 52).

- Kalsitriol
- Tibolon
- Stronsiyum ranelat
- Genistein
- Etidronat, Pamidronat, Tiludronat
- Paratiroid Hormon (1-84)
- Sodyum florid

Literatür gözden geçirildiğinde tedavi yaklaşımı ilk olarak oral bisfosfanatlar ile başlayıp tolere edemiyorsa zolendronik asitle tedaviye devam etmek yönündedir. Hastanın genel olarak bisfosfanat kullanımı ile ilgili sorunla karşılaşıldığında denosumab tercih edilebilir.

**Bifosfanatlar;** osteoporoz tedavisinde en çok tercih edilen ajanlardır(1). Bir pirofosfat analogu olan bu ajanlar, hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemiğe bağlanırlar. Osteoklastların fonksiyonlarını engelleyerek, çoğalmalarını inhibe eder. Osteoklast apoptozisini artırır. Gebelik beklentisi olan fertil kadınlarda önerilmez(52).

**Denosumab;** receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$  ligand (RANKL)'a karşı gelişen monoklonal antikorudur. RANKL miktarını azaltır ve olgun osteoklastların farklılaşmasını, fonksiyonunu ve yaşam sürelerini azaltmaktadır(52).

**Östrojen;** anti-rezorptif etkilidir. Postmenopozal osteoporozun önlenmesi amacıyla kullanılır. Son yıllarda yapılan WHI (Women's Health Initiative), HERS (The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) ve Million Women Study Collaborative çalışmalarında hormon terapisinin istenmeyen advers etkileri görüldüğünden osteoporoz tedavisi için verilmemeye başlandı(81-83). Östrojen tedavisi planlanan hastalarda tromboemboli riski açısından detaylı anamnez alınıp tedavi başlanırken dikkat edilmelidir.

**Stronsiyum Ranelat;** EMA tarafından kullanımına izin verilen ama FDA onayı olmayan kemik yapımını artırıp yıkımını azaltarak etki gösteren bir ajandır. Temel mekanizması tam bilinmemekle beraber preosteoblastik hücre replikasyonunu arttırdığı preosteoklastik farklılaşmayı ise azalttığı düşünülmektedir. Tromboemboli ve diyare yan etkisi bildirilmiştir.

**Kalsitonin;** bir osteoklast inhibitörüdür. Nazal sprey formunda onay almıştır. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılır. Günlük 200 IU doz olarak kullanılır. Vertebral kırıklardaki riski %33 azalttığı gösterilmiştir. Kalça ve non-vertebral kırık riskini azalmamıştır. Hipersensitivite yan etkisi gösterebilir(84).

### 3. HEPATİK OSTEODİSTROFİ

Hepatik osteodistrofi, kronik karaciğer hastalarında görülen kemik hastalıklarına atıfta bulunmak için kullanılan bir terimdir. Hem osteomalazi veya azalmış kemik mineralizasyonu hem de osteoporoz veya azalmış kemik kütlesi anlamına gelebilir(85).

Hepatik osteodistrofi sirozun sık görülen komplikasyonlarından biridir. Hepatik osteodistrofi hem osteomalazi hem de osteoporozu içermesine rağmen, histomorfometrik

teknikler osteoporozun baskın kemik anormalliği olduğunu göstermektedir(86). Hepatik osteodistrofinin mekanizması tam anlaşılamamıştır. Çalışmalarda osteoblast disfonksiyonunun kemik rezorpsiyonu üzerinde önemli olduğunu göstermektedir(86). Dünya çapındaki araştırmalar sirozlu hastalarda osteoporoz prevalansını %11-48 ve osteopeni prevalansı ise %18-35 olarak değişken oranlarda bildirmiştir(87).

Birçok faktör kronik karaciğer hastalıklarında osteoporoza neden olur. Karaciğer fonksiyonlarının bozulmasını takiben gelişen malnütrisyon, D vitamini sentezinde bozulma ve malnütrisyon osteodistrofi için temel etken sayılabilir. D vitamini taşınmasında rol oynayan albümin ve bağlayıcı globülinlerin eksikliği, K vitamini eksikliği, bu hastalarda yaygın görülen hipogonadizm de hepatik osteodistrofi oluşumunda etkindir. K vitamini osteokalsinin karboksilasyonunu sağlayarak kemik metabolizması üzerinde rol oynar (85). K vitamininin osteoblastogenezi aktive ettiği gösterilmiştir. Şiddetli kolestazi olan hastalarda K vitamininin emilimi bozulduğu için K vitamini seviyeleri düşebilir ve buda osteoblast disfonksiyonuna neden olabilir. K vitamini takviyesi ile kemik kaybında bir miktar azalma olduğu gösterilmiştir fakat kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışma değildir(88)Tedavi amacıyla kullanılan diüretikler, steroidler ve kolestiramin gibi ilaçlarında kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri vardır(89, 90).

Kırık için risk faktörleri arasında; düşük VKİ (<20 kg/m<sup>2</sup>), yoğun alkol alımı, 3 aydan uzun süre glukokortikoid kullanımı, fiziksel inaktivite, kırık öyküsü, annede kalça kırığı, erken menopoz (<45 yaş), hipogonadizm ve bilirubin düzeylerinde 3 kat artış olması sayılabilir(89). Kronik karaciğer hastalığı olan ve kırık için risk faktörü bulunan kişilerin DEXA ile değerlendirilmesi önerilir. KMD ölçümleri normal olan hastaların 2-3 yıl sonra KMD ölçümü ile tekrar değerlendirilmesi gerekir. Eğer hasta yüksek doz glukokortikoid kullanıyorsa 1 sene sonra KMD bakılmalıdır(91). Asit varlığında lomber vertebra KMD ölçümlerinde sıvı artefaktı olacağından kemik yoğunluğunu düşük gösterebilir. Bu tür hastalarda DEXA öncesi parasentez yapılması uygun olacaktır(92).

Kronik karaciğer hastalarında KMD ölçümü ile osteoporoz ve osteomalazi ayırt edilemez. Ayırıcı tanı için kemik biyopsi yapılması gerekir fakat klinik pratikte tercih edilen bir yöntem değildir. Bunun yerine laboratuvar değerlerine bakılarak ayırıcı tanı yapılabilir. Osteomalazi hastalarında serumda düşük fosfor, düşük kalsiyum ve düşük 25(OH)D (<10 ng/ml) görülür. Osteoporoz hastalarında ise bunlar normal düzeydedir. Ayrıca osteomalazide sekonder hiperparatiroidi ve artmış ALP düzeyleri saptanabilir. Osteoporoz saptanan

hastalarda GGT ve ALP yüksekliği saptanması halinde kolestatik karaciğer hastalığı açısından dikkatli olunmalıdır(92).

Hepatik osteodistrofi tedavisinde en önemli nokta, risk altındaki hasta grubunu düşme ve çarpmalara karşı korumaktır. Tedavide en önemli amaç, kemik yoğunluğunun azalmasına neden olan risk faktörlerini kontrol altına alarak, kırık riskini azaltmaktır(52). Bilinen osteoporoz tanısı olan, vertebra kırığı gelişmiş ya da 3 aydan uzun süren glukokortikoid kullanmak durumunda olan olgularda bisföfanat tedavisi verilebilir. Bunun dışında kadınlarda hipogonadizm veya erken menopoz varlığında hormon replasman tedavisi düşünölebilir. Erkeklerde de hipogonadizm gelişmiş ise testosteron tedavisi açısından değerlendirilmesi gerekir(52).



## 4.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2021- Mart 2022 tarihleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji kliniklerinde ayaktan ve yatarak takip edilen 18-65 yaş arası, dahil etme kriterlerini karşılayan uygun kronik karaciğer hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Şubat Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, 2 Numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, E2-21-560 numaralı karar numarası ile 02/06/2021 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

### 4.1.DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmamıza; 18-65 yaş arası, laboratuvar, görüntüleme veya karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış kronik karaciğer hastalığı tanısı alan, akıl sağlığı yerinde ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan katılımcılar alınmıştır.

### 4.2.DIŞLAMA KRİTERLERİ

Bu çalışmaya;

- Aktif malignitesi olan
- 3 aydan fazladır günde 5 mg/kg kortikosteroid kullanımı olan
- Kronik Böbrek Hastalığı
- Cushing Hastalığı
- Hiperparatiroidi
- Tirotoksikoz
- Tip 1 DM tanılı hastalar
- Homosistinüri tanısı olan hastalar
- Romatolojik Hastalığı olanlar
- Çölyak hastalığı olanlar
- İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olanlar
- Gastrointestinal cerrahi geçirenler, Gastrik By-pass öyküsü olanlarda

- Epilepsi tanısı olan
- Parkinson hastaları
- Multipl Skleroz hastalığı olan hastalar
- Anti-epileptik İlaç kullanımı olanlar
- Alkol kullanımı olan
- Sarkoidoz tanılı hastalar
- Amiloidoz hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda daha önce geçirilmiş kırık öyküsü, alkol, sigara ve kahve tüketimi sorgulandı. Tüm hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile bulundu.

### **4.3.PARAMETRELER VE TANI TESTLERİ**

Hastaların böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri, lipid profili, tam kan sayımı, hipofiz hormonları, tiroid hormonları, 24-saatlik idrarda kalsiyum seviyeleri, 25-(OH) D vitamin değeri, 1,25 (OH) D vitamini, osteokalsin, kemiğe özgü alkalin fosfataz, serum safra asitleri (açlık-tokluk), Tip I kollajen C terminal telopeptid ve DEXA yöntemi ile bakılan KMD ölçümleri kaydedilmiştir.

### **4.4.İSTATİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 26 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak belirtildi. Sayı ve yüzde olarak kategorik değişkenler gösterildi. Mann-Whitney U veya Student's T testi iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-Kare testi kullanılarak incelendi. Spearman ve Pearson korelasyon analizleri kullanılarak sayısal değişkenler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kilo, FSH düzeyi, Nötrofil/Lenfosit oranının hepatik osteodistrofiyi öngörmede tanısallık performansı ROC Curve analizi ile değerlendirildi ve Youden index metodu kullanılarak kestirim değerleri saptandı.

İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  (\*) değeri olarak kabul edildi.



## 5.BULGULAR

### 5.1.ARAŞTIRMA POPULASYONU

Çalışmaya 109 tane kronik karaciğer hastası dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $49,3 \pm 11$  yıl ve %59,9'u erkek (n:67) ve %43,1 (n:47) kadın cinsiyetten oluşmaktaydı. Sirozu olan hastaların etiyojisi sırasıyla; 36'sı kriptojenik, 26'sı HBV, 10'u Budd-chiari, 13'ü PBS, 4'ü HCV, 3'ü hepatoportal skleroz, 4'ü NASH, 4'ü PSK, 4'ü Wilson , birer hasta hemakromatozis, herediter telenjiektazi ve yeni tanı otoimmün hastalığı vardı.

Hastaların ortalama boyu  $166,1 \pm 8,1$  cm, kilosu  $76,35 \pm 16,15$  kg, vücut kitle indeksi  $27,17 \pm 5,44$  kg/m<sup>2</sup>'dir. Hastaların %45'i CTP-A (n:49), %45,9 (n:50) CTP-B, %9,2 (n:10) CTP-C olarak saptandı.

Etiyojistik olarak değerlendirildiğinde; %27,5'i (n:30) viral hepatit, %9,2'ü (n:10) kriptojenik karaciğer sirozu, %9,2'i (n:10) Budd-Chiari, %17,4'i (n:19) kolestatik karaciğer sirozu, %27'si (n:27) NASH olarak görüldü. Diğer etiyojistik faktörler ise (hemokromatozis, Wilson hastalığı, hepatoportal skleroz) %13'ü (n:13) oluşturmaktadır.

