



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KRONİK HEPATİT B'DE OSTEOPOROZ VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

**Dr. Mustafa HATİPOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Enver ÜÇBİLEK**

MERSİN-2021



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KRONİK HEPATİT B'DE OSTEOPOROZ VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

**Dr. Mustafa HATİPOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Enver ÜÇBİLEK**

MERSİN-2021

TEŐEKKÖR

Çalışmam için beni cesaretlendiren ve çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım Sayın Doç. Dr. Enver ÜÇBİLEK başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev alan tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, hayatımın sadece uzmanlık eğitimi ve tez sürecinde değil, eğitim hayatıma başladığım günden bu yana yanımda ve destekçim olan canım babam Mehmet Şükrü Hatipoğlu'na, sevgili annem Selvi Hatipoğlu'na ve hayatımdaki en büyük hediyem canım ailem Sude Hatun Aktimur, Beyza Erkoç, ve İbrahim Hatipoğlu'na sonsuz şükranlarımı sunarım. İyi ki sizin oğlunuz, kardeşiniz, abiniz olarak dünyaya gelmişim.

Dr. Mustafa HATİPOğLU

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Tanımı	11
2.2. Hepatit B Virüs Epidemiyolojisi	12
2.3. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Patofizyolojisi	13
2.4. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	17
2.4.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyon Serolojisi	17
2.4.2. Akut Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	19
2.4.3. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	20
2.4.4. Hepatit B'ye Bağlı Karaciğer Sirozu	20
2.4.4.1. Varis ve Varis Kanamaları	23
2.4.4.2. Assit ve Spontan Bakteriyel Peritonit	24
2.4.4.3. Portal Hipertansiyon	24
2.4.4.4. Hepatorenal Sendrom	24
2.4.4.5. Hepatik Ensefalopati	25
2.4.5. Hepatit B'ye Bağlı Hepatoselüler Karsinom	25
2.4.6. Hepatit B Enfeksiyon Tedavisi	26
2.5. Osteoporoz Tanımı	29
2.5.1. Primer Osteoporoz Tanımı	30
2.5.2. Sekonder Osteoporoz Tanımı	30
2.6. Osteoporoz Epidemiyoloji	31
2.7. Osteoporoz Patofizyoloji	32
2.8. Osteoporoz Tanı ve Tedavisi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
3.1. Araştırmanın Tipi ve Evreni	39
3.2. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	57

8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	74
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	76
10. TABLOLAR DİZİNİ	77



ÖZET

Kronik Hepatit B’de Osteoporoz ve Etki Eden Faktörler

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kanser olmak üzere karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Siroz olsun veya olmasın, karaciğer hastalıklarında metabolik kemik hastalıkları ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda kronik hepatit B (KHB) ile takip edilen hastalarda osteoporoz ve buna etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Eylül 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran Kronik Hepatit B tanısı ile takip edilen 18-80 yaş aralığında, kantitatif bilgisayarlı tomografi ile lomber (L) 2-4 vertebralardan ölçülen kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri olan 250 hasta retrospektif olarak incelendi. KMY skorlarına göre kemik yoğunluğu normal, osteopeni ve osteoporoz grupları oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, antiviral ilaç kullanımı, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı, siroz varlığı ve şiddeti, kemik yoğunluğuna etki eden ilaç kullanımı ve laboratuvar değerleri kaydedilerek gruplar arasında karşılaştırıldı.

Osteoporoz grubundaki hastaların yaş ortalaması, normal KMY ve osteopeni gruplarındaki hastaların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,0001$). Osteoporoz grubundaki kadın oranı, KMY normal ve osteopeni gruplarındaki kadın oranlarına göre istatistik olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,046$). Osteopeni ve osteoporoz gruplarında; ek sistemik hastalıklar (diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği (KBY), koroner arter hastalığı (KAH), hiperlipidemi (HL)) ve kemik mineral yoğunluğuna etki eden ilaç kullanımı (proton pompa inhibitörleri, glitazon, furosemid, varfarin), KMY normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Siroz hastalarında osteopeni ve osteoporoz daha fazla oranda görülmektedir ($p=0,049$), fakat sirozun şiddeti ile osteopeni/osteoporoz arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,072$). Antiviral ilaç kullanımının osteopeni ve/veya osteoporoz gelişimini etkilemediği ve gruplar arasında vücut

kitle indeksi, sigara kullanımı ve alkol kullanımının istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Çalışma grubumuzda siroz gelişmiş KHB hastalarında hem osteopeni hem de osteoporoz insidansının arttığı görülmüştür. KHB’de saptanan osteoporozun daha genç hastalarda gözlenmekle beraber kadın cinsiyeti daha yüksek oranda etkilediği görülmüştür. İlaçsız takip edilen ve/veya antiviral (tenofovir disoproksil fumarat ve entekavir) kullanan hastalarda osteopeni/osteoporoz gelişme oranında fark olmadığı saptanmıştır. Kronik hepatit B hastalarının hem siroza ilerleme hem de osteoporoz gelişimi açısından erken yaşta periyodik aralıklarla takip edilmesinin osteoporoz insidansını azaltabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Kemik Mineral Yoğunluğu, Osteopeni, Osteoporoz

ABSTRACT

Osteoporosis and Affecting Factors in Chronic Hepatitis B

Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most important causes of liver-related morbidity and mortality, including acute hepatitis, chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular cancer. Metabolic bone diseases occur in liver diseases with or without cirrhosis. In our study, we aimed to evaluate osteoporosis and the factors affecting it in patients followed up with chronic hepatitis B (CHB).

250 patients with bone mineral density (BMD) measured from the lumbar 2-4 vertebrae by quantitative computed tomography, aged 18-80, who were followed up with the diagnosis of chronic hepatitis B and followed up at the Gastroenterology Outpatient Clinic of Mersin University Medical Faculty Hospital between September 2019 and November 2020 were retrospectively analysed. Bone density-normal, osteopenia and osteoporosis groups were formed according to BMD scores. Age, gender, antiviral drug use, body mass index, smoking and alcohol use, presence and severity of cirrhosis, use of drugs affecting bone density, and laboratory values of the patients were recorded and compared between the groups.

The mean age of the patients in the osteoporosis group was found to be statistically significantly lower than the mean age of the patients in the normal BMD and osteopenia groups ($p=0,0001$). The ratio of female in the osteoporosis group was found to be statistically significantly higher than the ratio of women in the normal BMD and osteopenia groups ($p=0,046$). In osteopenia and osteoporosis groups, additional systemic diseases (diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), chronic kidney failure (CKD), coronary artery disease (CAD), hyperlipidaemia (HL)) and the use of drugs that affect bone mineral density (proton pump inhibitors, glitazone, furosemide, warfarin) was statistically significantly higher than the BMD-normal group. Osteopenia and osteoporosis are seen more frequently in patients with cirrhosis ($p=0.049$), but no statistically significant correlation was found between the severity of cirrhosis and osteopenia/osteoporosis ($p=0,072$). It was determined that the use of antiviral drugs did not affect the development of osteopenia and/or osteoporosis, and

there was no statistically significant difference between the groups in body mass index, smoking and alcohol use ($p>0,05$).

In conclusion, it was observed that the incidence of both osteopenia and osteoporosis increased in CHB patients with cirrhosis in our study group. Although osteoporosis detected in CHB is observed in younger patients, it has been observed that it affects female gender at a higher rate. There was no difference in the rate of development of osteopenia/osteoporosis in patients who were followed up without medication and/or using antiviral (tenofovir disoproxil fumarate and entecavir). It is thought that periodic follow-up of chronic hepatitis B patients at an early age in terms of both progression to cirrhosis and development of osteoporosis may reduce the incidence of osteoporosis.

Keywords: Chronic hepatitis B, Bone Mineral Density, Osteopenia, Osteoporosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hepatit B, hepadnaviridae familyasından çift sarmallı DNA virüsü olan Hepatit B virüsünün sebep olduğu karaciğer enfeksiyonudur. Virüs bulaşı genellikle enfekte anneden çocuğa vertikal, keskin yaralanmalar veya kontamine olmuş kan ürünleri yoluyla paranteral, ortak enjektör kullanımı ve cinsel temas yolu ile olur. HBV, 40 ila 160 gün (ortalama 60-90 gün) arasında değişebilen bir inkübasyon periyoduna sahiptir¹. HBV enfeksiyonu akut hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar ciddi sağlık problemlerine yol açmaktadır^{2,3}.

HBV enfeksiyonu, geniş çapta bir küresel sağlık problemidir. Dünya genelinde morbidite ve mortalitenin başta gelen sebeplerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında ortalama 2 milyar bireyin HBV'den etkilendiğini ve bunların ortalama 400 milyonunun kronik olarak enfekte olduğunu öne sürmektedir. Kronik hepatit hastalarının yaklaşık 65 milyonunun HBV enfeksiyonu sebebiyle karaciğer hastalığından kaybedileceği tahmin edilmektedir⁴.

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi süresine bağlı olarak genellenecek olursa iki farklı tedavi rejimi mevcuttur:

1. Standart/geleneksel veya pegile interferon alfa (PEG-IFN-a) gibi immün modülatörler dahil olmak üzere sabit süreli tedaviler.

2. Viral polimeraz inhibitörleri olan nüklezid/nükleotid analogları; adefovir dipivoksil, entekavir, lamivudin, tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) veya telbivudin ile uzun süreli tedaviler.

Tedavide HBV replikasyonunun sürekli inhibisyonu sayesinde siroz ve/veya dekompanse sirozun gelişimini engellemek, HCC ve ölüme ilerlemenin önlenmesiyle yaşam kalitesini iyileştirmek ve yaşam süresini uzatmak başlıca hedeftir. Mevcut tedaviler, tipik olarak biyokimyasal remisyon ve kronik hepatitin histolojik aktivitesinin azalmasıyla sonuçlanan viral replikasyonun kalıcı olarak bastırılmasını amaçlamaktadır. Sonuç olarak, bir sonraki aşama olan siroza ilerleme riski de azaltılmış olur. Bu sebeple, siroz olmayanlarda ve bir dereceye kadar sirotik hastalarda HCC insidansı azaltılmış olur⁵⁻⁷.

Osteoporoz, kemik kırılabilirliği ve kemik kırığı riskinin artmasıyla karakterize edilmiş bir hastalık olup, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun

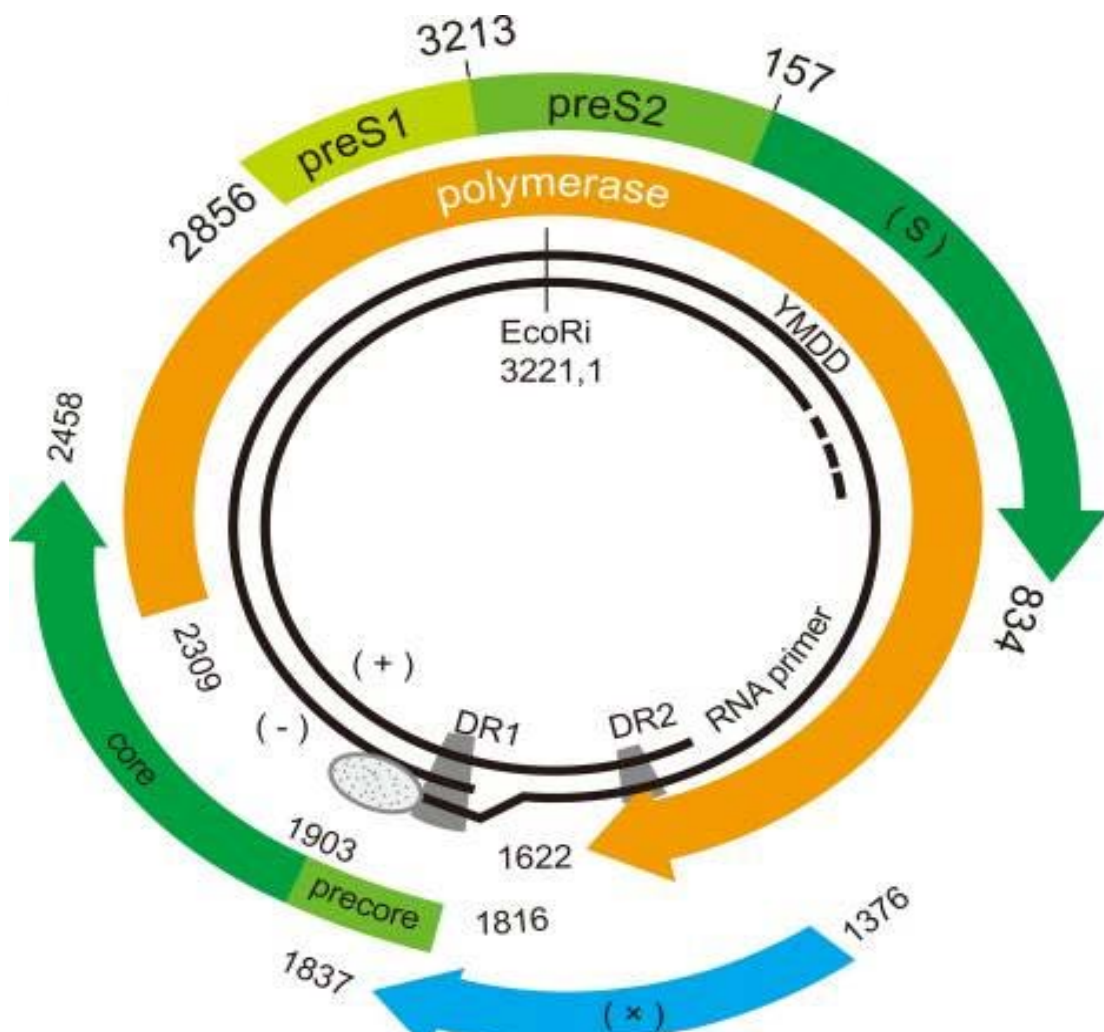
bozulması şeklinde tanımlanmaktadır⁸. Osteoporoz, morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksek olan ve büyük sosyoekonomik giderleri ile artan bir hastalıktır. Kronik karaciğer hastalığında görülen hepatik osteodistrofi, yaygın bir komplikasyon olup artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik oluşumuna bağlı meydana gelen metabolik bir kemik hastalığıdır^{9,10}. Osteomalazi, osteopeni ve osteoporoz da kronik hepatitte iyi bilinen başlıca komplikasyonlardandır¹¹. Bunlardan osteoporoz prevalansı büyük ölçüde değişmektedir, özellikle hasta seçimi ve tanı kriterlerine bağlı olarak %20 ila %50 arasında değişir¹². Günümüzde, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda en sık teşhis edilen kemik hastalıkları osteopeni ve osteoporozdur¹³. Birçok araştırma, özellikle hepatit B'ye sekonder sirozlu hastalarda önemli ölçüde osteoporoz bildirmiştir^{9,10}.