**Tablo 5.1:** Kronik Karaciğer Hastalarının Demografik Özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:109)
Yaş, yıl	49,3±11
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	62 (56,9)
Kadın	47 (43,1)
Boy (cm)	166,1 ± 8,1
Kilo	76,35 ± 16,15
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,17 ± 5,44

<b>CTP, n(%)</b>	
CTP-A	49 (45)
CTP-B	50 (45,9)
CTP-C	10 (9,2)
<b>Etiyoloji</b>	
Viral Hepatit	30 (27,5)
NASH	27 (24,8)
Budd-Chiari	10 (9,2)
Kolestatik Karaciğer Hastalığı (KKH)	19 (17,4)
Kriptojenik	10 (9,2)
Diğer**	13 (11,9)

\*Kolestatik Karaciğer Hastalığı; PBK, PSK ve hastalıklarını kapsar

\*\*Diğer; Hemokromatozis, Wilson, Hepatoportal Skleroz, Otoimmün Hepatit hastalıklarını kapsar.

Sayısal değişkenler normal dağılımına göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 5`te detaylı olarak gösterildi. Ortanca FSH değeri 8,9 U/L, ortanca Nötrofil/Lenfosit oranı 2,83, ortanca üre 28 mg/dL, ortanca GGT 55 U/L, ortanca LDH 220 U/L, ortanca ferritin 27  $\mu$ g/L, ortanca LH 7,2 U/L, ortanca osteokalsin (ng/mL) 13,88 olarak saptandı.

**Tablo 5.2:** Kronik Karaciğer Hastalarının Laboratuvar Değerleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Tüm Hastalar n:109</b>
<b>CTP, puan</b>	6,9 $\pm$ 1,9
<b>Meld-Na, puan</b>	12 (6 – 24)

<b>Laboratuvar</b>	
Üre (mg/dl)	28 (13 - 68)
Kreatinin (mg/dl)	0,77 ± 0,2
eGFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	100,1 ± 18,4
Total Protein (g/L)	70,5 ± 7,1
Albümin (g/L)	39,5 ± 6,6
AST (U/L)	41 (10 -238)
ALT (U/L)	34 (10 – 350)
ALP (U/L)	117 (22 - 655)
GGT (U/L)	55 (9 - 959)
Total bilirubin (mg/dl)	1,6 (0,3 – 18,5)
LDH (U/L)	220 (118 - 540)
Kalsiyum (mg/dl)	9,2 ± 0,53
Magnezyum (mg/dl)	1,85 ± 0,18
Fosfor (mg/dl)	3,3 ± 0,61
Sodyum (mEq/L)	140 (129 - 145)
Demir (ug/dL)	72,3 ± 44,9
<b>INR</b>	1,3 (0,9 – 3,6 )
<b>Hormon Düzeyleri</b>	
Ferritin (µg/L)	27 (2 – 766 )
sT4 (ng/dL)	1,123 ± 0,194
TSH (mU/L)	1,88 (0, 1 – 4 )
PTH (ng/L)	42,5 (8 – 179 )
25-(OH) D Vitamini (nmol/l)	30 (16 – 102 )
Total Testosteron (ug/L)*	0,96 (0,1 – 11,3)
LH (U/L)	7,2 ( 0,3 – 69,1 )
FSH (U/L)	8,9 ( 1 – 111,3 )

Östradiol * (ng/L)	40 (12 – 414)
IGF-1 (µg/L)	59,5 ± 35,7
Growth Hormon (µg/L)	1,6 (0,1 – 14,9 )
Kortizol (µg/dL)	13,11 ± 6,21
<b>İdrar Kalsiyumu (mg/24 Saat)</b>	116 (6 – 665 )
<b>Hemogram</b>	
WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	4,62 (0,9 – 16 )
Nötrofil (x10 <sup>9</sup> /L)	2,95 (0,62 – 11,8)
Lenfosit (x10 <sup>9</sup> /L)	1 (0,2 – 5)
Hemoglobin g/dL	12,36 ± 2,40
Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L)	104 (20 – 514 )
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,83 (1,07 – 15,82 )
<b>Sedimentasyon</b>	12 ( 3 - 86 )
<b>1-25 (OH)<sub>2</sub>D (ng/L)</b>	40,43 ± 12,53
<b>Safra açlık (umol/L)</b>	33,4 (0,75 – 348 )
<b>Safra tokluk (umol/L)</b>	45,3 (3,31 – 384 )
<b>Kemik Yapım-Yıkım Belirteçleri</b>	
Osteokalsin (ng/mL)	13,88 ( 1,41 – 45 )
CTX-1 (umol/L)	0,39 (0,06 – 1,39 )
Kemiğe Spesifik ALP (ug/L)	20,4 (7,7 – 52,5 )

\*Total testosteron değerleri sadece erkek hastaları göstermektedir.

\*\*Östradiol değerleri sadece kadın hastaları göstermektedir.

Sayısal değişkenler normal dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

## 5.2.CİNSİYETE GÖRE DEMOGRAFİK DAĞILIM

Erkek hastaların yaş ortalaması  $49,73 \pm 10,74$  yıl, boy ortalaması  $171,23 \pm 5,53$  cm, ortalama kilo  $80,89 \pm 15,63$  kg ve ortalama vücut kitle indeksi  $27,1 \pm 5,25$  kg/m<sup>2</sup>'dir. Kadın hastaların yaş ortalaması  $48,91 \pm 11,51$  yıl, ortalama boyu  $159,34 \pm 5,59$  cm, ortalama kilo  $70,36 \pm 14,97$  kg ve ortalama vücut kitle indeksi  $27,26 \pm 5,73$  kg/m<sup>2</sup> olarak saptandı.

Erkek hastaların %32,3'ü CTP-A, %56,5 CTP-B, %11,3 CTP-C olarak saptandı. Kadın hastaların %61,7'si CTP-A, %36,2'si CTP-B ve %2,1'i CTP-C'dir.

Kadın hastaların %59,6'sı postmenopozal dönemde, %40,4'ü ise premenopozal dönemdeydi. Postmenopozal kadın hastaların hiç birinde cerrahi menopoz öyküsü yoktu.

**Tablo 5.3:** Cinsiyete Göre Demografik Dağılım

Değişkenler	Erkek	Kadın
Yaş, yıl	$49,73 \pm 10,74$	$48,91 \pm 11,51$
Boy (cm)	$171,23 \pm 5,53$	$159,34 \pm 5,59$
Kilo (kg)	$80,89 \pm 15,63$	$70,36 \pm 14,97$
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$27,1 \pm 5,25$	$27,26 \pm 5,73$
<b>CTP, skor n(%)</b>		
CTP-A	20 (32,3)	29 (61,7)
CTP-B	35 (56,5)	17 (36,2)
CTP-C	7 (11,3)	1 (2,1)
<b>Premenopoz, n(%)</b>		19 (40,4)
<b>Postmenopoz, n(%)</b>		28 (59,6)

Cinsiyete göre laboratuvar değerleri tablo 8`de ayrıntılı gösterilmiştir. Erkek hastalarda, kadın hastalara kıyasla ortalama Meld-Na skoru (14,2 vs 10,8; p<0,001), ortalama ortalama değeri (0,85 vs 0,66 (mg/dl); p<0,001), ortalama üre değeri (31 vs 26 U/L; p=0,003), ortalama total bilirubin değeri (2,1 vs 1,3; p=0,01), ortalama ferritin seviyesi (44 vs 15; p=0,001), ortalama 25-(OH) D vitamini değeri 37 vs 25; p=<0,001), ortalama 24 saatlik idrar kalsiyumu değeri (153,3 vs 110; p=0,021), ortalama NRL (2,98 vs 2,44; p=0,009), ortalama CTX-1 düzeyi (0,427 vs 0,38; p=0,044) yüksek saptadı, ortalama TSH değeri (1,38 vs 2,25; p=<0,001), ortalama PTH değeri (37 vs 55; p<0,001), ortalama LH değeri (5,5 vs 26,4; p<0,001), ortalama FSH değeri (6,9 vs 35,7; p<0,001), ortalama osteokalsin seviyeleri (12,59 vs 16,6; p=0,038) ise düşük saptandı.

**Tablo 5.4: Cinsiyete Göre Laboratuvar Değerleri**

Değişkenler	Erkek (n:62)	Kadın	p
<b>CHİLD</b>	7,3 ± 2	6,4 ± 1,4	<b>0,015*</b>
<b>MELD-Na</b>	14,2 ± 4,4	10,8 ± 3,3	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Biyokimya Parametreleri</b>			
Üre (mg/dL)	31 (13 - 68)	26 (13 - 47)	<b>0,003*</b>
Kreatinin (mg/dL)	0,85 (0,48 – 1,33 )	0,66 ± 0,14	<b>&lt;0,001*</b>
eGFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	101,5 (60 - 146)	101 ± 16,8	0,603
Total Protein (g/L)	70,42 ± 7	70,6 ± 7,4	0,875
Albümin (g/L)	38,6 ± 6,75	40,7 ± 6,3	0,110
AST (U/L)	46 (10 - 238)	35 (13 - 206)	0,202
ALT (U/L)	39 (10 - 350)	32 (10 - 169)	0,272
ALP (U/L)	116,5 (43 - 655)	121(22 - 581)	0,421
GGT (U/L)	52,5 (13 - 959)	62(9 - 444)	0,990
Total bilirubin (mg/dl)	2,1 (0,3 – 18,5)	1,3 (0,5 - 6)	<b>0,010*</b>
LDH (U/L)	227,5 (134 - 540)	211 (118 - 409)	0,310
Kalsiyum (mg/dl)	9,25 ± 0,48	9,3 ± 0,6	0,539
Magnezyum (mg/dl)	1,84 ± 0,16	1,84 ± 0,18	0,780

Fosfor (mg/dl)	3,2 ± 0,66	3,41 ± 0,54	0,313
Sodyum (mEq/L)	139,5 ( 129 - 143 )	139,7 ± 2,7	0,179
Demir (ug/dL)	63 (11 - 208)	69,3 ± 46,4	0,426
<b>INR</b>	1,35 (1 – 3,6)	1,2 (0,9 – 3,3)	0,043
<b>Ferritin (µg/L)</b>	44 (3 - 766)	15 (2 - 280)	<b>0,001*</b>
<b>Hormon Parametreleri</b>			
sT4 (ng/dL)	1,13 ± 0,17	1 (0,56 – 1,92)	0,430
TSH (mU/L)	1,38 (0,17 - 9 )	2,25 (0,01 - 40)	<b>0,001*</b>
PTH (ng/L)	37 (8 - 100)	55 ( 15 - 179)	<b>&lt;0,001*</b>
25-(OH) D Vitamini (nmol/l)	37 (18 - 102 )	25 (16 - 85)	<b>&lt;0,001*</b>
LH (U/L)	5,5 (0,3 - 29)	26,4 ± 18,2	<b>&lt;0,001*</b>
FSH (U/L)	6,9 (1 – 35,3)	35,7 (1,9 – 111,3)	<b>&lt;0,001*</b>
IGF-1 (µg/L)	55,9 ± 31,2	59 (15 - 212)	0,233
Growth Hormon (µg/L)	1,3 (0,1 – 13,8)	2,2 (0,1 – 14,9)	0,140
Kortizol (µg/dL)	13,4 ± 7,1	12,6 ± 4,7	0,484
<b>İdrar Kalsiyumu (mg/24 Saat)</b>	153,3 ± 100,7	110 (8 - 468)	<b>0,021*</b>
<b>Hemogram</b>			
WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	4,58 ( 1,37 - 16)	4,87 ± 2,1	0,973
Nötrofil (x10 <sup>9</sup> /L)	2,93 ( 1 – 11,8 )	3,08 ± 1,4	0,804
Lenfosit (x10 <sup>9</sup> /L)	0,99 (0,2 – 5,09 )	1,1 (0,21 – 3,26 )	0,084
Hemoglobin g/dL	12,7 ± 2,5	11,9 ± 2,1	0,092
Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L)	88,5 (20 - 519)	130 (21 - 510)	0,057
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,98 (1,07 – 15,8)	2,44 (1,12 – 7,32)	<b>0,009*</b>
<b>Sedimantasyon</b>	11 (3 - 80)	12 (7 – 25)	0,298
<b>1-25 (OH)<sub>2</sub>D (ng/L)</b>	40 ± 9,3	35,9 (14,75 – 87,13)	0,674

<b>Safra açıklık (umol/L)</b>	40,4 (2,36 - 237)	28 (0,75 - 348)	0,190
<b>Safra tokluk (umol/L)</b>	49,5 (3,31 - 242)	42,5 (4,8 - 384)	0,463
<b>Kemik Yapım-Yıkım Belirteçleri</b>			
Osteokalsin (ng/mL)	12,59 (2,79 – 38,11)	16,6 ± 7,5	<b>0,038*</b>
CTX-1 (umol/L)	0,427 (0,08 – 1,33)	0,38 ± 0,24	<b>0,044*</b>
Kemiğe Spesifik ALP (ug/L)	20,3 (9 – 52,5)	23,3 ± 9,7	0,297

Sayısal değişkenler normal dağılımına göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

### 5.3 OSTEOPOROZU OLAN VE OLMAYAN GRUBUN DAĞILIMI

Hastaların %32,2`inde (n:35) osteoporoz saptandı, Çalışmamızda osteoporozu olan hastaların ortalama yaşı 50,34 ± 10,31, osteoporozu olmayan hastaların yaş ortalaması 48,92 ± 11,4 olarak saptadık, Erkek hastaların %37,2`inde (n:13), kadın hastaların %62,8`inde (n:22) osteoporoz tespit edildi, Çalışmamızda erkek hastaların %66,3`ünde (n:49) osteoporoz rastlanmazken, kadın hastaların %33,7`sinde (n:25) osteoporozu rastlanmadı.

Osteoporozu olan ve olmayan grubun laboratuvar değerleri tablo 9`de ayrıntılı gösterilmiştir, osteoporozu olan grupta osteoporozu olmayan gruba kıyasla ortalama ortanca LH seviyeleri (11,1 vs 6,8; p=0,011), FSH seviyeleri (14,1 vs 8,2; p=0,001) ve osteokalsin seviyeleri (16,7 vs 13,2; p=0,037) yüksek saptadı, ortalama boy düzeyi (166 ± 0,081 vs 168 ± 0,07; p<0,001), ortalama kilo (67,67 ± 12,28 vs 80,4 ± 16,2;p<0,001), ortalama kreatinin değerleri (0,71 ± 0,18 vs 0,81 ± 0,2; p=0,019), ortanca GGT düzeyi (32 vs 66; p=0,002), ortanca ferritin seviyesi (14 vs 36; p=0,014), ortanca NLR düzeyi (2,36 vs 2,86; p=0,031) ise düşük saptandı.

**Tablo 5.5:** Osteoporozu Olan Ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Değerleri

<b>Değişkenler</b>	<b>OSTEOPOROZ (+)</b> <b>(n:35)</b>	<b>OSTEOPOROZ (-)</b> <b>(n:74)</b>	<b>p-value</b>
<b>CİNSİYET, (n,%)</b>			
KADIN	22 (%62,8)	25 (%33,7)	0,004*
ERKEK	13 (%37,2)	49 (%66,3)	
<b>YAŞ, YIL</b>	50,34 ± 10,31	48,92 ± 11,4	0,532
<b>BOY (cm)</b>	166 ± 0,081	168 ± 0,07	<0,001*
<b>KİLO (kg)</b>	67,67 ± 12,28	80,4 ± 16,2	<0,001*
<b>VKİ (kg/m2)</b>	25,37 ± 4,58	28 ± 5,6	0,017
<b>MELD</b>	12 (6 - 23)	12 (6 - 24)	0,871
<b>Biyokimya Parametreleri</b>			
KREATİNİN (mg/dl)	0,71 ± 0,18	0,81 ± 0,2	0,019*
eGFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	101,9 ± 15,1	99,2 ± 19,8	0,480
Total Protein (g/L)	69,57 ± 7,13	70,9 ± 7,1	0,348
Albümin (g/L)	39,91 ± 7,4	39,3 ± 6,2	0,682
AST (U/L)	38 (13 - 206)	43 (10 - 238)	0,489
ALT (U/L)	29 (16 - 126)	38 (10 - 350)	0,428
ALP (U/L)	110 (74 - 555)	119,5 (22 - 655)	0,790
GGT (U/L)	32 (9 - 959)	66 (13 - 597)	0,002*
Total bilirubin (mg/dl)	1,6 (0,5 - 6,1)	1,75 (0,3 - 18,5)	0,568
LDH (U/L)	201 (142 - 321)	230 (118 - 540)	0,054
Kalsiyum (mg/dl)	9,3 ± 0,58	9,2 ± 0,51	0,817
Magnezyum (mg/dl)	1,89 ± 0,22	1,83 ± 0,16	0,171
Fosfor (mg/dl)	3,44 ± 0,48	3,3 ± 0,66	0,240
Sodyum (mEq/L)	140 (130 - 145)	140 (129 - 145)	0,722
Demir (ug/dL)	58 (15 - 190)	63 (11 - 208)	0,471

<b>INR</b>	1,4 (0,9 – 2,2)	1,3 (0,9 – 3,6)	0,486
<b>Hormon</b>			
25 (OH) D Vitamini (nmol/l)	26 (16 - 85)	31 (16 - 102)	0,471
sT4 (ng/dL)	1,09 ± 0,18	1,13 ± 0,19	0,348
TSH (mU/L)	1,92 (0,37 - 40)	1,59 (0,01 – 10,9)	0,234
PTH (ng/L)	45 (12 - 179)	40 (8 - 145)	0,195
FERRİTİN	14 (2 - 205)	36 (2 - 766)	0,014*
T,TESTOSTERON (ug/L)	0,43 (0,1 – 10,7)	2,5 (0,1 – 11,3)	0,116
LH (U/L)	11,1 (1,6 – 69,1)	6,8 (0,3 – 59,5)	0,011*
FSH (U/L)	14,1 (2,1 – 111,3)	8,2 (1 – 85,8)	0,001*
ÖSTRADIÖL (ng/L)	33 (12 - 191)	42 (12 - 414)	0,130
IGF-1 (µg/L)	59,5 ± 35,7	61,2 ± 35,8	0,463
GH (µg/L)	13,1 ± 6	13 ± 6,3	0,937
Kortizol (µg/dL)	1,7 (3,8 – 27,1)	1,55 (2,5 – 30,3)	0,544
<b>İdrar Kalsiyumu (24h)</b>	121 (8 - 468)	112,5 (6 - 665)	0,927
<b>Hemogram</b>			
HGB (g/dL)	11,7 ± 2,3	12,6 ± 2,4	0,083
WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	4,69 (0,9 – 9,41)	4,62 (1,47 - 16)	0,136
Nötrofil (x10 <sup>9</sup> /L)	2,43 (0,62 – 6,52)	2,98 (1 – 11,87)	0,058
Lenfosit (x10 <sup>9</sup> /L)	1,06 (0,2 – 3,26)	1 (0,28 – 5,09)	0,982
Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L)	76 (21 - 497)	107 (20 - 514)	0,535
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,36 (1,12 – 5,67)	2,86 (1,07 – 15,82)	0,031*
<b>ESR</b>	9 (3 - 53)	12,5 (3 - 86)	0,444
<b>1-25 (OH) D VİTAMİNİ</b>	38,4 ± 13,8	41,4 ± 11,7	0,237
<b>Safra açlık (umol/L)</b>	28,8 (3,75 – 348,58)	37,8 (0,75 - 237)	0,444
<b>Safra tokluk (umol/L)</b>	40,8 (3,31 – 384,63)	46 (5,68 - 242)	0,666

<b>Kemik Yapım-Yıkım Belirteçleri</b>			
Osteokalsin (ng/mL)	16,7 (1,41 - 45)	13,2 (2,79 – 38,11)	0,037*
CTX-1 (umol/L)	0,45 (0,16 – 1,39)	0,364 (0,06 – 1,33)	0,189
Safra açlık (umol/L)	28,8 (3,75 – 348,58)	37,8 (0,75 - 237)	0,444
Safra tokluk (umol/L)	40,8 (3,31 – 384,63)	46 (5,68 - 242)	0,666
Kemiğe Spesifik ALP (ug/L)	20,9 (9,6 – 44,6)	20 (7,7 – 52,5)	0,471

Sayısal değişkenler normal dağılımına göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

**Tablo 5.6:** Osteoporozu Olan Ve Olmayan Hastaların Etiyolojiye Göre Dağılımı

Değişkenler	Normal KMY, n(%)	OSTEOPOROZ, n(%)
<b>Etiyoloji</b>		
Viral Hepatit	20 (27)	10(28,6)
NASH	18 (24,3)	9 (25,7)
Budd - Chiari	8 (10,8)	2 (5,7)
KKH	12 (16,2)	7 (20)
Kriptojenik	6 (8,1)	4 (11,4)
Diğer	10 (13,5)	3 (8,6)

Osteoporozu olan hastalarda, viral hepatit 10 (%28,6), NASH 9 (%25,7) kriptojenik karaciğer sirozu 7 (%11,4), Budd-Chiari 2 (%5,7), kolestaza bağlı karaciğer sirozu 7 (%20) ve diğer etiyojilere bağlı siroz hastalarında ise 3 (%8,6) olarak saptandı. Osteoporozu olmayan

hastalarda ise viral hepatit 20 (%27), kriptojenik karaciğer sirozu 6 (%8,1) Budd-Chiari 8 (%10,8), Kolestatik karaciğer sirozu 12 (%16,2), NASH 18 (%24,3) ve diğer etiyojilere bağlı siroz hastalarında ise 8 (%13,5) olarak saptandı.

**Tablo 5.7:** Ek Hastalıklara Göre Dağılım

Değişkenler, n(%)	OSTEOPOROZ(-)	OSTEOPOROZ (+)	P
<b>TÜM POPÜLASYON</b>			
<b>Tip II DM</b>	17(23)	11 (31,4)	0,345
<b>HT</b>	12 (16,2)	0	0,009
<b>KAH</b>	1(1,4)	0	0,679

Osteoporozu olan hastaların 11 (%31,4)`inde Tip II diyabetes mellitus tanısı mevcuttur, Osteoporozu olmayan hastaların 17 (%23)`ünde Tip II diyabetes mellitus, 12 (%16,2)`sinde hipertansiyon, 1 (%1,4)`inde koroner arter hastalığı öyküsü bulunmaktadır.

**Tablo 5.8:** Kullanılan İlaçlara Göre Dağılım

Değişkenler; n, %	OSTEOPOROZ(-)	OSTEOPOROZ (+)	P
<b>FUROSEMİD</b>	19 (25,7)	8(22,9)	0,750
<b>SPİRONOLAKTON</b>	20 (27)	12(34,3)	0,437
<b>KUMADİN</b>	9(12,2)	2(5,7)	0,497
<b>PROPRANOLOL</b>	40 (54,1)	25(71,4)	0,084
<b>LEVOTİROKSİN</b>	4(5,4)	2(5,7)	0,947
<b>Oral antidiyabetik</b>	8 (10,8)	4(11,4)	0,923
<b>İNSÜLİN</b>	7 (9,5)	5 (14,3)	0,923
<b>ANTİVİRAL</b>	13 (%17,6)	5(%14,3)	0,667

Osteoporozu olan hastaların 8 (%22,9)'i furosemid, 12 (%34,3)'si spironolakton, 2 (%5,7)'si kumadin, 25 (%71,4)'i propranolol, 2 (%5,7)'si levotiroksin, 4 (%11,4)'ü oral antidiyabetik, 5 (%14,3)'i insülin ve 5 (%14,3)'i ise antiviral kullanıyor. Osteoporozu olmayan hastaların ise; 19 (%25,7)'u furosemid, 20 (%27)'si spironolakton, 9 (%12,2)'si kumadin, 40 (%54,1)'i propranolol, 4 (%5,4)'ü levotiroksin, 8 (%9,5)'i oral antidiyabetik, 7 (%9,5)'si insülin ve 13 (%17,6)'ü ise antiviral kullanıyor, İlaç kullanımı ile osteoporoz arasında iki grupta da anlamlı ilişki bulunamadı.