Bu çalışmada kronik hepatit B hastalarında kemik mineralizasyonu; osteopeni, osteoporoz ve buna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Tanımı

Hepatit B virüsü (HBV), akut veya kronik hepatite neden olabilen zarflı, hepatotropik, sitopatik olmayan bir Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) virüsüdür¹⁴. Hepadnaviridae ailesiden olan HBV virüsü, ortalama 3,200 nükleotid uzunluğunda genomlar taşıyan en küçük insan DNA virüsüdür¹⁵. Kısmen çift sarmallı dairesel DNA, S (yüzey), C (çekirdek), P (polimeraz) ve X genlerini kodlayan dört farklı birbiriyle örtüşen açık okuma çerçevesini içerir¹⁶



Şekil 1. HBV genom organizasyonu¹⁶

HBV için insanlar bilinen tek doğal konaktır. HBV, karaciğere kan dolaşımı yoluyla girer ve replikasyon sadece karaciğer dokusunda gerçekleşir. Sağlam, enfeksiyöz virüs 42-47 nanometre (nm) çapındadır ve kanda mililitre

(ml) başına 10^8 viryon kadar yüksek konsantrasyonlarda dolaşır. Virüsün iç çekirdeği, hepatit B çekirdek antijeni, hepatit B e antijeni (HBeAg), kısmen çift sarmallı 3,200 nükleotid DNA molekülü ve ters transkriptaz aktivitesine sahip DNA polimerazı içerir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) hem virüs yüzeyinde hem de kendi kendine birleşen, bulaşıcı olmayan küresel veya tübüler parçacıklar olarak bulunur¹⁷.

Virion, bir çift lipit tabakasında HBsAg tarafından oluşturulan bir dış zarftan oluşur. Kısmen çift şeritli bir DNA olan nükleik asidi içeren nükleokapsiti çevreler. DNA, 4 açık okuma çerçevesi (Open Reading Frames [ORF]) içerir: (i) HBsAg'yi kodlayan Pre-S/S ORF; (ii) HBeAg adı verilen çözünür bir antijen ve hepatit B çekirdek antijenini (HBcAg) kodlayan çekirdek ORF; (iii) X proteinini kodlayan X ORF; ve (iv) ters transkriptaz aktivitesi ve DNA-polimeraz aktivitesi ile donatılmış polimerazı kodlayan polimeraz ORF'sidir. Virüs, konağın kanına girdikten sonra, hepatosit yüzeyindeki reseptörüne bağlanır. Genom, tam çift sarmallı kovalent olarak kapalı dairesel DNA'ya (ccc-DNA) dönüştürüldüğü çekirdeğe yer değiştirir. Bu, viral transkripsiyon için bir şablon görevi görür. Viral transkriptlerden biri genomdan daha uzundur, buna "pregenomik RNA" denir ve negatif DNA zinciri sentezi için bir şablon görevi görür. Aynı zamanda bir haberci RNA görevi görür, çekirdek ve polimeraz proteinlerine çevrilir. Pregenomik RNA'dan kaynaklanan negatif DNA sarmalından, polimeraz nihai kısmen çift sarmallı DNA'yı tamamlar ve nükleokapsid, endoplazmik retikulum zarından tomurcuklanarak sarılır. Virüsün, DNA'ya yeniden dönüştürülen bir RNA aracılığıyla çoğalması, bu adımın hatalara açık olmasına sebep olmaktadır. Bu mutasyonlar, virüsün yüksek değişkenliğini açıklar (birkaç genotip bilinmektedir). İlgili mutasyonlar, ön çekirdek veya çekirdek promoter ORF'lerinde meydana gelir ve HBeAg üretemeyen bir viral popülasyona yol açar. Akdeniz ülkelerinde baskın olan bu viral popülasyon, HBeAg negatif kronik hepatit B'ye neden olur¹⁸.

2.2. Hepatit B Virüs Epidemiyolojisi

HBV enfeksiyonunun halk sağlığı açısından öneminin erken anlaşılmasının, bir aşılama kampanyasıyla ilişkili olumsuz bir olay olarak ortaya çıktığında gerçekleştiği düşünülmektedir. 1883 yılında Almanya'nın Bremen

kentinde, insan lenflerinden elde edilen bir çiçek hastalığı aşısı ile aşılanan 1.289 tersane çalışanının %15'i aşılamaı takip eden haftalarda sarılık hastalığına yakalandı¹⁹. Uzun zamandır bilindiğı şekliyle "serum hepatitinin" etiyolojisi 1960'lara kadar tespit edilmemiştir²⁰. HBV enfeksiyonu için laboratuvar belirteçlerinin gelişimini takiben, dünya çapında morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak önemi ortaya çıkmıştır²¹. Tüm siroz vakalarının yaklaşık üçte biri ve tüm hepatosellüler karsinom vakalarının yarısı kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilir. HBV'nin ortalama her yıl 500.000-700.000 ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir^{22,23}. HBV enfeksiyonu ile enfekte kişilerden oluşan geniş popölasyona rağmen; Hepatit B aşılarının uygulanmasından sonra, HBV nispeten kontrol altına alınmaya ve önlenilmeye başlanmış ve hastalık yükünde ciddi azalmalar sağlanmıştır. İlk olarak 1981'de Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlandırılan hepatit B aşısı, şu anda dünyada en yaygın kullanılan aşılardan biridir ve dünyadaki birçok bebek ve çocuk için rutin aşılama programının bir parçasıdır. Hepatit B aşısı aynı zamanda dünyanın ilk kanser önleme aşısı olduğu gibi cinsel yolla bulaşan bir hastalığı da önleyen aşıdır. Aşının uygulamaya konulmasından sonraki ilk on yılda, aşının uygulandığı birçok ülkede, HBV enfeksiyonunun prevalansı önemli ölçüde azalmıştır¹⁷.

HBV enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyon, akut hepatit veya karaciğer transplantasyonu endikasyonu oluşturabilecek fulminan hepatite neden olabilir. HBV ile enfekte kişilerde ayrıca siroz veya hepatoselüler karsinoma neden olabilen kronik HBV enfeksiyonu gelişebilir. Enfekte kişilerin kronik HBV enfeksiyonu geliştirme olasılığı, enfeksiyonla karşılaşma anındaki yaşlarına bağlıdır²⁴. Enfekte bebeklerin %90'ından fazlası, 1-5 yaş arası enfekte çocukların %25 ila 50'si ve akut enfekte olan büyük çocukların ve yetişkinlerin %6 ila 10'unda kronik enfeksiyon gelişir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde (örneğin hemodiyaliz hastaları ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü enfeksiyonu olan kişiler) kronik enfeksiyon geliştirme riski daha yüksektir^{25,26}.

2.3. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Patofizyolojisi

HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının patogenezi büyük oranda immün aracılı mekanizmalara bağlıdır. Bazı durumlarda HBV, doğrudan sitotoksik

karaciğer hasarına da sebep olabilmektedir. HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının genellikle enfekte hepatositlerin sitotoksik T hücresi aracılığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir²⁷. Spontan veya interferon ile indüklenen HBeAg serokonversiyonu gibi immünlirens ile ilişkili olaylara, yüksek serum alanin amino transferaz (ALT) ile kanıtlandığı üzere, sıklıkla karaciğer hastalığı alevlenmeleri eşlik eder^{28,29}. HBeAg negatifleşen kronik hepatit B hastaları, HBeAg pozitif kalanlara göre HBV antijenlerine karşı daha güçlü sitotoksik T lenfosit yanıtlarına sahiptir³⁰. HBeAg pozitif hastalarda, immün tolerans fazındakiler arasında HBV'ye T hücre yanıtı, immün aktif fazdakiler arasındaki T hücresi yanıtından her zaman daha zayıf değildir. Bu yüzden, bu iki faz arasındaki fark, T hücre yanıtında değil, inflamatuvar yanıtıdır³¹. Enfeksiyon hepatik hasarın yanında, hem T hücresi hem de antikor aktivasyonu ile beraber kontrol altına alınmaya çalışılır. Örneğin bir çalışmada HBV ile enfekte hastalardan alınan örneklerde HBV'ye özgü sitotoksik T hücreleri üzerinde çalışılmış olup klinik ve serolojik iyileşmeden 23 yıl sonrasına kadar HBV antijenleri ile yakın zamanda teması gösteren aktivasyon belirteçlerinden bahsedilmiştir³². Bu gözlem, akut hepatitin iyileşmesinden sonra HBV'nin tamamen ortadan kaldırılmasının nadiren gerçekleştiğini ve virüsün izlerinin T hücre yanıtını, klinik iyileşmeyi takiben on yıllarca sürdürebildiğini ve bu da virüsü kontrol altında tuttuğunu göstermektedir^{32,33}. Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon fazı esnasında tespit edilen beş hastadan oluşan bir çalışmada, ilk olarak doğal öldürücü (natural killer-NK) hücre aktivasyonu, ardından HBV'ye özgü T hücre yanıtı tespit edilmiştir³⁴. Inkübasyon aşamasında HBV'ye özgü CD8+ ve CD4+ hücrelerinin varlığı, bu hücrelerin enfeksiyonun kontrolünde ve karaciğer hasarına yol açan olayların başlamasında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. HBV DNA seviyelerindeki düşüş, serum ALT seviyelerindeki pik artışından önce meydana gelmesi nedeniyle, viral kontrolün hem sitolitik olmayan mekanizmalar hem de sitolitik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmüştür²⁷.

HBV genellikle sitopatik olmayan bir virüstür. Örneğin kronik hepatit B hastalarının çoğunda viral yük ile karaciğer hastalığının ciddiyeti arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Bu durum, yüksek serum HBV DNA'sı, ancak normal serum ALT konsantrasyonlarının olduğu perinatal olarak edinilmiş HBV enfeksiyonunun erken fazı için doğrudur³⁵. Yine de, doğrudan sitopatik

karaciğer hasarı, çok yüksek viral yük olduğunda, karaciğer transplantasyonunun ardından tekrarlayan hepatit B'li bazı hastalarda görülen alışılmadık bir karaciğer hastalığı şekli olan fibrozan kolestatik hepatitte olduğu gibi meydana gelebilir³⁶.

HBV mutasyonları, HBV replikasyon seviyesini veya immünojenik epitopların ekspresyonunu değiştirerek karaciğer hastalığının ciddiyetini potansiyel olarak modüle edebilir. Örneğin bazı varyantlar HBeAg üretmez, serumda HBV DNA tespit edilmesine ve yüksek serum ALT seviyelerine rağmen yine de, virüs replike olmaya devam edebilir^{37,38}.

HBV bulaş şekli, farklı coğrafi alanlarda değişiklik gösterir. Anneden çocuğa bulaş, yüksek prevalanslı bölgelerde baskın bulaşma şeklidir^{39,40}. Buna karşılık, horizontal bulaş, özellikle erken çocukluk döneminde, orta prevalans bölgelerindeki kronik HBV enfeksiyonu vakalarının çoğunu açıklarken, korunmasız cinsel ilişki ve yetişkinlerde uyuşturucu kullanımı düşük prevalans alanlarında başlıca yayılma yollarıdır⁴¹.

Tablo 1. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaşma şekilleri⁴¹

	Yüksek	Orta düzey	Düşük
Taşıyıcı Oranı	≥% 8	% 2 ila 7	<% 2
Coğrafi dağılım	Sahra altı Afrika'nın bazı bölümleri (ör. Batı Afrika, Güney Sudan)	Akdeniz havzası; Doğu Avrupa; Orta Asya; Güneydoğu Asya; Çin; Japonya; Latin ve Güney Amerika'nın bazı kısımları (örneğin, Peru, Kolombiya); Orta Doğu	Amerika Birleşik Devletleri; Kanada; Batı Avrupa; Meksika; Avustralya; Yeni Zelanda
Enfeksiyonda baskın yaş	Perinatal ve erken çocukluk	Erken çocukluk	Yetişkin
Baskın enfeksiyon şekli	Perkütan; anneden çocuğa	Perkütan; cinsel	Perkütan; cinsel

Anneden çocuğa bulaş, HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerin enfeksiyon oranı, doğumda hepatit B immünglobülin ve hepatit B aşısı almayan bebekler arasında %90 kadar yüksek orandadır⁴². Anneden çocuğa bulaş riski rahimde, doğum sırasında veya doğumdan sonra gerçekleşebilir. Bununla birlikte, çoğu enfeksiyon doğum anında ortaya çıkar. Yenidoğanın doğumdan sonraki 12 saat içinde pasif ve aktif aşılansması, HBV bulaşma riskini %95'ten fazla azaltmıştır. Bununla birlikte, uygun profilaksi kullanımına rağmen, bulaşma

yine de gerçekleşebilir. Anne HBeAg pozitifse ve/veya yüksek HBV viral yüküne sahipse en yüksek bulaş riskini oluşturmaktadır. Emzirme için bulaş riskini artırmadığı öngörülmektedir⁴³.

HBV'nin babalardan bebeklerine bulaşması, genotipik ve filogenetik analize dayalı olarak mümkün olabilmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada, HBsAg negatif annelerden ve HBsAg pozitif babalardan doğan yeni doğanlarda HBV enfeksiyon oranı %65 olarak tespit edilmiştir⁴⁴.

Kan transfüzyonları yoluyla HBV bulaşma riski mevcuttur. Donörlerin HBsAg için serolojik taramasına başlandıktan sonra önemli ölçüde azalmıştır⁴⁵.

Cinsel yolla bulaş, erkeklerle seks yapan aşılanmamış erkekler ve birden fazla seks partneri olan veya seks işçileriyle temas kuran heteroseksüel kişiler özellikle yüksek risk altındadır⁴⁶.

Perkütan bulaş sıklıkla şırınga ve iğneleri ortak kullanan, enjeksiyon uyuşturucu kullanıcıları arasında gerçekleşir. 59 ülkeden gelen verileri değerlendiren sistematik bir derlemede, 2010 yılında 6,4 milyon anti-HBc pozitif ve 1,2 milyon HBsAg pozitif olan enjeksiyon uyuşturucu kullanıcısı olduğu tahmin edilmektedir⁴⁷.

Nozokomiyal bulaş genellikle hastadan hastaya veya hastadan sağlık personeline kontamine olmuş cihaz veya iğne batması yoluyla meydana gelir. Sağlık çalışanları arasındaki HBV enfeksiyon vaka sayısı, sağlık çalışanlarının aşılanması ve HBV maruziyeti sonrası profilaksi çalışmaları sayesinde önemli ölçüde azalmıştır⁴³.

Solid organ nakil alıcıları arasında, transplant sonrası HBV enfeksiyonu riski, öncelikle seronegatif karaciğer alıcıları arasında görülmektedir⁴⁸. Yine, HBsAg pozitif donörlerden böbrek gibi ekstrahepatik organlar ve hatta kornealar gibi avasküler dokular alan kişiler arasında da vakalar bildirilmiştir^{49,50}.

Diğer bulaş yolları ise; özellikle yetişkinler ve çocuklar için, ciltte veya müköz membranlarda meydana gelen küçük yaraların kanla temas etmesi sonucu HBV enfeksiyonunu kapabilirler. Ek olarak, HBV insan vücudu dışında uzun süre hayatta kalabildiğinden diş fırçası, jilet ve oyuncak gibi kanla kontamine olmuş ev eşyalarına temas yoluyla da bulaş gerçekleşebilir⁵¹.

2.4. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Endojen DNA polimeraz aktivitesine sahip DNA virüsü olan HBV, akut, kronik hepatit ve sirozun başlıca nedenidir. HBV'nin neden olduğu enfeksiyon, dünya genelinde hepatosellüler karsinom için önemli bir risk faktörüdür. Ortalama kuluçka süresi 2 ila 6 ay (ortalama 90) arasındadır. Hepatit B, esas olarak parenteral yolla veya yakın temasla yayılır.