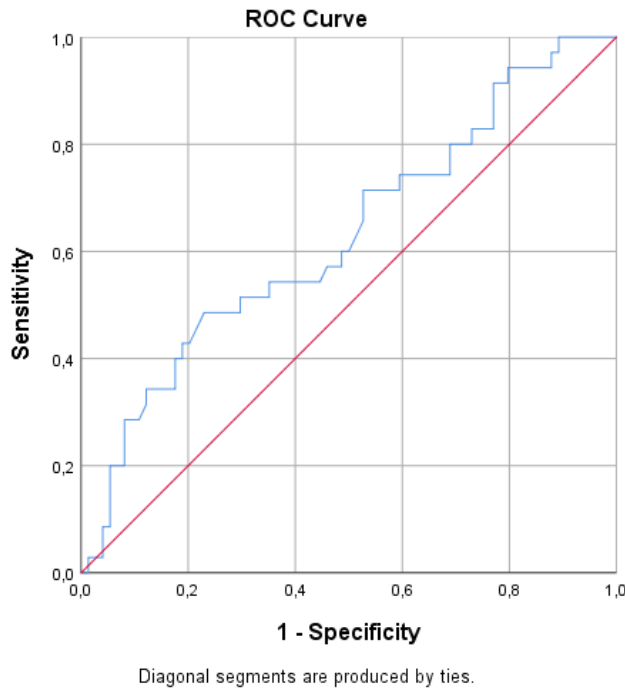
Hastalarda hepatik osteodistrofiyi predikte eden faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyonla analiz edildi. Çok değişkenli regresyon analizi yapılırken yaş, cinsiyet, kilo ve CTP skoru düzeltme faktörü olarak kullanıldı. Buna göre düşük NLR (OR:0,643; p=0,030), yüksek FSH (OR:1,029; p=0,027) hepatik osteodistrofi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Hepatik osteodistrofiyi predikte eden faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 5.9** : Tek değişkenli ve Çok değişkenli regresyon analizinde Osteoporozu predikte eden parametreler

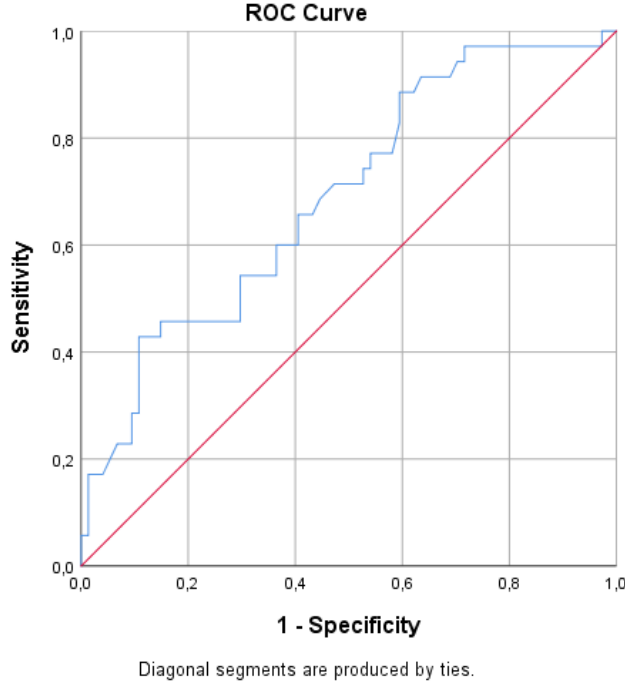
Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR (%95 Güven aralığı)	p	OR (%95 Güven aralığı)	p
Yaş	1,012 (0,975-1,051)	0,528		
Cinsiyet	3,317(1,435-7,667)	0,005		
Boy	0,899 (0,848-0,954)	<0,001		
Kilo	0,938(0,905-0,971)	<0,001		
Hemoglobin	0,859 (0,722-1,021)	0,085		
Üre	0,959 (0,917-1,003)	0,65	0,954 (0,904-1,007)	0,088
GGT	0,997(0,992-1,001)	0,151	0,995 (0,880-0,963)	0,071
LDH	0,993 (0,986-1,000)	0,057	0,992(0,984-1,001)	0,091

<b>Ferritin</b>	0,995 (0,989-1,002)	0,149	0,9958(0,987-1,002)	0,182
<b>LH</b>	1,040 (1,013-1,067)	0,003	1,028(0,990-1,067)	0,151
<b>FSH</b>	1,030(1,011-1,048)	<0,001	1,029(1,003-1,056)	<b>0,027</b>
<b>Osteokalsin</b>	1,047 (0,989-1,108)	0,112	1,041(0,975-1,111)	0,232
<b>NLR</b>	0,718 (0,517-0,997)	0,048	0,643 (0,431-0,959)	<b>0,030</b>

Hepatik osteodistrofi için bağımsız risk faktörlerinin hepatik osteodistrofiyi öngörme değerlerinin saptanması amacıyla ROC eğrisi ile eğri altında kalan hesaplandı. Buna göre FSH ve NLR için eğri altında kalan sırasıyla 0,691 (%95 GA:0,586-0,796), 0,628 (%95 GA:0,514-0,742) olarak hesaplandı. Şekil 1`de, bağımsız prediktörlerden NLR`nın hepatik osteodistrofiyi öngörmesinin değerlendirildiği ROC eğrisini göstermektedir.



**Şekil 5.1:** Bağımsız Risk Faktörlerinden NLR`ının Hepatik Osteodistrofiyi Öngörmesinin Değerlendirildiği ROC Eğrisi



**Şekil 5.2:** Bağımsız Risk Faktörlerinden FSH'un Hepatik Osteodistrofiyi Öngörmesinin Değerlendirildiği ROC Eğrisi

Roc analiziyle Younden index kullanılarak bağımsız risk faktörleri için uygun kestirim değerleri hesaplandı. Buna göre FSH ve NLR sırasıyla kestirim değerleri;  $>36,3$  U/L,  $<2,25$  olarak belirlendi. Bağımsız risk faktörlerinin kestirim değerleri kullanılarak tekrar çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Buna göre FSH $>36,3$  U/L olanlarda FSH $<36,3$  U/L olanlara göre 6,188 kat, NLR $<2,25$  olanlarda NLR $>2,25$  olanlara göre 3,167 kat artmış hepatik osteodistrofi riski ile ilişki bulundu. Bağımsız risk faktörlerinin ve kestirim değerleri ile yapılan çok değişkenli regresyon analizi tablo 15`te gösterilmiştir.

**Tablo 5.10:** Çok Değişkenli Regresyon Analizinde Uygun Kestirim Değerlerine Göre Osteoporozun Bağımsız Prediktörleri

Değişkenler	OR	%95 güven aralığı	p
FSH $> 36,3$	6,188	2,292-16,706	$<0,001$
N/L Oranı $<2,25$	3,167	1,345-7,454	0,007

**Tablo 5.11:** Bağımsız prediktif değerlerinin Eğri altında kalan alanı, kestirim değeri, özgüllüğü ve duyarlılığı

Variable	AUC (95% CI)	<i>p</i>	Kestirim Değeri	Duyarlılık	Sensitivite	PPV*	NPV*
FSH	0,691 (0,586-0,796)	0,001	36,3	42,9	89,2	65,2	76,7
N/L ratio	0,628 (0,514-0,742)	0,031	2,25	48,6	77,0	50,0	76,0

\*PPV: Pozitif Prediktif Değer, NPV: Negatif Prediktif Değer

Hepatik osteodistrofi için bağımsız prediktör olarak saptanan FSH için kestirim değeri olan >36,3 U/L`de duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %42,9, %89,2 ve Pozitif prediktif değeri %65,2; negatif prediktif değeri ise %76,7 olarak bulundu. NLR için kestirim değeri olan <2,25`in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %48,6, %77 Pozitif prediktif değeri %50; negatif prediktif değeri ise %76 olarak bulundu.

## 6.TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında hepatik osteodistrofi gelişimini etkileyen faktörleri araştırdık. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi sonucunda FSH ve NLR`nı hepatik osteodistrofi için risk faktörü olarak saptadık. FSH artışı ile osteoporoz gelişiminin öngörülebileceği sonucuna vardık.  $NLR < 2,25$  düzeyinin osteoporozu öngörmede güçlü bir belirteç olduğunu saptadık.

Ehnert ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kronik karaciğer hastalığı olan hastaların %75`inde osteoporoz geliştiğini göstermektedir(93). Monegal ve arkadaşlarının ise yaptıkları çalışmada osteoporoz oranını %43`tür (94). Bir başka çalışmada ise Sinigalia ve ark. hepatik osteodistrofi oranını %28 olarak bulmuştur(95). Biz çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda osteoporoz sıklığını %36,1 olarak saptadık.

Literatürde kronik karaciğer hastalığında etiyolojik faktörlere bağlı osteodistrofiye yönelik birçok çalışma yer almaktadır. Choudhary ve ark. yaptıkları bir çalışmada hepatik osteodistrofi oranını. alkole bağlı siroz hastalarında %58.2, viral hepatite bağlı %41,7 olarak bulmuştur(96). Aynı çalışmada erkek hastalarda kadın hastalara oranla (sırasıyla %97 ve %75  $p:0,038$ ) osteodistrofi daha anlamlı tespit edilmiştir. Alkolün osteoblastlardan üzerine doğrudan toksik etkili olmasından dolayı düşük kemik yoğunluğuna sebep olduğu öne sürülmüştür(97). Arka De ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada da %80 ile alkol osteodistrofi için en sık etiyolojik sebep olarak bildirilmiştir(86). Literatürde Glass ve ark. primer biliyer kolanjiti olan hastalarda osteodistrofi prevalansını %14-52 olarak göstermiştir. PBK`in patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber, düşük kemik yoğunluğundan kaynaklandığı öne sürülmüştür(98). Çalışmamızda NASH olan hastaların %25,7`inde, viral hepatiti olan hastaların %28,6`sında ve kolesistatik karaciğer sirozu olan hastaların %20`sinde osteoporoz saptadık. Alkol ilişkili sirozu olan hastalar bizim çalışmamıza dahil edilmedi. Hasta sayısının az olması ve yaş kısıtlılığı sebebiyle etiyolojik oranları diğer çalışmalardan farklıydı.

Karaciğer, D vitamini metabolizmasında önemli bir rol oynar. D vitamininin fizyolojik olarak işlem görebilmesi için öncelikle karaciğerde 25-hidroksi vitamin D`ye dönüşmesi gerekir(99). Çalışmada siroz hastaların eksiklik ve yetersizlik prevalansı yaş ve

hastalığın ciddiyetine bağlı arttığı gözlemlenmiştir(100). Bizim Çalışmamızda D vitamini <50 nmol/L eksiklik, 50-75 nmol/L yetersizlik olarak değerlendirildi. Sirotik hastaların %83'ünde D vitamini eksikliği saptadık. Osteoporozu olan sirotik hastaların ise %85,3'ünde ve osteoporozu olmayan sirotik hastaların ise %81,9'unda D vitamini eksikliği saptadık. Literatüre benzer şekilde siroz hastalarında D vitamini eksikliği sık görülmekle beraber çalışmamızda osteoporozu olan ve olmayan gruplarda anlamlı fark göremedik. Paternostro ve arkadaşları ise 199 sirotik hastayı dahil ettikleri çalışmada D vitamini eksikliği prevalansını %40 bulmuştur. Çalışmanın sonucunda D vitamininin karaciğer hastalarında mortalite için bağımsız risk faktörü olabileceği gösterilmiştir(101). Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda D vitamini düzeyleri açısından dikkatli olunmalıdır. Kronik karaciğer hastalarında 25-OH-D vitamini eksikliği muhtemelen hepatositlerin D vitamini hidrosillenme yetersizliğinden değil, bağırsak malabsorbsiyonundan, artan idrar atılımından ve D vitaminin değişen enterohepatik dolaşımından kaynaklanmaktadır(90, 102). Rode ve ark. yaptığı bir çalışmada D vitamini eksikliği olan kronik karaciğer hastalarına oral D vitamini takviyesi yapıldıktan sonra 25-OH D seviyelerinde artış saptanmıştır(103). Bu da hidrosilasyon yeteneğinin korunduğu gösterir. Kronik karaciğer hastalığı olan 94 katılımcıyla yapılan bir çalışmada, hastaların %87'sinde D vitamini seviyeleri ortalama 18,8 ng/ml olarak ölçülmüş olup yetersiz bulunmuştur(104). Aynı çalışmada oral D vitamini takviyesi ile hastaların %94'ünde optimal 25-OH-D seviyelerine ulaşıldı(104). Kumar ve arkadaşlarının yaptığı 160 sirotik hastanın katıldığı çalışmada D vitamini yetersizlik durumunu 20-30 ng/ml, eksiklik düzeyini <20 ng/ml ve ciddi yetersizlik düzeyini ise <7 ng/ml olarak belirlemişlerdir(100). Siroz hastalarının %51,8'inde eksiklik ve %28,12'sinde yetersizlik saptanmıştır.

Vitamin D ve metabolitleri etki edebilmek için karaciğerde eksprese edilen D vitamini bağlayıcı protein-GC'ye (DBP) bağlanması gerekir. Farelerle yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığının ileri evrelerinde DBP ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir(105). Sağlıklı deneklerde 1,25(OH)2D, kalsiyum ve fosfatın bağırsak geri emilimini düzenlediği gösterilmiştir. Kronik karaciğer hastalarında düşük 1,25(OH)2D seviyeleri fosfat ve kalsiyumun emilimini azalttığı ve bunun sonucunda mineralize kemik matriksinin kaybına neden olabileceği öne sürülmüştür(106). Literatürde 32 hasta ile yapılan çalışmada siroz hastalarında 1,25(OH)2D seviyesi normal popülasyona göre daha düşük bulunmuştur(107). Çalışmamızda 1,25(OH)2D düzeyini osteoporozu olan grupta olmayan gruba oranla daha düşük saptamamıza rağmen arada anlamlı bir fark bulamadık. Hasta sayısı ile alakalı olduğu ile

Demir, osteoblast fonksiyonunu doğrudan etkileyerek osteoporoza katkı sağlayabilir. Aynı zamanda demir birikimi kronik karaciğer hastalığından bağımsız olarak hipogonadizm gelişimine neden olabilir(108). Sinigglia ve arkadaşları hemokromatoz hastalarında yaptıkları çalışmada aşırı demir yüklenmesinin hemokromatozis hastalarında kemik kaybını hızlandırmada bağımsız bir rol oynadığını saptanmış(95). Diamond ve arkadaşları idiyopatik hemokromatozis hastalarında aşırı demir birikimi ve gonadal yetersizliğin kemik yoğunluğunda azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdi(109). Bu çalışmalar siroz hastalarında demir seviyelerinin osteoporoz gelişimi için önemini ortaya koymuştur. Çalışmamızda sirozu olan osteoporoz hastalarında demir seviyeleri, osteoporozu olmayanlara göre daha düşük olmasına rağmen osteodistrofi gelişimi açısından anlamlı fark bulamadık.

Osteokalsin kemik yapım belirtecidir. Çalışmalarda kemik yapım parametreleri ile güçlü korelasyonu gösterilmiştir(69). Pietschmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siroz hastalarında sağlıklı bireylere oranla osteokalsin düzeylerinin düşük olduğu görülmüş. bununda azalmış osteblastik aktiviteyi yansıttığı sonucu çıkarılmıştır(110). Wariaghli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kronik karaciğer hastalığı olan 64 hastanın osteokalsin seviyelerinin normalin altında olduğu ama osteoporozu olan ve olmayanlar arasında bir fark olmadığı sonucuna varıldı(111). Mounach ve arkadaşlarıda primer biliyer kolanjitli hastalarda yaptığı çalışmada benzer sonuçlar bulmuştur(112). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer olarak osteokalsin seviyesi normalin değerlerin altında olmasına rağmen osteoporoz olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu. Osteokalsin azalmış kemik yapımını gösterse de kronik karaciğer hastalığının şiddeti ile bağlantılı olmayıp osteodistrofi gelişimi ile ilgili yeterli bilgi göstermeyebilir.

Kolajen Tip I C-telopeptid (CTX), üçlü helikal yapıda bulunan, kemiğin ekstraselüler matriksinin en önemli bileşeni olan kemik rezorpsiyonun bir göstergesi olarak kullanılan bir kemik yıkım belirtecidir(113). Serum CTX seviyeleri hem osteoporoz tanısında hem anti-rezortif tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılır(114). Gün içerisindeki seviyeleri değişiklik gösterebildiğinden sabah saatlerinde çalışılması önerilmektedir(115). Literatürde PBK'li hastalarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre serum CTX seviyelerinde artış saptanmış(116). Bizim çalışmamızda sirotik hastalarda serum CTX seviyesi ortanca 0,390 ng/mL olarak normal aralıkta bulundu. Osteoporozu olan hastalarda, olmayan hasta grubuna oranla daha yüksek CTX saptanmasına rağmen anlamlı fark bulunamadı.

Kemiğe özgü ALP(B-ALP), sadece osteoblast membranına yerleşik halde bulunur ve osteoblastlar aktive olduğundan dolaşıma katılır. Bu izoenzim kemik dışı patolojilerden çok az etkilenir(117). Üretmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik karaciğer hastalığına sahip postmenopozal kadınlarda sağlıklı bireylere göre osteokalsin ve B-ALP seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamış,(118). Duarte ve arkadaşlarının yaptığı non-sirotik ve sirotik hastaların alındığı çalışmada iki grupta arasında B-ALP seviyelerinde anlamlı fark saptanmamış. Aynı çalışmada B-ALP ile düşük kemik mineral yoğunluğu arasında negatif korelasyon saptanmış(119). Çalışmamızda B-ALP seviyelerini sirotik hastalarda 13,88 ng/mL saptadık. Osteoporoz grubunda, osteoporozu olmayanlara göre daha yüksek B-ALP seviyesi olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptamadık. Ayrıca erkek ve kadınlar arasında da B-ALP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

IGF-1, önemli metabolik etkilere sahiptir. En yüksek ekspresyon yeri karaciğerdir(120). Aynı zamanda IGF-1 osteoblastların proliferasyon ve diferansiyonunu sağlar(121). Rojo ve arkadaşlarının viral siroz hastalarında yaptıkları çalışmada IGF-1 düzeyi sirotik hastalarda kontrol grubuna da düşük olarak kaydedildi(122). Kolestatik karaciğer hastalığı olan 13 çocuk ve 22 kontrol deneğinin katıldığı çalışmada osteokalsin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmazken, IGF-1 seviyesi hastalık grubunda anlamlı şekilde düşük bulundu(123). Yapılan başka bir çalışmada ise IGF-1 düşüklüğünün karaciğer hastalığının şiddeti ile korelasyon gösterdiği, CTP-A sirotik hastalara oranla CTP-C grubu hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir(124). Literatürde sirozlu osteodistrofisi olan ratlarla yapılan bir çalışmada IGF-1 tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunda artış gözlemlenmiştir(125). Çalışmamızda tüm siroz hastalarında ortalama IGF-1 düzeylerini ortalama 59,5 µg/L (aralık: 94 – 252 µg/L) saptadık. Osteoporozu olan grupta olmayan gruba oranla düşük olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark tespit etmedik. Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda IGF-1`in, hepatik osteodistrofinin ana belirleyicisi olduğu ve IGF-1`deki azalma, büyüme sırasında kemik kazanımının azalmasına katkı sağladığını göstermiştir(126). Yine Raslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siroz hastalarında düşük IGF-1 seviyeleri hepatik osteodistrofi ile ilişkilendirilmiştir(127). Literatürde yapılan birçok çalışmada IGF-1`in osteoporoz patolojisinde yeri olduğu gösterilmesine rağmen hepatik osteodistrofiyi ile arasında net bağlantı olmadığını belirten makalelerde bulunmaktadır(128).

GH ve IGF-1 kemiğin şekillenmesinde ve metabolizmasının düzenlenmesi için yaşam boyu önemli bir role sahiptir(129). GH, lipid, protein ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde de önemli rolü vardır(130). GH/IGF-1 ekseninin fonksiyonel bozukları, iskelet kırılabilirliğine ve osteoporozu neden olur(129). GH aynı zamanda karaciğer rejenerasyonunda da önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir(131). Yetişkin bireylerde

GH eksikliği ile viseral yağlanmada artış, anormal lipid profili, erken ateroskleroz bunun sonucunda mortalitede artış saptanmıştır(132). Literatürde panhipopitüitarizmli bir hastada yağlı karaciğer teşhisi konulduktan sonra GH tedavisi ile düzelme görüldüğü yer almaktadır(133). Ichikawa ve arkadaşları ön hipofiz hormon eksikliği olan 18 hastada bilgisayarlı tomografi kullanarak hepatik steatoz varlığını araştırdıkları çalışmada GH eksikliği olan hastaların %53,8`inde steatoz saptamışlardır(134). Bizim çalışmamızda GH tüm siroz hastalarında ortanca 1,6 µg/dL olarak ölçüldü. Osteoporozu olan grupla olmayan grup arasında anlamlı fark saptamadık. Bu durum çalışmamızda kontrol grubu olmaması ve hasta popülasyonunun yetersiz olması nedeniyle açıklanabilir. Hasta popülasyonunun daha fazla olduğu çalışmalarda hem GH hem de IGF-1`in hepatik osteodistrofiyi öngörebileceğini düşünüyoruz.

Literatürde hipogonadizmin osteodistrofi de etkisi ile ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Erkeklerde Diamond ve ark. yaptığı bir çalışmada testosteron seviyelerinin düşük olmasının kemik yoğunluğu üzerinde belirleyici bir etken olduğu saptanmıştır(109). Hem testosteron hem de östrojen eksikliğinin osteoklastların yaşam süresinde artışa, osteoblastların yaşam sürelerinde ise azalmaya yol açtığı öne sürülmüştür(135). George ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada siroz hastalarında hipogonadizm insidansının yüksek olduğunu ve bunun osteoporozla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur(136). Ramanı ve arkadaşlarının yaptıkları Budd-Chiari sendromlu erkek hastalarda gonadal disfonksiyonu değerlendiren çalışmada, hastaların %50`sinde hipogonadotropik hipogonadizm(HH), %23`ünde hipergonadotropik hipogonadizm(HyH) izlenmiştir, Bu hastalara 6 aylık tedavi sonrası HH grubundaki hastaların %60`ı, HyH grubundaki hastaların ise sadece %14`ü ögonadal hale geldi(137). Literatürdeki başka bir çalışmada ise eksojen testosteron tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunda artma saptanmıştır(138). Yaptığımız çalışmada sirozu olan erkek hastalar total testosteron seviyeleri düşük saptadık. Osteoporozu olan hasta grupta testosteron seviyeleri osteoporozu olmayan gruba kıyasla daha düşük bulduk.