2.4.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyon Serolojisi

Hepatit B'nin teşhisi serolojik belirteçlerin tespitine göre yapılır. Serolojik belirteçler hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit Be antijeni (HBeAg), HBV DNA, hepatit B çekirdek antijenlerine karşı antikor (anti-HBc) immünglobulin M (IgM) ve anti-HBc immünglobülin G (IgG), HBeAg antikor (anti-HBe) ve HBsAg'ye karşı antikordan (anti-HBs) oluşur⁵².

HBsAg: Bu antijen, virüsün yüzey geni tarafından üretilir ve enfeksiyonun akut ve kronik fazları sırasında serumda yüksek seviyelerde bulunabilir⁵³. HBsAg varlığı, devam eden enfeksiyonu gösterir. Kendi kendini sınırlayan, kronikleşmeyen hepatit B vakalarının birçoğunda, HBsAg, ortaya çıkmasından 4 ila 6 ay sonra serolojik olarak saptanamaz hale gelir. 6 aydan uzun süre kalıcılık, kronik hepatiti veya kronik bir taşıyıcı durumu gösterir⁵².

HBeAg: HBV'nin nükleokapsid geninin bu iç bileşeni, çekirdek partikülleri bozulduğunda seruma salınır. HBeAg varlığı, devam eden viral replikasyonu, devam eden enfektiviteyi ve aktif karaciğer hastalığı olasılığını işaret eder. Hepatit B'nin en bulaşıcı dönemi, serumda HBeAg tespit edildiği dönemdir⁵².

HBV DNA: Bu marker, hepatit B'nin akut ve kronik fazları sırasında serumda tespit edilebilir⁵⁴. HBV DNA testi klinik açıdan önemlidir, hem akut hem de kronik hepatit sırasında serumdan kaybı, aktif viral replikasyonun azaldığını gösterir ve genellikle hastalık aktivitesinin gerilediğinin göstergesidir⁵⁵. HBV DNA analizi ayrıca antiviral tedavinin başlatılıp başlatılmayacağını belirlemede ve tedaviye cevabın izlenmesinde yardımcı olur⁵².

Anti-HBc IgM: Akut hepatitin başlangıcında tespit edilebilir ve kendi kendini sınırlayan subklinik vakalarda genellikle 3 ila 12 ay devam eder⁵⁶. Anti-HBc IgM testi; yalnızca akut hepatit B sırasında yüksek titrede mevcut olduğunda tespit etmek için tasarlanmıştır. Anti-HBc IgM'nin varlığı, "pencere

dönemi" sırasında (yani HBsAg'nin kaybolması ile anti-HBs gelişmesi arasında) akut enfeksiyonun teşhisine yardımcı olur⁵².

Anti-HBc IgG: Akut semptomların başlangıcında tespit edilebilir. Hasta kanında HBsAg pozitif iken titrede hızla yükselir ve ömür boyu pozitiflik devam eder⁵⁷. Bu antikorun varlığı, halen devam eden veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Aşılamadan sonra serumda anti-HBc IgG bulunmaz. Bu nedenle, serolojik testlerin sonuçları, başarılı aşılamanın doğrulanmasına katkıda bulunur⁵².

Anti-HBe: Bu antikor, akut veya kronik hepatit vakalarında HBeAg temizlendiğinde serumda bulunabilir⁵⁷. Kronik hepatit B'li hastaların çoğunda, anti-HBe ortaya çıkması enfeksiyonun gerilediği veya ilişkili karaciğer hastalığı olmadığını gösterir (kronik asemptomatik taşıyıcıda mevcut olabileceği gibi). Bu nedenle genellikle anti-HBe gelişimi ile ciddi karaciğer hastalığının olmaması arasında iyi bir korelasyon vardır⁵².

Anti-HBs: Hepatit B enfeksiyonunun iyileşme safhasında gelişen anti-HBs'lerin varlığı genellikle enfeksiyona karşı bağışıklığı gösterir. HBV'ye karşı başarılı aşılama sonucu, anti-HBc olmaksızın anti-HBs'leri indükler ve genel olarak hepatit B'ye karşı bağışıklığı sağlar⁵². Hem HBsAg hem de anti-HBs tespit edilen kronik hepatit B vakalarının çoğunda, HBsAg alt tipine ait antijen, dolaşımdaki antikor tarafından tanınmaz ve bu nedenle koruyucu değildir⁵⁸. Eş zamanlı heterotipik HBsAg ve anti-HBs varlığının sebebi belirsizdir, fakat immün yanıtta bir bozuklukla ilişkili olabilir⁵².

Akut hepatit B'den şüpheleniliyorsa, başlangıç için serolojik testler HBsAg ve anti-HBc IgM istenir. HBsAg pozitif bulunur ancak anti-HBc IgM bulunmazsa, hasta kronik bir taşıyıcı olmaya yatkındır veya altta yatan kronik hepatit B'ye sahiptir. Anti-HBc IgM bulunur ancak HBsAg bulunmazsa, hasta büyük olasılıkla akut hepatit B'ye sahiptir veya pencere dönemindedir veya HBsAg saptanamayan hastaların %15 ila %25'i arasındadır. Akut enfeksiyon düşünülen hastalarda hem HBsAg hem de anti-HBc IgM bulunabilir. Hiçbiri tespit edilemezse, akut hepatit B olasılığından uzaklaşılır ve hepatit B için ikinci bir test gerekli değildir. Akut hepatit B hastalarında HBsAg pozitifliği gösterilirse, hepatit D (delta hepatit) virüsüne karşı bulunan antikorun test edilmesi uygundur. Kronik hepatit B'den şüpheleniliyorsa, HBsAg ile değerlendirme uygundur. HBsAg saptanamazsa, kronik hepatit B için başka serolojik testlere

gerek yoktur. HBsAg pozitif bulunursa, aktif viral replikasyonun varlığının değerlendirilmesi için HBeAg, HBV DNA gibi viral replikasyonu gösteren testler de önerilir. Bir arada bulunabilen hepatit D virüsü de, virüse karşı antikor tespit edilerek teşhis edilir⁵².

Tablo 2. Hepatit B virüsü enfeksiyonu için serolojik test sonuçlarının yorumlanması¹⁷

Hepatit B yüzey antijeni	Hepatit B çekirdek antijenine karşı toplam antikorlar	Hepatit B çekirdek antijenine karşı immünoglobulin M antikorları	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikorlar	Yorum
-	-	-	-	Duyarlı;enfekte değil
+	-	-	-	Erken dönem akut enfeksiyon; aşıdan sonra geçici (21 gün)
+	+	+	-	Akut enfeksiyon
-	+	+	-	Akut geçirilmiş enfeksiyon
-	+	-	+	Geçirilmiş enfeksiyon; iyileşmiş ve bağışık
+	+	-	-	Kronik enfeksiyon
-	+	-	-	Geçirilmiş enfeksiyon; "Düşük seviyeli" kronik enfeksiyon; Hepatit B yüzey antijeni pozitif olan bir anneden doğan bir bebeğe pasif transfer
-	-	-	+	Titre >10 mIU/ml durumunda bağışıklık

2.4.2. Akut Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonunun teşhisi bulantı, ateş, bitkinlik, iştahsızlık, ishal, sarılık gibi semptomlar yada yükselmiş serum ALT seviyeleri ile beraber, HBsAg ve anti-HBc IgM saptanmasına dayanır^{59,60}. Akut HBV'nin tedavisi klinik duruma bağlıdır. Bununla birlikte, maruz kalan tüm temaslılarda enfeksiyonu önlemek için uygun önlemler alınmalı ve hepatit B immünglobulin ve hepatit B aşısı; bağışıklığı bilinmeyen tüm ev içi temaslı kişilere ve cinsel temaslılara uygulanmalıdır⁶⁰. Çoğu hasta için esas tedavi destek tedavisidir. Akut HBV'den karaciğer yetmezliği olasılığı %1'den azdır ve bağışıklığı yeterli erişkinlerde kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme olasılığı %5'in altındadır⁶¹. Genel bir kural olarak, şiddetli veya 4 haftadan uzun süre semptomu olan hastalar, uluslararası

normalleştirilmiş oran (INR) >1,5 olan hastalar, belirgin sarılık bilirubin >3 miligram/desilitre (mg/dL) olan hastalar tedavi edilir⁶².

2.4.3. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

HBsAg'nin altı aydan uzun süredir devam etmesi olarak tanımlanır⁶³. Kronik hepatit B'li bireylerin ilk değerlendirmesi, tam bir öykü ve muayeneyi içerir. Sirozun belirti ve semptomları, alkol alımı, metabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi, ailede HCC öyküsü, hepatit A ve B aşılama durumuna özel bir vurgu yapılmalıdır⁶⁴. Laboratuvar ölçümleri; trombositler, aspartat amino transferaz (AST), ALT, total bilirubin, alkalen fosfataz, albümin ve İNR ile tam kan sayımını içerir. Seroloji testi aşılama ihtiyacını belirlemek için; HBeAg, anti-HBe, HBV DNA miktar tayini veya viral yük, HBV genotipi ve hepatit A virüs antikor (anti-HAV) içermelidir⁶⁴. HBV ile beraber HCV ve HIV enfeksiyonu riski de olduğu için test yapılması önerilir⁶⁴. Yıllık olarak, inaktif kronik hepatit B'li bireylerin yaklaşık %0,5'i kendiliğinden HBsAg klirensine sahip olacak ve çoğu anti-HBs geliştirecektir. Tedavi edilmemiş kronik hepatit B'li yetişkinler arasında, beş yıllık kümülatif siroz insidansı %8 ila %20 ve HCC riski %2 ila %5'tir⁶⁴. Karaciğere bağlı komplikasyon riski değişkendir ve çeşitli konakçı, viral ve çevresel faktörlerden etkilenir. Karaciğer hastalığının evresinin belirlenmesi (örneğin inflamasyon bulgusu, fibroz), terapötik kararlara ve HCC taraması ihtiyacına rehberlik etmesi açısından önem arz eder. İnflamatuvar aktiviteyi ve fibrozu değerlendirmek adına karaciğer biyopsisi önerilmesine rağmen, geçici elastografi veya bir serum fibroz paneli gibi invazif olmayan testler de yararlıdır⁶⁴.

2.4.4. Hepatit B'ye Bağlı Karaciğer Sirozu

Siroz, kollajen (yani skar dokusu) dahil olmak üzere hücre dışı matriks proteinlerinin aşırı birikimini içeren bir süreç olan, karaciğer parankiminin fibrozunun geç dönem gelişimidir⁶⁵. Histolojik olarak yoğun fibrotik septa ile çevrili yaygın nodüler rejenerasyon ile karakterizedir, ardından parankimal yok oluş ve karaciğer yapılarının bozulması, hepatik vasküler yapıda belirgin bozulmaya neden olur^{66,67}. Normal karaciğer yapısının ilerleyen fibrozu, intra hepatik direncin artmasına ve portal hipertansiyonun gelişmesine neden olarak,

sonuçta karaciğer fonksiyonunun azalmasına ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açar. Siroz, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sirozdan belgelenen ölümler arasında, etiyolojilerin HBV enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu ve alkol kullanımı arasında eşit olarak bölündüğü bulunmuştur⁶⁸. HBV enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde sirozun en yaygın nedenidir⁶⁹. Karaciğer fibrozu, devam eden karaciğer hasarına karşı tekrarlanan iyileşme tepkisinin sonucudur. Fibrozun başlangıcı genellikle sinsidir, yavaş ilerler ve on yıllarca sürebilir. Hastalar genellikle siroz semptomları ortaya çıkana kadar asemptomatik kalır. Erken evre fibrozdan siroza geçiş, hepsi tam olarak anlaşılamayan çoklu hücre tiplerini ve hücresel ve moleküler süreçleri içerir⁷⁰. Siroz, farklı klinik aşamalara bölünebilen dinamik bir süreçtir⁷¹. Karaciğer hastalığı teşhisi almış hastalarda, teşhisten sonra 15 ila 20 yıla kadar siroza ilerleme meydana gelebilir⁷². Siroz teşhisi konan hastalar, kompanse veya dekompanse siroz hastalığı olarak sınıflandırılır. Kompanse sirozda, karaciğer hala yeterince hayati fonksiyonları yerine getirebilir ve bu nedenle hastada klinik semptomlar yoktur veya çok azdır. Dekompense sirozda, karaciğerin hayati fonksiyonları etkin bir şekilde yerine getiremeyeceği kadar organ hasarı vardır ve fonksiyonel düşüş hızla ilerler^{73,74}. Kompanse sirozdan dekompanse siroza geçiş, asit, özofagus varisleri gibi komplikasyonların gelişmesiyle belirginleşir. Bu iki aşama ile ilişkili sağkalım önemli ölçüde farklılık gösterir. Kompanse sirozlu deneklerin ortalama hayatta kalma süresi >12 yıl iken dekompanse hastalığı olan hastalar için ortalama hayatta kalma süresi <2 yıldır^{73,75,76}.

Kronik HBV enfeksiyonu, dünya genelindeki yaygınlığı, siroz ve HCC dahil olmak üzere potansiyel olumsuz sekelleri sebebiyle ciddi bir sağlık sorunudur^{77,78}. Her yıl dünya çapında ortalama 200.000'den fazla kronik HBV taşıyıcısının karaciğer sirozu ve HCC nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir⁷⁹. Sirozlu hastaların önemli bir kısmında aktif HBV replikasyonu vardır. Yapılan bir çalışmada, kompanse sirozlu hastaların %35-55'inin HBeAg pozitif olduğunu göstermiştir ve yine başka bir çalışmada hastaların %48'inde HBV DNA pozitif olduğu tespit edilmiştir. Başvuru sırasındaki HBeAg pozitifliği daha kötü bir sağkalım ile ilişkilendirilmiş ve takip sırasında HBeAg veya HBV DNA seroklirensi daha iyi bir sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Her iki çalışmada da 5 yılda kümülatif hayatta kalma olasılığı %84 saptanmıştır^{80,81}. Bu çalışmalar, hastaların en az %30 ila 70'inin kompanse siroz ortaya çıktığında hala aktif viral

replikasyona sahip olduğunu ve aktif viral replikasyonun, karaciğer hastalığının ilerlemesi ve yaşam süresini kısalttığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, HBV ile ilişkili sirozda eş zamanlı HCV veya HDV enfeksiyonu, karaciğer hastalığının ilerlemesinin devam etmesine rağmen HBV replikasyonunu baskılayabilir⁸².

Child-Pugh skoru ve Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru, hasta prognozunu karakterize etmeye yardımcı olmak için kullanılır⁷¹. 1970'lerde geliştirilen Child-Pugh skorlama sistemi, varis kanamasını önlemek için portosistemik şant cerrahisi geçiren sirozlu hastalarda mortalite riskini değerlendirmek için tasarlanmıştır⁸³. Puanlama bilirubin, albümin, assit, INR ve hepatik ensefalopatinin (HE) varlığı ve ciddiyetine dayanır. Skorlar sirozun A, B veya C derece olarak sınıflandırılmasını sağlar, prognozun kötüleşmesine göre sıralanır. Elde edilen skorların böbrek yetmezliği, HE, kanama, enfeksiyon, inatçı assit ve kötüleşen karaciğer yetmezliği dahil postoperatif komplikasyonların sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁸⁴. MELD skoru, bilirubin ve kreatinin ve INR'nin serum konsantrasyonlarının doğal logaritmalarından hesaplanır ve daha yüksek skorlar kötüleşen prognozu gösterir^{85,86}. Başlangıçta posttransjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) uygulanan hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için tasarlanmış olmasına rağmen, MELD skoru, karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda 3 aylık mortaliteyi tahmin etmek için başarıyla uygulanmıştır⁸⁵. MELD puanları, kritik olmayan sirozlu hastalar için kısa vadeli prognoz hakkında da bilgi sağlar⁸⁶. İlaveten MELD ve MELD-Na puanları, karaciğer hastalığının şiddetine ve kısa vadeli ölüm riskine göre, donör karaciğer nakli için bekleme listesindeki hastalara öncelik vermek için kullanılmaktadır. Ayrıca MELD skoru TIPS yerleştirilmesini takiben mortaliteyi öngörür ve skorun transplantasyon dışı cerrahi prosedürler geçiren sirozlu hastalarda sonuçlar için prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir⁸⁷.