Normal kemik metabolizması için gonadal hormonlar önemli bir yere sahiptir(139). FSH reseptörü, osteoklastlar ve endotelial hücreler dahil olmak üzere ekstragonadal bölgelerde tespit edilmiştir(140). Sirotik postmenopozal kadınlarda LH, FSH düzeyleri düşük; total testosteron seviyeleri ise normal olarak saptanmıştır (141). Literatürde düşük testosteron seviyeleri daha çok kronik karaciğer hastalığı olan erkeklerde, hastalığın son döneminde sık görüldüğü ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir(142). Diamond ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipogonadal sirozlu hastaların %75`inde osteoporoz saptanmış ve ögonadal hastalarla arasında anlamlı fark bulunmuştur(109). Bu hastalarda gonadal fonksiyonları değerlendirmek için erkeklerde total testosteron, kadınlarda ise östradiol kullanılmıştır. Bell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siroz hastalarında FSH düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur(141). Sowers ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek FSH seviyelerinin osteoporozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(143). Çalışmamızda FSH için sınır (cutt-off) değerini 36,3 U/L olarak tespit ettik. FSH>36,6 U/L olduğu durumda osteoporoz için riskin 6,188 kat arttığı sonucuna ulaştık. FSH>36,3 U/L düzeyinde osteoporoz tanımlamasında en yüksek duyarlılığı %42,9, özgüllüğü ise %89,2 olarak saptadık.

Literatürde nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ile ilgili birçok hastalıkla ilgili çalışma bulunmaktadır. NLR karaciğer sirozu olan hastalarda sağ kalım üzerine bağımsız bir prediktör olduğu ve yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(144). Abdel-Razik ve arkadaşlarının çok merkezli yürüttüğü 873 hastayla yapılan çalışmasında NAYKH`ında NLR artışı ile ilerlemiş fibrozis arasında korelasyon saptanmıştır(145). Kara ve arkadaşlarının NAYKH olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise NLR ile hem fibrozis hem de hepatik inflamasyonla ilişkisi gösterilmemiştir(146). Çelikkalek ve arkadaşları ise kronik HBV hastalarında yaptıkları çalışmada N/L oranı ile siroz arasında anlamlı ilişki saptamamış ve HAİ skoru ile NLR arasında negatif ilişki bulunmuştur. Bu negatif ilişkide lenfositlerin rolü olduğu düşünülmektedir (147). N/L oranı; vücudun bağışıklık tepkisini gösteren ucuz ve kolay bir testtir. Bu oran inflamasyondan sorumlu nötrofiller ve immün yanıtta önemli bir rolü olan lenfositler hakkında bilgi sağlar(148). Literatürde kronik inflamatuvar hastalıkların yanı sıra malignite, kalp hastalıkları, diyabet, böbrek, karaciğer ve tiroid hastalıklarında NLR`ını etkilediği gösterilmiştir(149). Kekilli ve arkadaşlarında kronik karaciğer hastalarında yaptıkları 129 hastanın retrospektif incelemesinde NLR ile fibrozis arasında negatif bir korelasyon tespit etmiştir. Bu çalışmada NLR kestirme noktası 1,9 olarak bulunmuş olup NLR<1,9 olan hastaların  $\geq 2$  fibrosiz tanımlanması için en yüksek duyarlılığı (%80) ve özgüllüğe (%53,2) sahip olduğu ortaya konmuştur(149). Lenfomononükleer hücreler, siroz gelişiminde inflamatuvar yollarda önemli bir rol oynar(150). Çalışmamızda NLR düzeyinin hepatik osteodistrofiyi öngörmede bağımsız bir prediktör olabileceğini saptadık. NLR için kestirme değeri 2,25 olarak belirledik. NLR değeri ile hepatik osteodistrofi arasında negatif ilişki saptadık. NLR <2,25 değeri için hepatik osteodistrofinin en yüksek duyarlılığı (%48,6), özgüllüğü ise (%77) oranında tespit ettik. NLR<2,25 için osteoporoz riskinin 3,167 kat arttığı sonucuna vardık. Literatürü incelediğimizde hepatik osteodistrofiyi öngörmede NLR ile ilgili veriye rastlamadık. Mitchell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 121 yetişkin hastada hepatik osteodistrofiyi öngörmede IGF-1`in zayıf ama öngörmede önemli olduğu sonucuna varılmıştır (151). Çalışmamızda nötrofil değerleri sirotik hastalarda, osteoporozu olan grupta daha düşük ölçüldü. Bizde literatürde yer alan bilgiler ışığında, NLR`nin karaciğer hastalıklarında prognozu yansıtabileceğini düşündük. Çalışmamız NLR değeri ile hepatik osteodistrofi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma olabilir.

Özetle çalışmamızda FSH düzeyi ile osteoporoz arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, NLR ve osteoporoz arasında ise negatif korelasyon olduğunu saptadık. Bu sonuç

daha geniş araştırmalarla desteklenirse, hepatik osteodistrofi gelişebilecek hastaların önceden belirlenmesi ile kırık riskine karşı erken tedavi edilebilmesine olanak sağlar. Literatürde kronik karaciğer hastalarında FSH ve NLR düzeyi ile hepatik osteodistrofi arasındaki ilişkiyi bağımsız belirteç olarak bildiren yayına rastlamadık. Bu açıdan çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünöyoruz.

Çalışmamızın güçlü yanları; prospektif nitelikte olması, osteoporozu neden olabilecek ek hastalıkların çalışmaya alınmaması ve osteodistrofi üzerine etkili olabilecek diğerk faktörlerin de kapsamlı değerlendirilmiş olmasıdır.

Çalışmamızın kesitsel olması, hastaların hastalık başlangıç yıllarının bilinmemesi, hastaların yalnızca belirli bir yaş aralığının alınması ve özellikle hasta sayısının az olması, çalışmaya premenopozal ve genç erkek hastaların dahil edilmesi sebebiyle bir grup hastada T skoru, bir grup hastada Z skoru bakılmış olması, Child C hasta sayısının az olması, sekonder osteoporoz sebeplerinin güvenle dışlanamamış olması, asemptomatik patolojik kırıkların taranmamış olması kısıtlılıklarındandır.

## 9.SONUÇ

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığında hepatik osteodistrofi ile ilişkili faktörleri incelemeyi amaçladık. Hepatik osteodistrofi incelenirken, osteoporoza neden olacak diğer faktörler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma sonucunda kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda yüksek FSH düzeyi ve düşük NLR düzeyinin hepatik osteodistrofi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve osteodistrofi gelişimi için bağımsız risk faktörleri oldukları bulunmuştur. Çalışmamız FSH ve NLR düzeyinin kronik karaciğer hastalarında osteodistrofi gelişimini öngörmeye kullanılabilecek bir belirteç olabileceği konusunda gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalar için fikir oluşturabilir.



## KAYNAKÇA

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, Lindsay RJOI. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis2014;25(10):2359-81.
2. Melton L, 3rd, Achenbach S, Atkinson E, Therneau T, Amin SJOI. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study2013;24(5):1689-96.
3. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1994;9(8):1137-41. Epub 1994/08/01. doi: 10.1002/jbmr.5650090802. PubMed PMID: 7976495.
4. Gokcan H, Akdogan M, Demir SO, Kacar S, Cam P, Kaplan M, Daylak R, Oztuna D, Kuran SÖ, Ari D, editors. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients. *Hepatology Forum*; 2020: Kare Publishing.
5. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JEJH. Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry2002;36(4):895-903.
6. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao LJWjogW. Pathogenesis of liver cirrhosis2014;20(23):7312.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(6):406-60. Epub 2018/04/15.
8. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WRJG. Underestimation of liver-related mortality in the United States2013;145(2):375-82. e2.
9. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9682):2223-33. Epub 2009/06/30. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60746-7. PubMed PMID: 19560604.
10. KÖKER G, ŞAHİNTÜRK Y, ÇEKİN AH. Alkolik Karaciğer Hastalığı. *Türkiye Güncel Gastroenteroloji Haziran 2015*;19/2:104-11.
11. Tekin F, Günsar F, Erdogan EI, Sertoz RY, Karasu Z, Ersoz G, Ozutemiz O, Akarca U. Seroprevalence of hepatitis A,B, and C viruses in Turkish alcoholic cirrhotics and the impact of hepatitis B on clinical profile. *Journal of infection in developing countries*. 2015;9(3):254-8. Epub 2015/03/17. doi: 10.3855/jidc.6002. PubMed PMID: 25771462.
12. Kaya E, Yılmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2019;30(10):865-71. Epub 2019/07/02. doi: 10.5152/tjg.2019.18045. PubMed PMID: 31258135; PMCID: PMC6812945.
13. Nayak NC, Vasdev N, Saigal S, Soin AS. End-stage nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of pathomorphologic features and relationship to cryptogenic cirrhosis from study of explant livers in a living donor liver transplant program. *Human pathology*. 2010;41(3):425-30. Epub 2009/12/04. doi: 10.1016/j.humpath.2009.06.021. PubMed PMID: 19954815.
14. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85. Epub 2012/03/23. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010. PubMed PMID: 22436845.
15. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al

- Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*. 2016;10(1):1-98. Epub 2015/11/14. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4. PubMed PMID: 26563120; PMCID: PMC4722087.
16. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10003):1546-55. Epub 2015/08/02. doi: 10.1016/s0140-6736(15)61412-x. PubMed PMID: 26231459.
  17. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, van Rosmalen J, Richardus JH, Yurdaydin C. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2011;11:337. Epub 2011/12/14. doi: 10.1186/1471-2334-11-337. PubMed PMID: 22151620; PMCID: PMC3262158.
  18. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2012;26(4):371-80. Epub 2012/12/04. doi: 10.1016/j.bpg.2012.09.012. PubMed PMID: 23199497.
  19. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;42(1):53-62. Epub 2005/06/15. doi: 10.1002/hep.20732. PubMed PMID: 15954109.
  20. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10003):1565-75. Epub 2015/09/15. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00154-3. PubMed PMID: 26364546.
  21. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3:6-18.
  22. Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s60-s5. Epub 2018/04/28. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s60. PubMed PMID: 29700095; PMCID: PMC6334027.
  23. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JJG. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Hepatology*. 1997;112(2):463-72.
  24. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18. Epub 2005/02/04. doi: 10.1172/jci24282. PubMed PMID: 15690074; PMCID: PMC546435.
  25. Günhan E, Koçkar MC. Kliniğimize başvuran karaciğer siroz tanılı hastaların etyolojik, demografik ve prognostik parametrelerinin değerlendirilmesi= Evaluation of the etiological, demographic and prognostic parameters of patients with liver cyrosis WHO refer to OUR clinic.
  26. Jeong WI, Do SH, Yun HS, Song BJ, Kim SJ, Kwak WJ, Yoo SE, Park HY, Jeong KSJLI. Hypoxia potentiates transforming growth factor- $\beta$  expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Hepatology*. 2004;24(6):658-68.
  27. Schattenberg JM, Nagel M, Kim YO, Kohl T, Wörns MA, Zimmermann T, Schad A, Longerich T, Schuppan D, He Y-WJAJoP-G, Physiology L. Increased hepatic fibrosis and JNK2-dependent liver injury in mice exhibiting hepatocyte-specific deletion of cFLIP. *Hepatology*. 2012;303(4):G498-G506.
  28. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303-13. Epub 2002/05/02. doi: 10.1053/gast.2002.33023. PubMed PMID: 11984517.
  29. WANLESS IR. Pathogenesis of cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004;19:369-71.