Tablo 3. Sirozun ciddiyetinin Child-Pugh sınıflandırması⁸³

Parametre	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta veya İleri
Bilirübin	<2 mg/dL (<34,2 mikromol/L)	2 ila 3 mg/dL (34,2 ila 51,3 mikromol/L)	>3 mg/dL (>51,3 mikromol/L)
Albümin	>3,5 g/dL (35 g/L)	2,8 ila 3,5 g/dL (28 ila 35 g/L)	<2,8 g/dL (<28 g/L)
Protrombin Zamanı (Saniye) / INR	4 <1.7	4 ila 6 1,7 ila 2,3	>6 >2.3
Ensefalopati	Yok	Evre 1 ve 2	Evre 3 ve 4

Asit derecesine, bilirubin ve albümin serum konsantrasyonlarına, protrombin zamanına ve ensefalopati derecesine göre karaciğer hastalığı ciddiyetinin değiştirilmiş Child-Pugh sınıflandırmasında; toplam Child-Turcotte-Pugh skoru 5-6: Child-Pugh sınıf A (iyi kompanse edilmiş hastalık) olarak kabul edilir. 7 ila 9: B sınıfıdır (ciddi fonksiyonel bozukluk). 10 ila 15: C sınıfıdır (dekompanse hastalık). Bu sınıflar ortalama iki yıllık hasta sağkalımı ile ilişkilidir. A sınıfı: %85-100; B sınıfı: %60-80; ve C sınıfı: %35-45 oranında belirlenmiştir⁸³.

2.4.4.1. Varis ve Varis Kanamaları

Portal basınç arttıkça, özefagus ve midedeki damarlar genişler ve artan portal basıncın sonucunda kanamaya neden olabilen özofagus varisleri, mide varisleri oluşur. Özefagial varisler mide varislerinden daha sık meydana gelir. Varisler 10 mmHg portal basınçlarda oluşma eğilimindedir ve sirozlu hastaların yaklaşık olarak %50'sinde ortaya çıkmaktadır⁸⁸. Varis kanamalarının tedavisi, özefagus varisleri için bant ligasyonu, mide varisleri için varis obliterasyonu gibi endoskopik müdahale ile birlikte vazoaktif ajanların infüzyonunu içerir⁸⁹. Varis kanamasının enfeksiyondan önce gerçekleşip gerçekleşmediği belli olmadığı veya enfeksiyonun kanamayı hızlandırıp hızlandırmadığı belirsiz olduğu için, standart bir uygulama olarak antibiyotik verilmesi uygundur⁹⁰. Mevcut kılavuzlar, yalnızca yüksek kanama riski olan hastalar için primer profilaksi önermektedir, non-selektif β -blokerler ve bant ligasyonu da benzer şekilde etkili kabul edilmektedir^{91,92}.

2.4.4.2. Assit ve Spontan Bakteriyel Peritonit

Assit periton yaprakları arasında sıvı birikmesidir. Portal hipertansiyon, splanknik vazodilatasyona ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna neden olduğunda, sodyum ve su tutulumu sonucu ortaya çıkar. Sıvı birikmesi, karın şişmesine sebep olur ve şişkinlik, ağrı ile kendini gösterir. Assit, dekompanse sirozun bir belirtisidir ve hastaların yaklaşık %50 ila %60'ında siroz teşhisi konduktan sonraki 10 yıl içinde gelişir⁷⁶.

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), vücuttaki doğal bakterilerin assit sıvısına girerek enfeksiyona neden olduğunda ortaya çıkan kontrolsüz assitlerin bir komplikasyonudur. Tipik olarak polimorfonükleer hücre sayısı >250 hücre/ml saptanması ile teşhis edilir. Gram boyama, kültür de tanı koymak için kullanılabilir, ancak SBP'yi saptamada duyarlılığı düşüktür⁹³. Klinisyenler enfeksiyon belirti ve semptomları bulunan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerle ampirik tedaviyi başlatmak için sonuçları beklememelidir. Hastanede yatan hastalar antibiyotikleri 6 saat içinde almalıdır ve ayakta tedavi gören hastaların, SBP şüphesiyle başvurudan sonraki 24 saat içinde antibiyotikleri almalıdır⁹⁴.

2.4.4.3. Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon, portal venöz basınçta patolojik seviyedeki artış olarak tanımlanmıştır. Karaciğer boyunca hepatik venöz basınç gradyanında (HVPG) 5 mmHg'yi aşan seviyeler olarak ifade edilmiştir⁹⁵. Klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon; HVPG 10 mmHg olarak tanımlanır ve yüksek HVPG, MELD skoruna ek olarak dekompanse siroz gelişimi açısından bağımsız bir prediktördür^{96,97}.

2.4.4.4. Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom, intrinsik bir böbrek hastalığı olmayan hastalarda böbrek fonksiyonunda hızlı bir bozulma ile ilişkili, genellikle kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili, potansiyel olarak geri döndürülebilir bir siroz komplikasyonudur. Hepatorenal sendroma, özellikle splanknik yatakta progresif sistemik arteriyel vazodilatasyon sebep olur, bu da arteriyel kan hacminin azalmasına ve sodyum tutucu mekanizmaların aktivasyonuna ve intrarenal

arteriyel vazokonstriksiyona neden olur. İleri sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonları etkilendir ve bu nedenle MELD skorunun ayrılmaz bir bileşenidir⁹⁸. Tip 1 ve tip 2 hepatorenal sendrom mevcuttur. Tip 1 hepatorenal sendrom daha ciddi olan tiptir; iki haftadan daha kısa sürede serum kreatininde en az iki kat artış olarak tanımlanır. Tip 2 hepatorenal sendrom, tip 1'de gözlenenden daha az şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. Tip 2 hepatorenal sendromlu hastalarda başlıca klinik özellik, diüretiklere dirençli asitlerdir⁹⁹.

2.4.4.5. Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE), nöropsikiyatrik semptomlar ve değişen şiddette nöromüsküler disfonksiyon ile karakterize potansiyel olarak geri döndürülebilir bir tablodur^{98,100}. HE'nin kesin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bağırsaktan türetilen amonyak gibi toksinlerin rol oynadığı varsayılmıştır¹⁰¹. Hepatik ensefalopati şiddeti klinik bulgular eşliğinde derecelendirilmiştir¹⁰².

Minimal: Klinik semptomlar olmadan nörolojik muayenede normal olmayan bulgular

Evre I: Hareket anormallikleri, minimal kafa karışıklığı, konuşmada bozulmalar, uyku bozukluğu.

Evre II: Uyuşukluk, orta derecede kafa karışıklığı.

Evre III: Belirgin kafa karışıklığı (sersemlik), uyku ama uyandırılabilir.

Evre IV: Koma, ağrıya yanıt vermiyor.

2.4.5. Hepatit B'ye Bağlı Hepatoselüler Karsinom

Sirozlu hastalarda HCC gelişme riski önemli ölçüde yüksektir. Kronik hepatite sahip hastaların birçoğu, siroz oluşana kadar önemli ölçüde risk teşkil etmemektedir. Bu durumun istisnaları, siroz meydana gelmeden HCC geliştirebilen kronik HBV enfeksiyonu olan hastalardır. Karaciğerin geniş fonksiyonel rezervi nedeniyle, HCC'li hastalar seyrinin erken dönemlerinde genellikle asemptomatiktir ve tanı çoğunlukla gecikir. Önceden kompanse edilmiş sirozu olan bir hastada dekompanseasyon, HCC'nin geliştirdiği klinik şüpheli artırılmalıdır. HCC'nin diğer yaygın belirti ve bulguları çoğunlukla tümörün kitle etkisiyle ilişkilidir ve ağrı, çabuk doyma, tıkanma sarılığı ve ele

gelebilen bir kitleyi içerir. Kronik hepatit B, tüm HCC vakalarının hemen hemen yarısını oluşturur¹⁰³. Son kılavuzlar, HCC için her altı ayda bir abdominal ultrasonografi ve alfa fetoprotein testi ile taranmasını önermektedir¹⁰⁴. Ultrason bulguları anormalse, karaciğerin bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemesi önerilir¹⁰³.

2.4.6. Hepatit B Enfeksiyon Tedavisi

Akut hepatit B hastalarının tedaviye ihtiyacı yoktur fakat fulminan karaciğer yetmezliği gelişen hastalar karaciğer nakli açısından düşünülmelidir¹⁰⁵. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda ideal tedavi hedefi, HBsAg'nin serumdan ve hepatositlerden temizlenmesine karşılık gelen viral eradikasyon olmalıdır¹⁰⁶. Antiviral tedavi ile viral replikasyonun inhibisyonu sağlanan çoğu hastada, kronik HBV'nin neden olduğu nekroinflamatuvar aktivitenin ve progresif fibrozun ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bu nedenle, HBV replikasyonunun inhibisyonu, hastalığın ilerlemesini ve HCC'nin gelişmesini önleyerek hayatta kalma şansını artırır ve yaşam kalitesini yükselterek HBV tedavisinin nihai amacına ulaştırır^{107,108}. Ayrıca antiviral tedavinin amacı, HBV'nin anneden çocuğa bulaşmasını önlemek, immünosupresyon veya kemoterapi sırasında HBV reaktivasyonunu önlemek ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik belirtilerin önlenmesini içermektedir⁶³. Kronik hepatit B hastalarında tedaviye başlamak için mevcut endikasyonlar HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalar için farklı değildir. Karar, serum HBV DNA ve ALT seviyelerinin yanı sıra karaciğer hastalığının ciddiyetine dayanmaktadır. HBV DNA düzeyleri >2000 IU/mL, serum ALT düzeyleri üst sınırın (40 IU/mL) üzerinde ve en azından orta derecede nekroinflamasyon ve/veya en azından orta derecede fibrozis olan sirozu olmayan tüm hastalar tedavi için değerlendirilmelidir⁶³.

Tablo 4. Klinik uygulamada hepatit B virüsü ile kronik enfeksiyonda tedavi veya profilaksi endikasyonları⁶³. Ek olarak, tedavi genellikle koagülopatili veya uzun süreli şiddetli akut hepatit B'de önerilir.

- HBV DNA >20000 IU/mL ve ALT >2x normalin üst sınırı (karaciğer histolojisine bakılmaksızın)
- HBV DNA >2000 IU/mL ve en azından orta derecede histolojik lezyonlar (ALT'den bağımsız olarak)
- HBV DNA saptanabilir ve kompanse veya dekompanse siroz
- HBeAg pozitif, HBV DNA >20000 IU/mL ve yaş >30 yıl (ALT ve karaciğer histolojisine bakılmaksızın)
- HBV DNA >2000 IU/mL ve ailede siroz ve/veya HCC öyküsü (ALT ve karaciğer histolojisine bakılmaksızın)
- HBV ile ilişkili karaciğer nakli alıcıları
- Anti-HBc pozitif donörlerden alınan organların HBsAg negatif karaciğer nakli alıcıları
- HBV DNA'sı sürekli olarak >2000 IU/mL olan HBV ve HDV ko-enfekte hastalar
- HBV ve HIV ko-enfeksiyonu
- HCV doğrudan etkili antiviraller alan HBV ve HCV ile birlikte enfekte hastalar
- HBV DNA >200 IU/mL olan HBsAg pozitif sağlık çalışanları
- Gebeliğin üçüncü trimesteri ve HBV DNA >200000 IU/mL
- İmmüsupresyon/kemoterapi altında HBsAg pozitif hastalar
- Yüksek HBV reaktivasyonu riskinde immüsupresyon/kemoterapi altında HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar
- HBV ile ilişkili ekstrahepatik belirtiler

Kronik HBV için tedavi stratejileri tipik olarak PEG-IFN-a veya nükleozid/nükleotid analoglarını (örneğin entekavir, tenofovir) içerir¹⁰⁹.

İnterferon; interferonun temel rolü, uzun süreli tedavi görmek istemeyen, iyi kompanse edilmiş karaciğer hastalığı olan genç hastaların tedavisidir. İnterferonun nükleozid/nükleotid analoglarına kıyasla avantajları, sınırlı tedavi süresi, dirençli varyantların seçiminin olmaması ve daha dayanıklı bir yanıttır. Öte yandan, interferonun grip benzeri semptomları, yorgunluk, ruh hali bozuklukları, sitopeniler, yetişkinlerde otoimmün bozukluklar ve çocuklarda anoreksi ve kilo kaybı yan etkileri birçok hasta için rahatsız edicidir. Ayrıca, gebe kadınlarda ve dekompanse hastalığı veya kompanse sirozu ve portal hipertansiyonu olan hastalarda interferon kullanılmamalıdır¹¹⁰. İnterferon alfa, deri altı enjeksiyonla uygulanır. Tercih edilen formülasyon, HBeAg pozitif veya HBeAg negatif kronik HBV için 48 hafta boyunca, haftada bir 180 mikrogram olarak verilmesi gereken pegile interferon alfa-2a'dır¹¹¹.

Oral Antiviral Ajanlar; Kronik hepatit B tedavisi için onaylanan başlıca nükleozid/nükleotid analogları olan adefovir, entekavir, lamivudin, telbivudin,

TDF ve TAF; viral polimerazı inhibe ederek kronik hepatit B tedavisinde en yaygın olarak kullanılan antivirallerdir. Mükemmel tolerans ve güvenlik profillerine sahiptirler ancak tedavinin kesilmesinden sonra hepatit B'nin sık tekrarlaması veya yeniden aktivasyonu nedeniyle kullanımlarının süresi genellikle belirsizdir¹¹². Entekavir, TDF ve TAF daha yüksek antiviral potensleri ve daha düşük direnç oranları nedeniyle öncelikli tercih edilmektedir¹¹³.

Entekavir; DNA polimeraz enziminin güçlü bir inhibitörüdür¹¹⁴. Entekavirin temel avantajları, hastalarda güçlü antiviral aktivitesi ve düşük ilaç direnci (beş yıla kadar tedavi ile yaklaşık %1) oranıdır. Bunun yanı sıra, beş yıllık tedaviden sonra lamivudine dirençli hastaların %50'ye varan kısmında direnç gözlemlendiğinden, entekavir lamivudine dirençli HBV'li hastalarda kullanılmamalıdır. Doz, böbrek fonksiyonu azalmış hastalar için ayarlanmalıdır. Daha önce nükleozid kullanmamış yetişkinler ve 16 yaşından büyük adolesanlar için önerilen doz günde bir kez 0,5 mg'dır. Dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda doz günde 1 mg'a çıkarılmalıdır. Daha önce lamivudin ile tedavi edilmiş hastalarda kullanılıyorsa, doz günde 1 mg'a yükseltilmelidir ancak bu tür hastalar için TDF, TAF tercih edilir¹¹⁰.