30. Friedman SL, Maher JJ, Bissell DM. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2000;32(6):1403-8. Epub 2000/11/28. doi: 10.1053/jhep.2000.20243. PubMed PMID: 11093750.
31. Ismail MG, Stieger B, Cattori V, Hagenbuch B, Fried M, Meier PJ, Kullak-Ublick GA. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1185-90. Epub 2001/10/26. doi: 10.1053/gast.2001.28704. PubMed PMID: 11677211.
32. MEMİK F, DOLAR E. Klinik Gastroenteroloji, Karaciğer Sirozu Bölümü Nobel&Güneş Tıp Kitabevi. 2005;48-49:626-53.
33. Hodgson SF, Dickson ER, Eastell R, Eriksen EF, Bryant SC, Riggs BL. Rates of cancellous bone remodeling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. *Bone*. 1993;14(6):819-27. doi: [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(93\)90310-7](https://doi.org/10.1016/8756-3282(93)90310-7).
34. Karpuz N. Karaciğer sirozlu olgularımızda sirotik kardiyomiyopatiyle ilgili belirli biyokimyasal ve ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi/Evaluation of certain biochemical and echocardiographic parameters related to cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis cases: Bezmialem Vakıf University; 2011.
35. KAYISI A, ÖKTEN A. İç Hastalıkları Semiyoloji, Hepatobilier Hastalıkların Bulguları. Alfa yayınları. 2017:437-40.
36. DOLAR E. Karaciğer sirozu. Klinik Karaciğer hastalıkları. 2002:343-61.
37. Nolte W, Hartmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 1995;103(2):63-74. Epub 1995/01/01. doi: 10.1055/s-0029-1211331. PubMed PMID: 7553077.
38. Siringo S, Burroughs AK, Bolondi L, Muia A, Di Febo G, Miglioli M, Cavalli G, Barbara L. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatol*. 1995;22(6):633-41. Epub 1995/06/01. doi: 10.1016/0168-8278(95)80219-3. PubMed PMID: 7560857.
39. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, Willson R. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Hepatitis C Virus Infection 1993;328(7):465-70. doi: 10.1056/nejm199302183280703. PubMed PMID: 7678440.
40. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Changes of laboratory variables with time in cirrhosis: prognostic and therapeutic significance. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1985;5(5):843-53. Epub 1985/09/01. doi: 10.1002/hep.1840050523. PubMed PMID: 2411649.
41. ALTINTAŞ E, SEZGİN O. Hepato-gastroenteroloji`de Ultrasonografi, Karaciğer Hastalıklarında Ultrasonografi Bölümü. Türk Gastroenteroloji Vakfı. 2014:134-68.
42. Rodes J. Diseases of the Liver and Biliary System: S Sherlock, J Dooley. London: Blackwell,2002. Gut. 2003;52(4):615-. PubMed PMID: PMC1773622.
43. Sherlock S, Dooley JS. Chronic Hepatitis, Disease of the Liver and Biliary System, 10.baskı. The Blackwellscience. 1997:303-35
  
44. Salpeter SR, Malter DS, Luo EJ, Lin AY, Stuart B. Systematic review of cancer presentations with a median survival of six months or less. *Journal of palliative medicine*. 2012;15(2):175-85. Epub 2011/10/26. doi: 10.1089/jpm.2011.0192. PubMed PMID: 22023378.
45. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery*. 1997;122(4):730-5; discussion 5-6. Epub 1997/11/05. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90080-5. PubMed PMID: 9347849.

46. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1987;7(4):660-4. Epub 1987/07/01. doi: 10.1002/hep.1840070408. PubMed PMID: 3610046.
47. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1989;24(3):269-76. Epub 1989/04/01. doi: 10.3109/00365528909093045. PubMed PMID: 2734585.
48. Thornton KJHCO, edu/go/evaluation-stage monitoring/evaluation-prognosis-cirrhosis whu. Evaluation and prognosis of patients with cirrhosis. 2015.
49. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1952-60. Epub 2011/02/22. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.017. PubMed PMID: 21334338; PMCID: PMC4546828.
50. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England journal of medicine*. 2008;359(10):1018-26. Epub 2008/09/05. doi: 10.1056/NEJMoa0801209. PubMed PMID: 18768945; PMCID: PMC4374557.
51. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menopoz ve Osteoporoz İstanbul:Ulusal menopoz ve osteoporoz derneği yayını 2000:347-462.
52. . Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020:1-9.
53. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):949-55. Epub 2011/05/20. doi: 10.1007/s00198-011-1655-5. PubMed PMID: 21594756.
54. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38(2 Suppl 1):S4-9. Epub 2006/02/04. doi: 10.1016/j.bone.2005.11.024. PubMed PMID: 16455317.
55. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Annals of internal medicine*. 1990;112(5):352-64. Epub 1990/03/01. doi: 10.7326/0003-4819-112-5-352. PubMed PMID: 2407167.
56. Harper KD, Weber TJJE, America mcoN. Secondary osteoporosis: diagnostic considerations1998;27(2):325-48.
57. KUTSAL YG. Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş Kitabevi,Ankara. 2004:1872-93.
58. GÜNDÜZ NE, AKALIN E. Osteoporoz Patofizyolojisi. Ankara: Türkiye klinikleri. 2019:6-16.
59. Faulkner KG. Update on bone density measurement. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2001;27(1):81-99. Epub 2001/04/05. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70188-5. PubMed PMID: 11286001.
60. Lewiecki EM, Kendler DL, Kiebzak GM, Schmeer P, Prince RL, El-Hajj Fuleihan G, Hans D. Special report on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int*. 2004;15(10):779-84. Epub 2004/07/28. doi: 10.1007/s00198-004-1677-3. PubMed PMID: 15278247.
61. Attila G, Matyar S. Plazma enzimlerinin tanisal değerleri. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004:1872-93.
62. Lorenzo J, Canalis E, Raisz LG, Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A. Metabolic Bone disease. *Williams Textbook of Endocrinology*. 2008:1269-310.
63. ERYAVUZ M. Osteoporoz. Cerrahpaşa sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. 1999:55-60.
64. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007

- ISCD Position Development Conference. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008;11(1):75-91. Epub 2008/04/30. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.007. PubMed PMID: 18442754.
65. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, Kanis JA. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2011;49(8):1271-4. Epub 2011/05/25. doi: 10.1515/cclm.2011.602. PubMed PMID: 21605012.
66. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391-420. Epub 2010/12/25. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1. PubMed PMID: 21184054.
67. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2001;15(3):385-400. Epub 2001/08/04. doi: 10.1053/berh.2001.0156. PubMed PMID: 11485336.
68. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1683-704. Epub 2008/07/17. doi: 10.1007/s00198-008-0660-9. PubMed PMID: 18629570.
69. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet (London, England)*. 1984;1(8386):1091-3. Epub 1984/05/19. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92506-6. PubMed PMID: 6144827.
70. Sepici V. Osteoporozda tanı yöntemleri. İstanbul, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayınları. 2000:391-406.
71. Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, Foxall RJ, Jakobsen J, Cashman KD, Flynn A, Fairweather-Tait SJ. Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008;23(9):1477-85. Epub 2008/04/16. doi: 10.1359/jbmr.080408. PubMed PMID: 18410231.
72. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):1055-64. Epub 2006/06/08. doi: 10.1007/s00198-006-0109-y. PubMed PMID: 16758142.
73. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, Hodsman AB, Leslie WD, Siminoski K, Jamal SA. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):1-21. Epub 2008/06/05. doi: 10.1007/s00198-008-0643-x. PubMed PMID: 18523710; PMCID: PMC5110317.
74. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):737-42. Epub 2004/09/30. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y. PubMed PMID: 15455194.
75. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):1-16. Epub 2011/09/20. doi: 10.1007/s00198-011-1787-7. PubMed PMID: 21927919.
76. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1999;14(2):215-20. Epub 1999/02/05. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.2.215. PubMed PMID: 9933475.

77. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC TC, Yaktine AL, et al., editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. 5, Dietary Reference Intakes for Adequacy: Calcium and Vitamin D.
78. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, Chlebowski RT, Manson JE, Van Horn L, Vitolins MZ, Datta M, LeBlanc ES, Cauley JA, Rossouw JE. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):567-80. Epub 2012/12/05. doi: 10.1007/s00198-012-2224-2. PubMed PMID: 23208074; PMCID: PMC3557387.
79. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2005(3):Cd001255. Epub 2005/07/22. doi: 10.1002/14651858.CD001255.pub3. PubMed PMID: 16034859.
80. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EMJEP. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update2020;26:1-46.
81. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama.* 2002;288(3):321-33. Epub 2002/07/19. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PubMed PMID: 12117397.
82. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama.* 2003;289(24):3243-53. Epub 2003/06/26. doi: 10.1001/jama.289.24.3243. PubMed PMID: 12824205.
83. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England).* 2003;362(9382):419-27. Epub 2003/08/21. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2. PubMed PMID: 12927427.
84. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *The American journal of medicine.* 2000;109(4):267-76. Epub 2000/09/21. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00490-3. PubMed PMID: 10996576.
85. Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(31):3513-20. Epub 2018/08/23. doi: 10.3748/wjg.v24.i31.3513. PubMed PMID: 30131657; PMCID: PMC6102495.
86. De A, Ray D, Lamoria S, Sharma V, Khurana TRJJO. Hepatic osteodystrophy and fracture risk prediction using FRAX tool in Indian patients with cirrhosis2020;4(5):945-9.
87. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clinics in liver disease.* 2005;9(4):747-66, viii. Epub 2005/10/07. doi: 10.1016/j.cld.2005.07.003. PubMed PMID: 16207574.
88. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJJAoim. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials2006;166(12):1256-61.

89. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut*. 2002;50 Suppl 1(Suppl 1):i1-i9. doi: 10.1136/gut.50.suppl\_1.i1. PubMed PMID: 11788576.
90. Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology*. 1995;108(1):276-83. Epub 1995/01/01. doi: 10.1016/0016-5085(95)90033-0. PubMed PMID: 7806050.
91. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*. 2003;125(3):941-66. Epub 2003/09/02. doi: 10.1016/s0016-5085(03)01062-x. PubMed PMID: 12949738.
92. Masaki K, Shiomi S, Kuroki T, Tanaka T, Monna T, Ochi H. Longitudinal changes of bone mineral content with age in patients with cirrhosis of the liver. *Journal of Gastroenterology*. 1998;33(2):236-40. doi: 10.1007/s005350050076.
93. Ehnert S, Aspera-Werz RH, Ruoß M, Dooley S, Hengstler JG, Nadalin S, Relja B, Badke A, Nussler AK. Hepatic Osteodystrophy-Molecular Mechanisms Proposed to Favor Its Development. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(10). Epub 2019/05/30. doi: 10.3390/ijms20102555. PubMed PMID: 31137669; PMCID: PMC6566554.
94. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Rimola A, Rodés J, Muñoz-Gómez J. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcified tissue international*. 1997;60(2):148-54. Epub 1997/02/01. doi: 10.1007/s002239900205. PubMed PMID: 9056162.
95. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, Piperno A, Fiorelli G. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(9):1809-13. Epub 1997/09/18. PubMed PMID: 9292808.
96. Choudhary NS, Tomar M, Chawla YK, Bhadada SK, Khandelwal N, Dhiman RK, Duseja A, Bhansali A. Hepatic osteodystrophy is common in patients with noncholestatic liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(11):3323-7. Epub 2011/05/17. doi: 10.1007/s10620-011-1722-y. PubMed PMID: 21573732.
97. Savic Z, Damjanov D, Curic N, Kovacev-Zaviscic B, Hadnadjev L, Novakovic-Paro J, Nikolic S. Vitamin D status, bone metabolism and bone mass in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Bratislavske lekarske listy*. 2014;115(9):573-8. Epub 2014/10/17. doi: 10.4149/bll\_2014\_111. PubMed PMID: 25318918.
98. Glass LM, Su GL. Metabolic Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2016;45(2):333-43. Epub 2016/06/05. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.009. PubMed PMID: 27261902.
99. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(4):513-20. Epub 2007/01/16. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.015. PubMed PMID: 17222588.
100. Kumar R, Kumar P, Saxena KN, Mishra M, Mishra VK, Kumari A, Dwivedi M, Misra SP. Vitamin D status in patients with cirrhosis of the liver and their relatives-A case control study from North India. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2017;36(1):50-5. Epub 2017/02/09. doi: 10.1007/s12664-017-0727-7. PubMed PMID: 28176238.
101. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Ferlitsch M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Ferlitsch A. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(1-2):8-15. Epub 2016/11/27. doi: 10.1007/s00508-016-1127-1. PubMed PMID: 27888359; PMCID: PMC5247538.