Tenofovir; daha önce tedavi almamış hastalarda ilk basamak tedavi olarak başlanabilir. Ayrıca lamivudin veya diğer nükleozid/nükleotid analoglarını daha önceden kullanmış olup direnç geliştirmiş hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Tenofovir, ön ilaç TDF veya TAF olarak oral yoldan uygulanan adenosin monofosfatın asiklik bir nükleotid diester analogudur. Hücre içi, farmakolojik olarak aktif kısım tenofovir difosfattır. TDF günlük 300 mg uygulanır, HIV ve kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tenofovirin daha yeni formülasyonu olan TAF günde 25 mg olarak uygulanır, HIV ve HBV tedavisinde de etkilidir. Böbrek fonksiyonu ve kemik yoğunluğu üzerinde daha az yan etkiye sahiptir^{115,116}. Başlangıçta TDF kullanmaya başlayanlar için, özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği veya osteoporoz için risk faktörleri olanlarda genellikle TAF'a geçilmesi önerilmektedir. TAF'a kıyasla TDF ile daha fazla deneyim olmasına rağmen, TAF eşit derecede etkili gibi görünmektedir ve daha az renal ve kemik toksisitesi ile ilişkilidir¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Lamivudin; 1998'den beri mevcut olan sentetik bir nükleozid (sitozin) analogu olan lamivudin, aktif metaboliti olan lamivudin trifosfat için hücre içi

fosforilasyona uğrar ve viral ters transkriptazı inhibe ederek viral DNA sentezi sırasında erken zincir sonlanmasına neden olur¹⁰⁵. Lamivudin avantajları, diğer oral ajanlara kıyasla daha düşük maliyeti ve güvenliğini onaylayan uzun yıllara dayanan deneyimdir. Lamivudin, tenofovir gibi antiretroviral rejimin parçası olarak kullanıldığında, HIV ile birlikte enfekte olmuş hastalarda hala önemli bir role sahiptir. Eşzamanlı HIV enfeksiyonu olmaksızın normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinler için önerilen lamivudin dozu günlük 100 mg'dır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olanlarda doz ayarlaması gereklidir. HIV'li hastalar için, HIV antiretroviral rejiminin bir parçası olarak daha yüksek dozda; günde bir kez 300 mg olarak kullanılır¹¹⁰.

Adefovir; deoksiadenozin monofosfatın bir nükleotid analogu olan adefovir dipivoksil, hem doğal tipte hem de mutant hepatit B virüsünde viral ters transkriptaz aktivitesini inhibe eder¹¹⁹. Adefovirin en önemli rolü, diğer ajanlarla kombinasyon şeklinde, lamivudine dirençli HBV'li hastaların tedavisidir. Bu rolün yerini, monoterapi olarak kullanıldığında daha güçlü ve etkili olan tenofovir almıştır. Günlük doz 10 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz aralığı ayarlanmalıdır. Onaylanan dozda virüs baskılanması oldukça yavaştır ve hastaların %25'ine kadar viral baskılama çok azdır veya hiç görülmez. Yüksek dozlarda ise nefrotoksik etkileri gözlenmiştir¹¹⁰.

Telvivudin; Amerika Birleşik Devletleri'nde üretimi artık mevcut olmayan bu ajan oral yoldan kullanılır ve önerilen doz günde bir kez 600 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Telvivudin, lamivudin ve adefovir ile karşılaştırıldığında daha güçlü antiviral etkilere sahip gibi görünmektedir. Ek olarak, telvivudinin tanımlanamayan bir mekanizma sayesinde böbrek fonksiyonunda hafif iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir¹²⁰. Bu potansiyel faydalara rağmen, alternatif antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında ilaç direnci ve miyopati, periferik nöropati gibi yan etki risklerinin artması nedeniyle bu ajan artık önerilmemektedir¹¹⁰.

2.5. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz, kemik kütlesinin azalarak düşmesi ve kemik dokusunun mikro-mimari yapısının giderek bozulması ile karakterize, bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskine yatkınlığın artışı ile nitelendirilen bir iskelet

hastalığı olarak tanımlanmıştır⁸. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre osteoporoz, dual enerjili X-ray absorbsiyometri (DEXA) tekniğiyle saptanan ortalama kemik kütlesinin 2,5 standart sapma veya daha düşük olan kemik mineral yoğunluğu (KMY) olarak ifade edilmektedir¹²¹. Dünya genelinde insan ömrünün uzaması ve yaşlı nüfusun artmasıyla giderek önem arz eden bir sağlık problemi halini almıştır. Güncel olarak 200 milyondan fazla kişinin osteoporotik olduğu varsayılmaktadır¹²². Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen çeşitli etmenler dikkate alındığında, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır.

2.5.1. Primer Osteoporoz Tanımı

Primer osteoporoz için erkeklerin kadınlara oranı 4/5,7'dir¹²³. Primer osteoporoz iki sınıfa ayrılmıştır;

Tip I Osteoporoz (İnvolyusyonel Osteoporoz Tip I): Menopozun ardından, endojen östrojen eksikliği nedeniyle, başlıca trabeküler kemik kaybını işaret eder. Postmenopozal osteoporoz olarak da ifade edilir.

Tip II Osteoporoz (İnvolyusyonel Osteoporoz Tip II): Senil veya yaşa bağlı osteoporoz ifadeleri de kullanılır. Hem kadın hem de erkekte kortikal ve trabeküler kemiğin yaş ile kaybını tanımlar^{123,124}.

2.5.2. Sekonder Osteoporoz Tanımı

Sekonder osteoporoz; inflamatuvar bağırsak hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları gibi gastrointestinal hastalıklar, talasemi, pernisiyöz anemi gibi hematolojik bozukluklar ve amenore gibi hipogonadal durumlar dahil bir kısım tıbbi problemlerle ilişkilendirilmiştir¹²⁵.

Tablo 5. Sekonder osteoporoz sebepleri¹²³

Hayat Tarzıyla İlişkili Nedenler	• Sigara içiciliği • Hareketsizlik • Kalsiyum düşüklüğü • Aşırı tuz alımı • Fiziksel aktivite yoksunluğu • Vitamin A fazla alımı • Vitamin D eksikliği • Çok zayıflama • Alkolizm
Genetik Nedenler	• Kistik fibrozis • Ehler Danlos hastalığı • Hemakromatozis • Glikojen depo hastalığı • Marfan sendromu • Homosisteinüria • Hipofosfatazya • Porfiriya • Osteogenezis imperfekta • Menkes Steely Hastalığı • Gaucher hastalığı • Riley–Day sendromu
Hipogonadal Nedenler	• Androjen insensitivitesi • Anoreksiya nervosa • Atletik Amenore • Hiperprolaktinemi • Panhipopituitarizm • Erken menopoz • Turner&Klinefelter sendromları
Endokrinolojik Nedenler	• Cushing sendromu • Diabetes mellitus (tip 1 ve tip 2) • Hiperparatiroidi • Tirotoksikoz
Gastrointestinal Nedenler	• Çölyak hastalığı • Gastrik bypass • Gastrointestinal cerrahi • İnflamatuvar barsak hastalığı • Malabsorpsiyon • Pankreas hastalıkları
Hematolojik Nedenler	• Hemofili • Lösemi ve lenfoma • Monoklonal gamopatiler • Multipl myeloma • Orak hücreli anemi • Sistemik mastositoz • Talasemi
Romatolojik ve Otoimmün Nedenler	• Ankilozan spondilit • Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar • Romatoid artrit • Sistemik lupus
Nörolojik ve Kas-İskelet Risk Faktörleri	• Epilepsi • Multipl skleroz • Muskuler distrofi • Parkinson hastalığı • Spinal kord yaralanmaları • İnme
Diğer Nedenler	• AIDS/HIV • Amiloidozis • Kronik metabolik asidoz • Kronik obstruktif akciğer hastalığı • Konjestif kalp yetmezliği • Depresyon • Böbrek yetmezliği • Hiperkalsüri • İdyopatik skolyoz • Post transplant kemik hastalığı • Sarkoidoz
İlaçlar	• Aromataz inhibitörleri • Antikonvülzan • Kemoterapötikler • GnRH (Gonadotropin salıverici hormon agonistleri) • Glukokortikoidler (>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, >3 ay) • Depo medroksiprogesteron • Alüminyum • Barbütiratlar • Antikoagulanlar • Lityum • Siklosporin A ve tacrolimus • Metotreksat • Parenteral beslenme • Proton pompa inhibitörleri (PPI) • Selektif serotonin reuptake inhibitörleri • Tamoksifen (Premenopozal) • Tiazolidindion • Fazla tiroid hormonu

2.6. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Yaşlı popülasyon dünya genelinde en süratli büyüyen nüfustur ve kişiler yaşlandıkça kemik kütlesi gitgide azalır ve kırık riski artar¹²⁶. Kırık gelişme ihtimaline zemin hazırlayan osteoporoz, kemik kuvvetinin zayıflaması ile karakterize bir iskelet hastalığıdır ve dünya çapında dikkate değer bir halk sağlığı problemidir¹²⁷. Osteoporozun toplumsal ve ekonomik sıkıntıları, dünya nüfusunun yaşlanması sebebiyle günden güne artmaktadır¹²⁶. Osteoporoz gelişme ihtimali günümüzde Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yüksek olmasına karşın, bu ülkelerdeki popülasyonun yaşam süreleri artmaya devam ettikçe gelişmekte olan ülkelerde artacaktır¹²⁷. Ülkemizde de popülasyon gitgide yaşlanmakta ve dolayısıyla osteoporoz ciddi bir sağlık sorunu olarak baş göstermektedir. Ülkemizde 2010 yılında gerçekleştirilmiş olan FRAKTÜRK araştırmasında, 50 yaş ve üstü kişilerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz tespit edilmiştir. Bu oran, 50 yaş üzerindeki kadınlarda %12,9 ve erkeklerde %7,5'tir¹²⁸. Kalça kırıkları, osteoporozun en ciddi komplikasyonudur,

2000 senesinde bütün dünyada 9 milyon osteoporotik kırık olgusu tespit edilmiştir. Bu olguların 1,6 milyonu kalça, 1,4 milyonu vertebra kırığıdır^{129,130}.

2.7. Osteoporoz Patofizyolojisi

Osteoporoz, artan kırık ihtimaline eğilim oluşturan, deforme olmuş kemik kuvveti ile tanımlanan bir iskelet hastalığıdır. Hayat boyunca, yaşlı kemik periyodik şekilde farklı bölgelerde osteoklastlar aracılığıyla absorbe edilir ve yerine osteoblastlar aracılığıyla üretilen yeni kemik yerleştirilir. Bu dönem yeniden modelleme olarak tanımlanır. Yeniden modelleme, osteositler aracılığıyla onarım gerektiren belirli kısımlara göre düzenlenir ve hedeflenir¹³¹. Osteoporozdaki temel patofizyolojik durumlar, yeniden şekillenme gereksinimine göre daha çok osteoklast aktivitesi veya kavite onarımı gereksinimine göre daha az osteoblast bulunmasıdır^{132,133}. Kişinin depoladığı kemik kütlesi miktarı, ortalama hayatın üçüncü dekatında maksimuma erişir. Düşük tepe kemik kütlesi muhtemelen hayatın ileriki periyotlarında osteoporoz gelişiminde pay sahibidir. Bunun yanı sıra, yaşlanma, seks steroid eksikliği, lipid oksidasyonu, fiziksel aktivitelerin azalması, glukokortikoid kullanımı ve düşme eğilimi, kırık gelişme ihtimalinin en ciddi belirleyicileridir¹³⁴.

2.8. Osteoporoz Tanı ve Tedavisi

Osteoporoz teşhisi KMY'nin belirlenmesi veya düşük şiddetteki bir travma ile bir kırık meydana gelmesi ile saptanır. Tanıda bakılması ve uygulanması gerekenler; detaylı bir öykü, fizik muayene bulguları, KMY ölçümleri, vertebral kırıklar için görüntüleme teknikleri, bunun yanında serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kreatinin, D vitamini, tam kan sayımı, tiroid uyarıcı hormon seviyeleri, paratiroid hormon seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri gibi laboratuvar testleridir^{135,136}. KMY kemik gücü ile birebir ilişkilidir. Prospektif çalışmalar KMY'nin düşmesi ile kırık ihtimalinin yükseldiğini belirlemiş, ileriki zamanlarda gelişebilecek kırık oluşma ihtimalinin ideal bir belirteci olduğunu ifade etmiştir. KMY'de her bir standart deviasyon düşmesiyle kırık riski ortalama iki katı artmaktadır¹³⁷. KMY ölçümü, bütün vücuttaki veya belli bir kemik alanındaki kemik miktarını gösteren kemik kütlesi için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. KMY testi, kırık riskini gösteren en iyi belirteçtir. Teşhis için

genellikle tek veya çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (SXA veya DEXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) ve kantitatif ultrason kullanılan teknikler arasındadır¹³⁸. DEXA kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi maksadıyla en fazla kullanılan metottur. DEXA'nın en ciddi handikapı, çekimin yöntemi ve alet kalibrasyonuna ilişkin çekim kusurları gelişebilmesidir. Ölçüm esnasında verilen radyasyon seviyesi oldukça azdır. DEXA tekniği ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak (g/cm²) ifade eder¹³⁵. Lakin DEXA neticeleri osteoporoz için yorumlanırken KMY değil, T ve Z skorları kullanılmaktadır^{123,139,140}. T skorunun anlamı, hastanın KMY değerlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY değerlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğudur. T skoru, 50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz teşhisi amacıyla kullanılmalıdır. Z skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifade edilmesidir. Z skoru, 50 yaşın altındaki erkekler ve premenopozal kadınlarda osteoporoz teşhisi amacıyla kullanılmalıdır. Z skoru -2 standart deviasyon (SD) ve altında olması "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2'nin üzerindeki değerlerde "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden" bahsedilmektedir¹³⁵.

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı¹²³

Sınıflama	Kemik Mineral Yoğunluğu	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

KMY sonucuyla osteomalazi ile osteoporoz farkı anlaşılamaz. Üstelik vertebra ve kalçada yaşla beraber oluşan kırık, osteofit, osteoartroz, kifoz, skolyoz, safra kesesinde taş varlığında kemik yoğunluğu ölçümleri olduğundan

daha fazla belirlenebilir. Bu tür durumlarda kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) ile ölçümler önerilmektedir¹⁴¹. QCT, kalça ve omurganın volumetrik kemik dansitesini ölçer, trabeküler ve kortikal kemiği teker teker değerlendirebilir. Bazı vakalarda osteoporoz tanısını koydurur¹³⁵. Omurganın DEXA kullanımına engel olan yapısal anormalliklere sahip bazı hastalarda zamanla KMY'deki değişimleri tespit etmek için QCT klinik olarak faydalı olabilir. Daha pahalı ve radyasyon dozu daha yüksek olmasına rağmen QCT, osteoporozun patogenezi ve osteoporozu tedavi etmek için kullanılan ilaçların iskelet üzerindeki etkilerini anlamamıza katkısı fazla olan bir araştırma tekniğidir. KMY kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanılarak ölçülürse, KMY için diğer sınır değerler kullanılmalıdır. KMY için, 80 mg/cm³'den düşük olması osteoporoz, 80 ve üstü ila 120 mg/cm³ arası değerler osteopeni, 120 mg/cm³ ve üstü değerler normal olarak kabul edilmiştir, bu da DSÖ tarafından kullanılan DEXA tabanlı yöntemle kabaca aynı osteoporoz prevalansını yansıtır¹⁴².