102. Goel V, Kar P. Hepatic osteodystrophy. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2010;31(2):82-6. Epub 2010/09/25. PubMed PMID: 20862980.
103. Rode A, Furlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2010;34(11):618-20. Epub 2010/08/31. doi: 10.1016/j.gcb.2010.07.009. PubMed PMID: 20801590.
104. Fernández Fernández N, Linares Torres P, João Matias D, Jorquera Plaza F, Olcoz Goñi JL. [Vitamin D deficiency in chronic liver disease, clinical-epidemiological analysis and report after vitamin d supplementation]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2016;39(5):305-10. Epub 2015/11/26. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.10.003. PubMed PMID: 26596370.
105. Nussler AK, Wildemann B, Freude T, Litzka C, Soldo P, Friess H, Hammad S, Hengstler JG, Braun KF, Trak-Smayra V, Godoy P, Ehnert S. Chronic CCl4 intoxication causes liver and bone damage similar to the human pathology of hepatic osteodystrophy: a mouse model to analyse the liver-bone axis. *Archives of toxicology*. 2014;88(4):997-1006. Epub 2014/01/02. doi: 10.1007/s00204-013-1191-5. PubMed PMID: 24381012.
106. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone research*. 2016;4:16041. Epub 2016/10/30. doi: 10.1038/boneres.2016.41. PubMed PMID: 27790378; PMCID: PMC5068478.
107. BOUILLON R, AUWERX J, DEKEYSER L, FEVERY J, LISSENS W, DE MOOR P. Serum Vitamin D Metabolites and Their Binding Protein in Patients with Liver Cirrhosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1984;59(1):86-9. doi: 10.1210/jcem-59-1-86. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.
108. Diamond T, Pojer R, Stiel D, Alfrey A, Posen S. Does iron affect osteoblast function? Studies in vitro and in patients with chronic liver disease. *Calcified tissue international*. 1991;48(6):373-9. Epub 1991/06/01. doi: 10.1007/bf02556449. PubMed PMID: 2070271.
109. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Annals of internal medicine*. 1989;110(6):430-6. Epub 1989/03/15. doi: 10.7326/0003-4819-110-6-430. PubMed PMID: 2919850.
110. Pietschmann P, Resch H, Müller C, Woloszczuk W, Willvonseder RJB, mineral. Decreased serum osteocalcin levels in patients with liver cirrhosis. *1990;8(2):103-8*.
111. Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, El Maghraoui A. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatology international*. 2010;30(7):893-9. Epub 2009/07/29. doi: 10.1007/s00296-009-1071-8. PubMed PMID: 19636560.
112. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, El Maghraoui A. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2008;26(4):379-84. Epub 2008/07/05. doi: 10.1007/s00774-007-0833-1. PubMed PMID: 18600405.
113. Pagani F, Francucci CM, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *Journal of endocrinological investigation*. 2005;28(10 Suppl):8-13. Epub 2006/03/23. PubMed PMID: 16550716.
114. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcified tissue international*. 2000;66(2):100-3. Epub 2000/02/01. doi: 10.1007/pl00005830. PubMed PMID: 10652955.
115. Schlemmer A, Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. *European journal of endocrinology*. 1999;140(4):332-7. Epub 1999/03/31. doi: 10.1530/eje.0.1400332. PubMed PMID: 10097253.

116. Guañabens N, Parés A, Alvarez L, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Peris P, Ballesta AM, Rodés J. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998;13(4):731-8. Epub 1998/05/15. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.4.731. PubMed PMID: 9580479.
117. Magnusson P, Häger A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatric research*. 1995;38(6):955-61. Epub 1995/12/01. doi: 10.1203/00006450-199512000-00021. PubMed PMID: 8618800.
118. Uretmen S, Gol M, Cimrin D, Irmak E. Effects of chronic liver disease on bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2005;123(1):67-71. Epub 2005/07/30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.06.025. PubMed PMID: 16051419.
119. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, Mendonça LM, Stabnov LM, do Carmo d Oliveira M, Lamy RA, Oliveira DS. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(9):1022-7. Epub 2001/10/12. doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02561.x. PubMed PMID: 11595067.
120. Sjögren K, Jansson JO, Isaksson OG, Ohlsson C. A transgenic model to determine the physiological role of liver-derived insulin-like growth factor I. *Minerva endocrinologica*. 2002;27(4):299-311. Epub 2003/01/04. PubMed PMID: 12511852.
121. BAYRAM Y, TÜRKAY CJFÜTFĠHAD, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Güncel gastroenteroloji. *Hepatik Osteodistrofi*2009;13(3).
122. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;28(3):695-9. Epub 1998/09/10. doi: 10.1002/hep.510280315. PubMed PMID: 9731561.
123. de Albuquerque Taveira AT, Fernandes MI, Galvão LC, Sawamura R, de Mello Vieira E, de Paula FJ. Impairment of bone mass development in children with chronic cholestatic liver disease. *Clinical endocrinology*. 2007;66(4):518-23. Epub 2007/03/21. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02765.x. PubMed PMID: 17371469.
124. Colakoğlu O, Taşkıran B, Colakoğlu G, Kizildağ S, Ari Ozcan F, Unsal B. Serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels in liver cirrhosis. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2007;18(4):245-9. Epub 2007/12/18. PubMed PMID: 18080921.
125. Cemborain A, Castilla-Cortázar I, García M, Quiroga J, Muguerza B, Picardi A, Santidrián S, Prieto J. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol*. 1998;28(1):122-31. Epub 1998/04/16. doi: 10.1016/s0168-8278(98)80211-0. PubMed PMID: 9537849.
126. Liu Z, Han T, Werner H, Rosen CJ, Schaffler MB, Yakar S. Reduced Serum IGF-1 Associated With Hepatic Osteodystrophy Is a Main Determinant of Low Cortical but Not Trabecular Bone Mass. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2018;33(1):123-36. Epub 2017/09/14. doi: 10.1002/jbmr.3290. PubMed PMID: 28902430; PMCID: PMC5771972.
127. Raslan HM, Elhosary Y, Ezzat WM, Rasheed EA, Rasheed MA. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;104(6):429-32. Epub 2010/03/02. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.01.012. PubMed PMID: 20189618.

128. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2007;46(4):1271-8. Epub 2007/09/22. doi: 10.1002/hep.21852. PubMed PMID: 17886334.
129. Mazziotti G, Lania AG, Canalis E. Skeletal disorders associated with the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis. *Nature reviews Endocrinology*. 2022;18(6):353-65. Epub 2022/03/16. doi: 10.1038/s41574-022-00649-8. PubMed PMID: 35288658.
130. Wu D, Zhang L, Ma S, Zhao Y, Chen R, Zhang F, Liu Q, Xu X, Xie Z. Low Growth Hormone Levels Predict Poor Outcome of Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Frontiers in medicine*. 2021;8:655863. Epub 2021/07/24. doi: 10.3389/fmed.2021.655863. PubMed PMID: 34295909; PMCID: PMC8290074.
131. Pennisi PA, Kopchick JJ, Thorgeirsson S, LeRoith D, Yakar S. Role of growth hormone (GH) in liver regeneration. *Endocrinology*. 2004;145(10):4748-55. Epub 2004/07/10. doi: 10.1210/en.2004-0655. PubMed PMID: 15242989.
132. Takahashi Y. Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the liver. *Endocrine journal*. 2012;59(11):955-62. Epub 2012/09/19. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0322. PubMed PMID: 22986486.
133. Takano S, Kanzaki S, Sato M, Kubo T, Seino Y. Effect of growth hormone on fatty liver in panhypopituitarism. *Archives of disease in childhood*. 1997;76(6):537-8. Epub 1997/06/01. doi: 10.1136/adc.76.6.537. PubMed PMID: 9245856; PMCID: PMC1717220.
134. Ichikawa T, Hamasaki K, Ishikawa H, Ejima E, Eguchi K, Nakao K. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Gut*. 2003;52(6):914. Epub 2003/05/13. doi: 10.1136/gut.52.6.914. PubMed PMID: 12740357; PMCID: PMC1773673.
135. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2003;32(1):25-38. Epub 2003/04/18. doi: 10.1016/s0889-8529(02)00078-6. PubMed PMID: 12699291.
136. George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, Bhatia SJ, Shah S, Menon PS, Shah N. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(28):3516-22. Epub 2009/07/25. doi: 10.3748/wjg.15.3516. PubMed PMID: 19630107; PMCID: PMC2715978.
137. Ramani N, Kawli K, Karad A, Kale A, Kahalekar V, Sundaram S, Bhatia S, Shah R, Bandgar T, Deshmukh H, Patwardhan S, Shukla A. Gonadal dysfunction in male patients with Budd Chiari syndrome and its reversibility with treatment. *Hepatology international*. 2022. Epub 2022/03/19. doi: 10.1007/s12072-022-10316-9. PubMed PMID: 35301679.
138. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(2):503-10. Epub 2004/02/07. doi: 10.1210/jc.2003-031110. PubMed PMID: 14764753.
139. Barbu EC, Chițu-Tișu CE, Lazăr M, Olariu C, Bojincă M, Ionescu RA, Ion DA, Bădărău IA. Hepatic Osteodystrophy: A Global (Re)View of the Problem. *Acta clinica Croatica*. 2017;56(3):512-25. Epub 2018/02/27. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.19. PubMed PMID: 29479918.
140. Zhu D, Li X, Macrae VE, Simoncini T, Fu X. Extragonadal Effects of Follicle-Stimulating Hormone on Osteoporosis and Cardiovascular Disease in Women during Menopausal Transition. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2018;29(8):571-80. Epub 2018/07/10. doi: 10.1016/j.tem.2018.06.001. PubMed PMID: 29983231.
141. Bell H, Raknerud N, Falch JA, Haug E. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *European journal of endocrinology*. 1995;132(4):444-9. Epub 1995/04/01. doi: 10.1530/eje.0.1320444. PubMed PMID: 7711882.

142. Grossmann M, Hoermann R, Gani L, Chan I, Cheung A, Gow PJ, Li A, Zajac JD, Angus P. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clinical endocrinology*. 2012;77(2):323-8. Epub 2012/01/28. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04347.x. PubMed PMID: 22280063.
143. Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, Finkelstein JS, Cauley JA, Neer RM, Ettinger B. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporos Int*. 2003;14(3):191-7. Epub 2003/05/06. doi: 10.1007/s00198-002-1329-4. PubMed PMID: 12730778.
144. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, Cakir OO, Ataseven H, Demir A, Turk SJEJoG, Hepatology. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis 2013;25(4):435-41.
145. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, ElMahdy Y, Elhelaly R, Elzehery R, Zalata K, Arafa M, Elbaz S, Hafez M, Awad M. A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(1):e1-9. Epub 2015/10/16. doi: 10.1097/meg.0000000000000486. PubMed PMID: 26469357.
146. Kara M, Dogru T, Genc H, Sertoglu E, Celebi G, Gurel H, Kayadibi H, Cicek AF, Ercin CN, Sonmez A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is not a predictor of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(10):1144-8. Epub 2015/06/11. doi: 10.1097/meg.0000000000000405. PubMed PMID: 26062078.
147. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsiz G, Yurci A, Ozbakir O, Guven K, Yucesoy M. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World journal of hepatology*. 2013;5(8):439-45. Epub 2013/09/12. doi: 10.4254/wjh.v5.i8.439. PubMed PMID: 24023983; PMCID: PMC3767843.
148. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L, Zein NN, Feldstein AE. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(2):297-302. Epub 2011/11/22. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02639.x. PubMed PMID: 22097893.
149. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bagci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol*. 2015;21(18):5575-81. Epub 2015/05/20. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5575. PubMed PMID: 25987782; PMCID: PMC4427681.
150. Calvaruso V, Craxi A. Fibrosis in chronic viral hepatitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2011;25(2):219-30. Epub 2011/04/19. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.012. PubMed PMID: 21497740.
151. Mitchell R, McDermid J, Ma MM, Chik CL. MELD score, insulin-like growth factor 1 and cytokines on bone density in end-stage liver disease. *World journal of hepatology*. 2011;3(6):157-63. Epub 2011/08/24. doi: 10.4254/wjh.v3.i6.157. PubMed PMID: 21860675; PMCID: PMC3159496.

## 8.EKLER

### 8.1.ETİK KURUL