Osteoporoz tanısı almış hastada kırık riskinin değerlendirilmesi, tedaviyi yönetme açısından dikkate değerdir. DSÖ çalışma grubu 2008 yılında tedavi edilmeyen erkek veya kadında basit şekilde saptanabilen klinik risk faktörlerinin kullanımı ile 10 yıllık kalça kırık riski ya da majör osteoporotik kırık (vertebra, kalça, önkol ya da omuz) riskini öngören, kırık risk değerlendirme aracı olan (Fracture Risk Assessment Tool; FRAX) FRAX'ın kullanılmasını önermiştir. FRAX algoritmaları, 10 yıllık kırık ihtimalini saptamaktadır. Tespit edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık (vertebra, önkol, kalça ya da omuz kırığı) geçirme olasılığını göstermektedir. FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise tedaviye başlanması önerilmektedir¹³⁵.

Tablo 7. FRAX aracında göz önüne alınan risk faktörleri¹³⁵

Yaş	Glukokortikoid tedavisi
Vücut kütle indeksi düşüklüğü (<20 kg/m ²)	Romatoid artrit
Cinsiyet	Alkol alımı (≥3 ünite/gün)
Osteoporotik kırığın var olması	Sekonder osteoporoz sebepleri (tip 1 diyabet, osteogenezis imperfekta, uzun zamandır tedavi almayan hipertiroidizm, hipogonadizm ya da erken menopoz (<40 yaş), malnutrisyon, kronik karaciğer hastalığı)
Ailede kalça kırığı öyküsü	Femur boynu KMY
Sigara (Aktif kullanım)	

Osteoporoz gelişimini engellemede ve tedavisinde non-farmakolojik tedavi büyük önem taşımaktadır. Hayat tarzının değiştirilmesi ve non-farmakolojik tedaviler ile kemik yapısının güçlenmesi ve kırık ihtimalinin azaltılması sağlanabilir^{123,143,144}. Alkol alımının azaltılması, sigaranın bırakılması, dengeli beslenme, yeterli D vitamini alımının düzenlenmesi, cinsiyet ve yaş bazında hayat boyu yeterli kalsiyum alımının sağlanması ve günlük kafein alımının 200 mg altında alımına dikkat edilmesi başlıca yaşam tarzı değişiklikleri açısından önerilmektedir. Osteoporozlu veya osteoporoz ihtimali bulunan hastalar için hastanın işlevsel durumuna ve yaşına uyan rezistans eğitimini barındıran ya da yük taşıyıcı aerobik egzersizler tavsiye edilmektedir. Geçirilmiş vertebra fraktürü olanlarda, vücut duruşunu sağlayan, bu sayede güç kaybını ve duruş bozukluklarını giderebilecek egzersizler önerilir¹³⁵.

Farmakolojik tedaviye geçilmeden önce tüm hastalar osteoporoz risk faktörleri açısından ayrıntılı bir değerlendirmeden geçirilmeli ve riski azaltabilecek veya ortadan kaldıracabilecek uygun tavsiyelerde bulunulmalıdır. Hastalar, sekonder osteoporoz sebepleri açısından özenle değerlendirilmeli ve bu sebepler dışlanmalıdır. Farmakoterapi başlamak için başlıca endikasyonlar:

- Frajilite kırığı var olması
- T skorunun ≤-2.5 SD olması
- T skoru -1 ile -2.5 arasında olan hastalarda FRAX değerlendirmesinde 10 yıllık kalça kırığı riskinin ≥%3'ten, majör osteoporotik kırık riskinin ≥%20'den fazla olduğu durumlardır^{123,145}.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar; randomize kontrollü çalışma ile kırık azaltıcı etkilerinin ispat edildiği, FDA (Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) onayı almış ilaçlardır. Bisfosfonatlar (alendronat, alendronat ve D3 kombinasyonu, risedronat, ibandronat ve

zoledronik asit), kalsitonin, östrojenler (östrojen ve/veya hormon tedavisi), raloksifen (östrojen agonist/antagonisti), doku selektif östrojen kompleks (konjuge östrojenler/bazedoksifene), paratiroid hormonu (1-34) (teriparatid) ve parathormon ilişkili protein analogu (abaloparatid), receptoractivator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) inhibitörü denosumab, romosozumab (monoklonal anti-sclerostin analogu) başlıca ilaçlardır^{123,145}. Bu ilaçlar haricinde, kırık azaltıcı etkileri ve güvenlikleri kanıtlanmış, fakat FDA tarafından onay verilmemiş, EMA ya da diğer otoritelerce kullanımlarına onay verilmiş ve birtakım ülkelerde kullanılmakta olan birtakım ilaçlar da mevcuttur. Stronsiyum ranelat, genistein, diğer bisfosfonatlar (etidronat, tiludronat, pamidronat), kalsitriol, paratiroid hormon (1-84), tibolon, sodyum florid gibi ilaçlar yukarıda belirtien ilaçların çeşitli sebeplerle kullanılamadığı hususlarda kullanılabilecek ilaçlar olarak tanımlanmıştır¹³⁵. Teriparatide, abaloparatide ve romosozumab haricindeki bütün ilaçlar anti-rezorptif etki gösterir. Bu ilaçların tümü vertebral fraktür ihtimalini farklı seviyelerde düşürmektedir. Başlangıç tedavileri arasında ilk etapta kullanılacak ilaçlar alendronat, risedronat, zoledronat ve denosumab olmalıdır. Oral bisfosfonat ile (alendronat ya da risedronat) tedaviye başlandıktan sonra bunlar tolere edilemiyorsa tedaviye zoledronik asit ile devam edilmesi önerilmektedir^{135,145,146}. İlk sıra ilaçlarını kullanamayacak hastalara ikinci ve üçüncü sıra ilacı olarak ibandronat ya da raloksifen önerilmektedir. Ciddi yüksek riskli hastalarda teriparatid 18-24 aylık süreler ile uygulanabilir, bu sürenin ardından kazanılan faydaların idame ettirilmesi için antirezorptif ilaçlarla devam edilmelidir¹³⁵.

Bisfosfonatlar; pirofosfat analogları olan ilaçlardır. Bunlar, hidroksiapatit kristallerine tutunarak kemiğe entegre olurlar. Osteoklastların işlevlerini, fonksiyonlarını durdurur. Osteoklast apoptozisini hızlandırır. Oral biyoyararlanımları %1-3 civarında olmasına karşın çok uzun zaman kemik retansiyonu devam eder. Uzun kemik retansiyon süresi ve remodeling durumunun devamlılığı sebebiyle gebelik isteği olan fertil kadınlarda bisfosfonatlar önerilmemelidir¹³⁵.

Alendronat; postmenopozal osteoporozun tedavisi ve engellenmesinde, glukokortikoid osteoporozunda ve erkek osteoporozunun tedavisinde önerilmektedir. Vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarında risk indirgeyici

etkileri mevcuttur. Vertebralarda ve kalçada kemik yoğunluğunu yükseltmektedir¹³⁵.

Risendronat; postmenopozal osteoporozun tedavisinde, osteoporozlu hastalarda kırığın engellenmesinde, glukokortikoid osteoporozunun engellenmesi ve tedavisinde ve erkek osteoporozunun tedavisinde önerilmektedir¹³⁵.

Zoledronik Asit (Zoledronat); postmenopozal osteoporozun engellenmesi ve tedavisinde, erkek osteoporozunda, kalça onarımı cerrahilerinin ardından yeni kırıkların engellenmesinde ve glukokortikoid osteoporozunun engellenmesi ve tedavisinde önerilmektedir¹³⁵.

İbandronat; Postmenopozal osteoporozlu hastalarda osteoporozun engellenmesi ve tedavisi için kullanılır. Non-vertebral ve kalça kırık riskini azalttığı gösterilememiştir. Bu sebeple daha önce bahsi geçen 3 bisfosfonata (alendronat, risendronat, zoledronat) göre daha az etkili kabul edilmektedir¹³⁵.

Denosumab; RANKL miktarını azaltan RANKL'a karşı oluşmuş insan monoklonal antikorudur. Kemik mikro-çevresinde öncü hücrelerin matür osteoklastlara dönüşmesini, osteoklast işlevini azaltır ve osteoklastların yaşam sürelerini kısaltır¹³⁵. Denosumab, diğer osteoporoz tedavilerine cevap alınamamış veya o tedavileri alamayan yüksek kırık riskine sahip postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavisi için onay almıştır^{123,145,146}.

Teriparatid (PTH 1-34), Abaloparatide; Teriparatid (recombinant human PTH (1-34)), FDA ve EMA' ya göre, glukokortikoid osteoporozu, postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozu için önerilmiştir. Abaloparatide ise parathormon related protein analogudur. Dünya çapında çoğunlukla yüksek kırık ihtimali olan ve diğer tedavilere cevap alınamamış veya başka tedavileri tolere edememiş postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavisi için onaylıdır. Epifiz plakları kapanmamış hastalar, paget hastalığı veya açıklanmamış yüksek alkalin fosfataz olan durumlar, birtakım metabolik kemik hastalığı olan hastalar, kemik metastazları ya da kemik malignitesi olan hastalar, böbrek yetmezliği, hiperkalsemisi olan hastalara teriparatid, abaloparatide tedavisi önerilmemektedir¹³⁵.

Raloksifen; Selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifenin kemik üzerindeki etkileri östrojen agonisti biçimindedir. Raloksifen, postmenopozal osteoporozun engellenmesi ve tedavisinde önerilir. Meme kanseri yönünden

yüksek riskli postmenopozal kadınlarda meme kanseri ihtimalini de azaltmaktadır¹³⁵.

Östrojen; antirezorptif etkisi ile diğer tedavilerin uygulanamayacağı ve osteoporoz ihtimali yüksek olan postmenopozal kadınlarda önerilmiştir. Östrojen tedavisi başlanmadan önce hastaların tromboemboliye yönelik ayrıntılı değerlendirilmesi ve araştırılması gereklidir¹³⁵.

Stronsiyum Ranelat; EMA onayı olup FDA onayı olmayan bu ilaç kemik yıkımını azaltıp kemik yapımı artıran ilaç olarak tanımlanmıştır. Bu sebeple yalnızca bazı Avrupa bölgelerinde tercih edilmektedir¹³⁵.

Kalsitonin; osteoklast inhibitörüdür. Nazal sprey olan preparatları postmenopozal osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır¹³⁵.

Romosozumab; monoklonal anti-sclerostin analogudur. Sclerostin osteositlerde üretilir ve kemik yapımını engeller. Romosozumab sclerostini inhibe eder, osteoblast işlevini ve kemik yoğunluğunu yükseltir, kırık ihtimalini düşürür¹⁴⁷.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi ve Evreni

“Kronik Hepatit B’de Osteoporoz ve Etki Eden Faktörler” adlı uzmanlık tez çalışmamız Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı’nda Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu’nun 14/10/2020 tarihli ve 2020/703 sayılı onayı alınarak yapılandırılmıştır. Araştırmanın evreni Eylül 2019-Kasım 2020 döneminde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran 18-80 yaş arasında 250 kronik hepatit B tanılı hastalardan oluşmaktadır. Araştırmanın amacında kronik hepatit B tanısıyla takip edilen hastalarda osteoporoz ve etki eden faktörlerin incelenmesi, elde edilen verilerin arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. Çalışma retrospektif olarak düzenlenmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

- Eylül 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniklerine başvuran hastalar
- 18 yaş üstündeki hastalar
- Kronik Hepatit B tanılı hastalar
- BT Kemik Dansitometri tetkiki yaptırmış olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaş altı ve 80 yaş üzeri hastalar
- BT Kemik Dansitometri tetkiki yaptırmamış olan hastalar
- Gebe hastalar
- HIV, HCV, HDV ko-enfeksiyonu olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), siroz durumu, HBV’ye yönelik antiviral ilaç kullanımı (TDF, entekavir), ek sistemik hastalıklar, osteoporoza etki eden ilaç kullanımı (PPI, glitazon, furosemid, varfarin), sigara ve alkol kullanımı, laboratuvar değerleri, klinik takipleri ve radyolojik görüntülemelerine dair takip bilgileri hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sistemi üzerinden hasta bilgi formlarına kaydedildi.

Kronik Hepatit B tanı kriteri olarak 6 aydan daha uzun süre kanda HbsAg’nin pozitif bulunması; HbeAg pozitif olan hastalarda serum HBV DNA >20.000 IU/ml olması, HbeAg negatif olan hastalarda serum HBV DNA >2.000

IU/ml olması, AST ve ALT seviyelerinin kalıcı veya aralıklı olarak yüksek seyretmesi, karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ile birlikte kronik hepatit B bulgularının olması kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların KMY belirlenmesi için L2-L4 vertebralara yönelik kantitatif bilgisayarlı tomografileri (QCT) ile ortalama kemik dansitometrileri ölçülüp kayıt altına alındı. QCT raporlarında KMY skorlarına göre normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olarak sınıflandırıldı.

- KMY 120 mg/cm³ ve üzeri değerler normal,
- KMY 80 mg/cm³ ve üzeri değerler ile 120 mg/cm³ arasındaki değerler osteopeni,
- KMY 80 mg/cm³ altındaki değerler osteoporoz olarak kabul edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi Anova, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren parametreler için Post-Hoc analizler kullanıldı, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen tüm sonuçlar $p < 0,05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Verilerin genel dağılımları incelendi, buna göre çalışmaya alınan hastaların yaş, VKİ, antiviral tedavi süresi verileri, KMY dağılımları ve klinik özellikleri tablo 8, tablo 9 ve tablo 10'da özetlenmiştir.

Hastaların ortalama yaşı $53,4 \pm 11,2$ yıl idi. Ortalama VKİ $27,4 \pm 3,9$ olduğu saptandı. Antiviral tedavi süresi ortalama $6,56 \pm 2,8$ yıl idi (n=181).

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların yaş, VKİ, antiviral tedavi süresi verileri

	Ortalama $\pm$ SD
Yaş	$53,4 \pm 11,2$
VKI	$27,4 \pm 3,9$
Antiviral Tedavi Süresi (Yıl) (n=181)	$6,56 \pm 2,8$

Kemik mineral yoğunluklarına göre gruplandırdığımızda; hastaların %37,6'sının normal, %42'si osteopeni ve %20,4'ünün de osteoporoz olduğu saptandı.

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların KMY dağılımları

	n	%
Grup		
Normal	94	37,6
Osteopeni	105	42,0
Osteoporoz	51	20,4

Çalışmamızdaki 250 hastanın 146'sı (%58,4) erkek, 104'ü (%41,6) kadın hastadan oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($53,7 \pm 12,1$, $52,8 \pm 9,9$ yıl) (p=0.550). Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama KMY (mg/cm^3) değeri $112,6 \pm 37,1$ ($9,2$ - 213) mg/cm^3 idi. Hastalar KMY (mg/cm^3) skorlamasına göre gruplandırıldı.

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	146	58,4
Kadın	104	41,6
Ek Hastalık		
Yok	144	57,6
Var	106	42,4
DM	55	22,0
HT	55	22,0
KAH	35	14,0
Hiperlipidemi	4	1,6
Hipotiroidi	11	4,4
KBY	5	2,0
Kemik Yoğunluğunu Etkileyen İlaç Kullanımı (PPI, glitazon, furosemid, varfarin)		
Yok	204	81,6
Var	46	18,4
Siroz Varlığı		
Hayır	216	86,4
Evet	34	13,6
Antiviral		
İlaçsız	69	27,6
TDF	125	50,0
Entekavir	56	22,4
Sigara		
Hayır	209	83,6
Evet	41	16,4
Alkol		
Hayır	236	94,4
Evet	14	5,6

Gruplara Göre Dağılımlar

Çalışmaya alınan 250 hastanın kemik yoğunluğu durumuna göre dağılımları incelendi. KMY sonuçlarına göre kemik mineral yoğunluğu normal, osteopeni ve osteoporoz gruplarındaki hastaların klinik özelliklerinin dağılımı tablo 11’de özetlenmiştir.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Normal ve osteopeni grupları arasında cinsiyet açısından istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken; osteoporoz grubundaki kadın oranının diğer gruplara göre istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,046$).

Gruplar arasında ek sistemik hastalıkların varlığı (DM, HT, KAH, KBY, Hiperlipidemi), bu hastalıklardan DM ve HT oran dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ek sistemik hastalık varlığı, bu hastalıklardan DM ve HT oran dağılımları, osteopeni ve osteoporoz gruplarında normal KMY grubuna

göre istatistik anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Osteopeni ve osteoporoz grupları arasında ek sistemik hastalık varlığı, bu hastalıklardan DM ve HT oran dağılımları açısından istatistik anlamlı fark saptanmamıştır.

Kemik yoğunluğunu etkileyen ilaç (PPI, glitazon, furosemid, varfarin) kullanımına bakıldığında; bu ilaçları kullananlarda osteopeni ve osteoporoz görülme oranları daha yüksek bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,030$). Osteopeni ve osteoporoz grupları arasında istatistik anlamlı fark saptanmamıştır.

Siroz hastalarında osteopeni ve osteoporoz oranının istatistiksel açıdan anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır ($p=0,049$).

Antiviral tedavi (Entekavir, TDF), alkol ve sigara kullanımı ile kemik yoğunluğu grupları arasında istatistiksel anlam oluşturan fark saptanmamıştır.

Tablo 11. Gruplara göre hastaların klinik özelliklerinin dağılımı

	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	p
Cinsiyet							
Erkek	58	61,7	66	62,9	22	43,1	0,046
Kadın	36	38,3	39	37,1	29	56,9	
Ek Hastalık							
Yok	71	75,5	50	47,6	23	45,1	0,0001
Var	23	24,5	55	52,4	28	54,9	
DM							
Yok	83	88,3	74	70,5	38	74,5	0,008
Var	11	11,7	31	29,5	13	25,5	
HT							
Yok	84	89,4	75	71,4	36	70,6	0,003
Var	10	10,6	30	28,6	15	29,4	
Kemik Yoğunluğunu Etkileyen İlaç Kullanımı (PPI, glitazon, furosemid, varfarin)							
Yok	84	89,4	83	79,0	37	72,5	0,030
Var	10	10,6	22	21,0	14	27,5	
Siroz Varlığı							
Hayır	87	92,6	89	84,8	40	78,4	0,049
Evet	7	7,4	16	15,2	11	21,6	
Antiviral							
İlaçsız	27	28,7	27	25,7	15	29,4	0,378
TDF	49	52,1	48	45,7	28	54,9	
Entekavir	18	19,1	30	28,6	8	15,7	
Sigara							
Hayır	77	81,9	86	81,9	46	90,2	0,362
Evet	17	18,1	19	18,1	5	9,8	
Alkol							
Hayır	89	94,7	97	92,4	50	98,0	0,350
Evet	5	5,3	8	7,6	1	2,0	

KMY gruplarına göre yaş, VKİ, antiviral tedavi süresi ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması tablo 12 ve tablo 13'te özetlenmiştir.

Osteoporoz grubundaki hastaların yaş ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu ($p=0,0001$); normal kemik mineral yoğunluğuna sahip olan grup ile osteopeni grubu arasında yaş dağılımı açısından istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Gruplar arasında VKİ, antiviral tedavi süresi açısından istatistiksel anlam oluşturan bir fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Gruplara göre hastaların yaş, VKİ ve antiviral tedavi sürelerinin karşılaştırılması

	NORMAL (n=94)	OSTEOPENİ (n=105)	OSTEOPOROZ (n=51)	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	p
YAŞ	59,4 $\pm$ 10,4	51,9 $\pm$ 10,2	45,2 $\pm$ 8,2	0,0001
VKİ	27,2 $\pm$ 4,5	27,3 $\pm$ 3,4	27,8 $\pm$ 3,8	0,668
Antiviral Tedavi Süresi	6,7 $\pm$ 3,2	6,8 $\pm$ 2,6	5,7 $\pm$ 2,5	0,154

Normal kemik mineral yoğunluğu olan grup, osteopeni grubu ve osteoporoz grupları arasında; ortalama ALP değeri, ortalama fosfor değerleri açısından gruplar arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Osteoporoz ve osteopeni grubundaki hastaların ortalama ALP değerinin KMY normal gruba göre istatistiksel yönden anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p=0,020$); osteoporoz ile osteopeni grupları arasında ortalama ALP dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Osteoporoz grubundaki hastaların fosfor ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p=0,008$); normal kemik mineral yoğunluğuna sahip olan grup ile osteopeni grubu arasında fosfor dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo 13. Gruplara göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	NORMAL (n=94)	OSTEOPENİ (n=105)	OSTEOPOROZ (n=51)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
AST	25,8±8,5	27,4±13,7	26,1±9,5	0,588
ALT	25,2±14,2	26,3±15,2	23,1±14,7	0,452
ALP	68,8±23,7	75,4±27,1	81,5±31,0	0,020
GGT	24,1±15,6	32,4±47,3	40,9±115,7	0,276
T Bil	0,72±0,6	0,78±0,6	0,64±0,3	0,340
D Bil	0,15±0,3	0,13±0,1	0,11±0,1	0,452
Albumin	4,35±0,3	4,35±0,4	4,32±0,3	0,860
Kalsiyum	9,43±0,4	9,54±0,5	9,52±0,5	0,176
Fosfor	3,26±0,6	3,29±0,6	3,55±0,5	0,008
Sodyum	139,9±2,2	139,2±3,0	139,9±1,9	0,062
Potasyum	4,38±0,4	4,41±0,4	4,47±0,4	0,429
Kreatinin	0,87±0,7	0,76±0,2	0,78±0,2	0,229
PTH	55,1±32,6	51,2±22,5	54,7±21,1	0,539
D VİT	25,5±8,9	26,3±8,1	28,9±9,8	0,080
İdrar Ca	11,8±8,9	11,4±10,1	12,2±8,7	0,896
İdrar P	56,7±33,9	55,9±36,4	60,5±31,9	0,740
Hb	13,8±1,9	14,1±1,7	13,8±1,5	0,492
Wbc	6,57±1,9	6,52±1,6	6,63±2,3	0,952
Plt	236,3±65,7	227,8±65,8	241,1±72,9	0,456
İNR	1,00±0,1	1,02±0,2	1,05±0,4	0,530

Siroz olan 34 hastayı analiz dışında bıraktığımızda kemik yoğunluğu durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması tablo 14, tablo 15 ve tablo 16'da özetlenmiştir.

Gruplar incelendiğinde sonuçların yukarıdakilerden farklı olmadığı saptanmıştır. Gruplar arasında yaş, ortalama ALP, ortalama fosfor, cinsiyet, ek sistemik hastalık (DM, HT, KAH, KBY, Hiperlipidemi) ve kemik yoğunluğunu etkileyen ilaç kullanım varlığı (PPI, glitazon, furosemid, varfarin) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Tablo 14. Siroz olmayan hastaların kemik yoğunluğu gruplarına göre yaş, VKİ, antiviral tedavi sürelerinin karşılaştırılması

	NORMAL (n=87)	OSTEOPENİ (n=89)	OSTEOPOROZ (n=40)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
YAŞ	61,2±8,5	55,0±7,2	48,8±4,3	0,0001
VKİ	27,2±4,4	27,4±3,5	27,3±3,8	0,933
Antiviral Tedavi Süresi (Yıl)	6,7±3,1	6,8±2,6	5,7±2,1	0,237

Tablo 15. Siroz olmayan hastaların kemik yoğunluğu gruplarına göre klinik özelliklerinin dağılımı

	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		
	n	%	n	%	n	%	p
Cinsiyet							
E	54	62,1	54	60,7	16	40,0	0,047
K	33	37,9	35	39,3	24	60,0	
Ek Hastalık							
Yok	71	75,5	50	47,6	23	45,1	0,001
Var	23	24,5	55	52,4	28	54,9	
DM							
Yok	79	90,8	64	71,9	30	75,0	0,004
Var	8	9,2	25	28,1	10	25,0	
HT							
Yok	78	89,7	63	70,8	28	70,0	0,003
Var	9	10,3	26	29,2	12	30,0	
Kemik Yoğ Etkileyen İlaç Kullanımı(PPI, glitazon, furosemid, varfarin)							
Yok	84	89,4	83	79,0	37	72,5	0,030
Var	10	10,6	22	21,0	14	27,5	
Antiviral							
İlaçsız	27	28,7	27	25,7	15	29,4	0,279
TDF	49	52,1	48	45,7	28	54,9	
Entekavir	18	19,1	30	28,6	8	15,7	
Sigara							
Hayır	71	81,6	73	82,0	37	92,5	0,254
Evet	16	18,4	16	18,0	3	7,5	
Alkol							
Hayır	82	94,3	82	92,1	39	97,5	0,491
Evet	5	5,7	7	7,9	1	2,5	

Tablo 16. Siroz olmayan hastaların kemik yoğunluğu gruplarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	NORMAL (n=87)	OSTEOPENİ (n=89)	OSTEOPOROZ (n=40)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
AST	25,2±8,1	25,5±11,2	24,1±5,7	0,702
ALT	24,7±13,6	25,7±15,5	21,6±9,9	0,307
ALP	67,3±22,9	72,4±25,6	76,6±22,9	0,022
GGT	22,1±9,8	32,0±50,5	24,7±9,9	0,136
T Bil	0,70±0,6	0,68±0,5	0,57±0,2	0,386
D Bil	0,15±0,3	0,11±0,1	0,09±0,1	0,279
Albumin	4,37±0,3	4,41±0,3	4,41±0,3	0,590
Kalsiyum	9,44±0,4	9,57±0,4	9,58±0,4	0,100
Fosfor	3,28±0,6	3,31±0,6	3,58±0,4	0,005
Sodyum	140,1±2,1	139,3±2,9	140,2±1,8	0,057
Potasyum	4,37±0,3	4,43±0,4	4,49±0,4	0,229
Kreatinin	0,89±0,7	0,76±0,2	0,78±0,2	0,241
PTH	54,5±33,1	51,6±20,3	54,5±20,9	0,730
D VİT	25,7±8,8	25,9±8,3	29,3±10,3	0,087
İdrar Ca	12,1±8,9	11,6±10,4	12,9±9,4	0,792
İdrar P	56,5±33,6	52,5±31,4	55,1±30,2	0,706
Hb	13,9±1,9	14,1±1,7	13,7±1,6	0,601
Wbc	6,69±1,9	6,62±1,6	6,95±2,4	0,654
Plt	246,3±56,1	242,0±56,4	252,1±66,9	0,656
İNR	0,99±0,1	0,98±0,1	1,06±0,5	0,165

Siroz Hastalarının Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisindeki 34 siroz hastasının Child, MELD, MELD-Na skorlarına göre kemik yoğunluğunun sınıflaması tablo 17’de özetlenmiştir.

Siroz hastalarının kemik yoğunluğu durumuna göre gruplar arasında Child, MELD, MELD-Na skorları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen siroz hastalarının normal kemik mineral yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz gruplarına göre Child, MELD ve MELD-Na skorlarının karşılaştırılması

	NORMAL		OSTEOPENİ		OSTEOPOROZ		
	N	Median(Min-Max)	N	Median (Min-Max)	N	Median (Min-Max)	p
CHILD Skor	7	5(5-5)	16	5(5-9)	11	5(5-6)	0,072
MELD Skor	7	9(6-11)	16	9(6-18)	11	7(6-10)	0,051
MELD-Na Skor	7	10(6-14)	16	9(6-20)	11	7(6-11)	0,104

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B dünya çapında ortalama 400 milyon insanı enfekte etmiştir ve hastaların yaklaşık %10'u HBV ile ilişkili kronik hastalık sebebiyle kaybedilmektedir. Kronik hepatit B'de tedavinin amacı; hastalığın siroza ilerlemesinin önlenmesi, HCC gelişmesinin engellenmesi ve yaşam kalitesini artırarak sağkalımı uzatmaktır. HBV tedavisi için yeni antiviraller geliştirilmekle beraber başlıca beş antiviral mevcuttur ve en sık kullanılanları entekavir (ETV) ve tenofovirdir. Siroz olan ve olmayan karaciğer hastalıklarında metabolik kemik hastalıkları sıklıkla görülmektedir¹⁴⁸. Karaciğer hastalıklarında osteoporoza sebep olan ve gidişata zemin hazırlayan pek çok etken bulunmaktadır. Bu araştırmada, gastroenteroloji polikliniklerimizde kronik hepatit B tanısıyla takipli hastalarda osteoporoz ve buna etki eden faktörler, hastalardan elde edilen veriler ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar BT kemik dansitometri sonuçlarının KMY ölçümlerine göre; normal kemik mineral yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olarak 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların izlemlerinde aldıkları antiviral tedavi, vücut kitle indeksleri, siroz varlığı, kemik yoğunluğunu etkileyen ilaç kullanımları, sigara ve alkol kullanımları, ek sistemik hastalıkları ve laboratuvar bulguları incelenerek gruplar arasında osteoporoza sebep olabilecek durumlar araştırılmıştır.

Gallego Jojo FJ ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada hepatik osteopeni prevalansını ve büyüklüğünü, kemiğin yeniden şekillenme durumunu ve bunun karaciğer hastalığının ciddiyeti ve serum insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) seviyeleri ile ilişkisini değerlendirmişlerdir¹⁴⁹. Bu çalışmada nonalkolik, kemik mineralizasyonunu etkileyen ilaç almamış olan, hepatit B ve hepatit C ye bağlı sirozlu 32 erkek hasta, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve viral sirozun erkeklerde osteoporoza başlıca neden olan faktör olduğunu ve düşük serum IGF-I düzeylerinin bu hastalarda kemik kütlesi kaybında rol oynadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada sadece erkek hastalar ile çalışılmış olmasına rağmen, bizim çalışmamıza göre siroz hastalarında daha yüksek oranda osteoporoz saptamış olmalarının sebebi, osteoporoza sebep olan diğer etmenleri elimine ederek daha homojen bir çalışma grubu oluşturmuş olmaları olabilir (%53 - %32.3). Diğer yandan, Child B ve C hastalarının, Child A hastalarına göre önemli ölçüde kemik yoğunluğunun düşük saptandığını

bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda siroz hastalarında osteoporoz daha sık görüldü ve siroz hastaları Child A ve Child B gruplarından oluşmaktaydı. Ortanca Child skoru 5 ortanca MELD ve MELD-Na skoru 8 idi. Hastalarımızın kemik yoğunluğu durumuna göre Child, MELD, MELD-Na skorları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup sirozun şiddeti ile osteoporoz arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Javed ve arkadaşları tarafından yapılan 100 vakalık bir çalışmada, osteoporozun, Hepatit B ve C'ye bağlı sirozlu hastalarda sık görülen bir bulgu olduğu saptanmıştır¹⁵⁰. Osteoporoz, uzun süreli karaciğer hastalığı olan hastalarda daha sık olduğu, ancak karaciğer hastalığının etiyolojisi veya şiddeti ile osteoporoz arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Literatürdeki bu çalışma verilerimizi destekler nitelikte olsa da siroz hasta sayımızın az olması ve Child C grubu hastaların olmaması nedeniyle daha fazla hasta sayısı ve hasta grupları ile çalışmalar planlanması uygun olabilir. Benzer şekilde, Cijevski ve arkadaşları tarafından 150 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, osteoporoz ve osteopeni prevalansını incelemek ve ilişkili temel risk faktörlerini belirlemek için alkolik veya viral sirozlu hastalar incelenmiş ve osteoporozun sirozlu hastalarda prevalansı arttığı saptanmıştır¹⁵¹. Hastalarda osteopeni ve osteoporozun, karaciğer hastalığı süresi, kolestaz varlığı ve VKİ ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi ortalamalarının sonuçları normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz gruplarında birbirine benzer bulunmuştur. Literatürde, düşük VKİ'nin osteoporoz için risk faktörü olduğu bildirilmektedir¹⁵²⁻¹⁵⁴. Fakat çalışmamızdaki hastalarda osteoporozu etki edecek diğer risk faktörlerinin, vücut kitle indeksine göre daha ön planda kemik mineral yoğunluğunu etkilemesinden dolayı bu sonucun ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çalışmamızdaki kronik hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında osteopeni ve osteoporozun daha sık saptanması yukarıda bahsedilen literatürdeki çalışmalarla genel olarak uyumlu bulunmuştur.

Wakolbinger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli etiyolojilere bağlı kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kemik mineral yoğunluğu tomografi ile değerlendirilmiş ve karaciğer sirozunun, hastalığın ciddiyetine bakılmaksızın hem trabeküler hem de kortikal mikromimariyi bozduğu, kemik mineral yoğunluğunun tüm kemiklerde azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca siroz hastalarında fosfor ve alkalen fosfataz değerleri yüksek

bulunmuştur¹⁵⁵. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ortalama ALP değeri; osteopeni ve osteoporoz grubunda, normal kemik mineral yoğunluğu olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bunun başlıca nedeni çalışmamızdaki osteoporoz grubunda siroz hastalarının ağırlıkta bulunması sonucu özellikle viral sirozlu hastalarda hepatik osteodistrofinin neden olduğu yüksek döngülü osteoporoz ve osteomalaziden kaynaklandığı düşünülmüştür. Benzer şekilde, Gallego Jojo FJ ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada viral sirozlu hastalarda yüksek döngülü osteoporozla bağlı ALP yüksekliğinden bahsetmişlerdir¹⁴⁹. Goral ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, hepatik osteodistrofinin karaciğer sirozu olan hastalarda karşılaşılan önemli bir komplikasyon olduğunu belirtilmiş, ALP değeri siroz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur¹⁵⁶. Bu çalışmalar verilerimizi destekler niteliktedir. Yine bunun yanında ALP değerinin yükselmesi kemik oluşum indeksinin bir beliteci olabildiği gibi hepatobiliyer sistemdeki kolestatik durumlarda da yükseldiği bilinmektedir. Çalışmamıza alınan osteopeni ve osteoporoz gruplarındaki hastalarda kolestatik hadiselerden ötürü de bu ALP yüksekliği olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bunun için ALP izoenzimlerinden kemiğe spesifik ALP ile çalışılması daha uygun olacaktır.

Çalışmamızda osteoporoz grubundaki kadın oranının, osteopeni ve normal kemik mineral yoğunluğu gruplarına göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Hepatit B'nin neden olduğu osteoporoz özellikle kadın cinsiyette daha fazla belirlenmiştir, bu bulgu Min ve arkadaşları tarafından yapılmış 68.492 osteoporoz tanılı hastanın değerlendirildiği büyük kohort çalışması ile paraleldir. Bu çalışmada Hepatit B'li hastalarda özellikle kadınlarda osteoporoz riskinin daha yüksek olabileceği belirtilmiştir¹⁵⁷. Hem tip 1 (postmenopozal) hem tip 2 (senil) osteoporoz kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bilinmektedir¹²³. Çalışmamızdaki hastalarımızdan osteoporoz grubundaki kadın hastaların büyük çoğunluğu postmenopozal dönemdeki kadınlardan oluşmaktaydı. Bu veriler genel olarak literatürle uyumlu düzeydedir.

Aung ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kemik mikro damar yapılarının bozularak tip1 DM'de KMY'de azalma ile beraber artan kırık riski olduğunu, tip 2 DM'de KMY normal veya artmış olmasına rağmen azalmış kemik kalitesinden dolayı kırılabilirliğin arttığı belirtilmiştir¹⁵⁸. Nakagami ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada hipertansiyonun aşırı üriner

kalsiyum sekresyonuna yol açmasından dolayı sekonder hiperparatiroidizme neden olması ve buna bağlı olarak kemikten kalsiyum salınması sonucu osteoporoza yol açtığı belirtilmiştir. Ek olarak hipertansiyonda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasından dolayı, anjiyotensin II osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu indükleyerek osteoklastların aktivasyonu sonucunda osteoporoza neden olduğu vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmada kronik böbrek hastalarında böbrek fonksiyonlarının bozulması sonucunda aşırı fosfor birikimi sekonder hiperparatiroidizme neden olarak benzer şekilde osteoporoza sebep olduğu belirtilmiştir¹⁵⁹. Laroche ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada kardiyovasküler hastalıkla osteoporoz arasındaki ilişkinin; sigara içme, kadınlarda östrojen yoksunluğu, düşük fiziksel aktivite ve diyabet gibi risk faktörlerinden, ek olarak aterom plak kalsifikasyonu, proinflamatuvar sitokinler (interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-a), osteoprotegerin, sklerostin ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) dahil olmak üzere kemik döngüsünde de rol oynayan sitokinlerden ve büyüme faktörlerinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Çalışmada kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda düşük kemik yoğunluğu ve osteoporotik kırık riskinin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır¹⁶⁰. Parhami ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada hiperlipidemi, lipid oksidasyonunu içeren benzer bir biyolojik mekanizmayı izleyerek sadece aterosklerotik plak oluşumuna değil aynı zamanda osteoporoza da katkıda bulunduğunu, lipid düşürücü ajanların hem aterosklerotik kalsifikasyonu hem de osteoporozu azalttığını belirtmişlerdir¹⁶¹. Çalışmamızda DM, HT, KBY, KAH, hiperlipidemi gibi sistemik hastalıklar, osteopeni ve osteoporoz gruplarında daha fazla saptanmıştır ve bu veriler yukarıda bahsedilen literatürdeki çalışmalarla genel olarak uyumludur.

O'Connell ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada başta glukokortikoidler olmak üzere aromataz inhibitörleri, gonadotropin salgılayan hormon agonistleri, tiroid replasman tedavisi, antiepileptikler, antidepresanlar, antipsikotikler, lityum, proton pompa inhibitörleri, tiazolidindionlar, loop diüretikler, heparinler ve varfarin, A vitamini ve siklosporin gibi ilaç kullanımına bağlı osteoporozdan bahsedilmektedir¹⁶². Çalışmamızda kemik yoğunluğunu olumsuz etkileyen PPI, loop diüretikler, tiazolidindionlar, varfarin gibi ilaç kullanımı osteopeni ve osteoporoz gruplarında daha fazla saptanmış olup bu veriler literatürle uyumlu düzeydedir.

Hasta grubumuzda normal KMY olan grubun yaş ortalaması $59,4 \pm 10,4$, osteopeni grubundaki hastaların yaş ortalaması $51,9 \pm 10,2$ ve osteoporoz grubundaki hastaların yaş ortalaması $45,2 \pm 8,2$ saptanmıştır. Üç gruptan normal KMY olan grup ile osteopeni grubu arasında yaş dağılımı açısından istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı, osteoporoz grubundaki hastaların yaş ortalamasının diğer gruplara göre istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Literatürde yaş arttıkça ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz insidansının arttığı bilinmektedir¹²⁶. Bu verimizin literatürle uyumsuz olma sebebinin hasta sayımızın yetersiz olmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir ve daha fazla hasta sayısı ile çalışılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki tedavi almayan hastalar, TDF kullanan hastalar, ETV kullanan hastaların karşılaştırılması sonucunda; bu 3 grup arasında osteopeni ve osteoporoz oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı saptanmıştır. Antiviral kullanımının hem sirozu olan hem de sirozu olmayan hastalarda osteoporoz ve osteopeni insidansında bir artışa yol açmadığı görülmüştür ($p=0.279$). Benzer şekilde, Wei ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 5 yıllık medyan takip süresince TDF veya ETV ile tedavi edilen KHB hastalarında osteopeni, osteoporoz insidansında önemli bir artış olmadığını bildirilmektedir¹⁶³. Gill ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada uzun süreli tedavi gören farklı etnik kökenlere sahip KHB hastalarında azalmış KMY prevalansı saptanmış ve olası neden olarak D vitamini eksikliği bildirilmiş, TDF ile ilişki saptanmadığı rapor edilmiştir¹⁶⁴. Tien ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada TDF ya da ETV ile tedavi edilen KHB hastalarında tedavi edilmemiş KHB hastalarına kıyasla böbrek fosfat kaybı ve anormal kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiş ve 18 aydan fazla TDF veya ETV ile tedavi edilen hastalarda osteopeni veya osteoporoz riskinde artış olmadığı bildirilmiştir¹⁶⁵. Bunchorntavakul ve arkadaşları tarafından yapılmış prospektif bir çalışmada sirozu olmayan kronik hepatit B hastalarında nükleozid analogları alan (8'i lamivudin, 2'si entekavir) ve nükleotid analogları alan (7'si tenofovir, 3'ü adefovir) hastalarda gruplar arasında KMY'de anlamlı değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir¹⁶⁶. Yukardaki çalışmalar verilerimizi destekler nitelikte olsa da literatürde HIV ve hepatit B tedavisinde ilk sıra ajanlar arasında olan TDF'nin kemik mineral yoğunluğunu azalttığına dair görüşler de

mevcuttur¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Örneğin Hajiani ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, 12 aydan uzun süre Tenofovir alan kronik hepatit B hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kemik yoğunluğunda önemli bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca Tenofovir'i daha uzun süre kullanan hastalarda osteoporoz ve osteopeni daha fazla raporlandığı belirtilmiştir¹⁶⁷. Çalışmamızın kronik hepatit B hastaları evreni üzerine kurulması, dolayısıyla sağlıklı kontrol grubu ile herhangi bir karşılaştırma yapılmaması, çalışmalardaki ortalama antiviral ilaç kullanım sürelerinin farklılığı, çalışma popülasyonuna alınan hasta sayılarının farklılığı ve hasta gruplarımızın risk faktörleri açısından heterojen olmasının elde ettiğimiz bulgular üzerinde etkili olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Literatürde sigara kullanımı ve kronik alkolizmin kemik kütlesinde azalmaya yol açtığı, osteoporoz gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir¹⁷⁰⁻¹⁷². Çalışmamızda sigara ve alkol kullanımı ile osteopeni/osteoporoz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,254$ $p=0,491$), bu bulgunun çalışmamıza dahil edilen hastaların sigara ve alkol kullanımının nitelik açısından değerlendirilmesi ve osteopeni/osteoporoz grubunda daha yüksek oranda ek hastalıklara sahip kişilerin bulunması; dolayısıyla ek hastalıklar nedeniyle uzun süreli tedavi gören hastalarda sigara ve alkol alışkanlığının daha düşük oranda bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kronik hepatit B hastalarında siroz durumu, yaş, cinsiyet, VKİ, antiviral ilaç kullanımı gibi faktörlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkileri araştırıldı. Çalışmamızın retrospektif karakterde ve tek merkezli olması, çalışma grubumuzda sağlıklı kontrol grubunun olmaması, hastaların antiviral tedavi öncesinde kemik mineral yoğunluğunun ölçülmüş olmaması en önemli kısıtlayıcı faktörler arasındaydı.

Bunlarla beraber kronik hepatit B hastalarında osteoporoza etki edecek faktörlerin varlığının gün yüzüne çıkarılması, ortalama 6 yıl ve üzeri tedavi süresine sahip hastalardan oluşması ve gerçek yaşam verilerinin sunulması açısından çalışmamız önemli sonuçlar sunmaktadır.

1. Hepatik osteodistrofi viral hepatite bağlı gelişen komplikasyonlar arasındadır ve hem siroz olan hem de siroz olmayan KHB hastaları için kemik mineralizasyonunu etkileyen bir risk faktörüdür.
2. Hepatit B hastalarında siroz gelişmesi hem osteopeni hem de osteoporoz insidansını arttırmaktadır.
3. Hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında sirozun şiddeti; Child skoru, MELD skoru, MELD-Na skoru ile osteopeni/osteoporoz arasında korelasyon olmadığı görülmektedir.
4. Hepatit B'ye bağlı gelişen kemik mineralizasyon bozukluklarında; kemik formasyon belirteçlerinden ALP yüksekliği görülebilmektedir.
5. Hepatit B'nin neden olduğu osteoporoz kadın cinsiyette daha sık gelişebilmektedir.
6. Ortalama 5 ila 6 yıl TDF veya ETV ile tedavi edilen kronik hepatit B hastalarında osteopeni/osteoporoz insidansında önemli bir artış olmadığı görülmektedir.

Yukarıdaki sonuçlar ışığında kronik hepatit B hastalarının hem siroza ilerleme hem de osteoporoz gelişimi açısından erken yaşta periyodik aralıklarla takip edilmesinin osteoporoz insidansını azaltabileceği düşünülmektedir. Bu hasta grubunda laboratuvar için gereğinde ALP izoenzimlerinden kemik spesifik ALP ile çalışılmalı, kullanmakta oldukları kemik mineral yoğunluğunu etkileyen ilaçlar revize edilmeli ve gereğinde değiştirilmeli, iyi besleyici diyetle uyumları

sağlanmalı, yeterli güneş ışığına maruz kalmaları tavsiye edilmeli, gereken hastalara D vitamini desteği ve osteoporoz tedavisi başlanmalıdır. Bununla birlikte daha geniş hasta popülasyonu ve uzun vadeli prospektif çalışmalar düzenlenmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Salisbury D, Ramsay M, Noakes K. Immunisation against infectious diseases: The Stationery Office; 2006.
2. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1118-29.
3. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2016;388:1081-8.
4. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13:S47-S9.
5. Grimm D, Thimme R, Blum HE. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatology international* 2011;5:644-53.
6. Pawlotsky J-M. EASL clinical practice guidelines. *Journal of hepatology* 2009;50:243.
7. Liaw Y-F, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1521-31.
8. Peck W. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
9. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clinics in liver disease* 2005;9:747-66.
10. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271-8.
11. Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, et al. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatology international* 2010;30:893-9.
12. Rouillard S, Lane NE. Hepatic osteodystrophy. *Hepatology* 2001;33:301-7.
13. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 2016;7:128-35.

14. Huang C-C, Kuo T-M, Yeh C-T, et al. One single nucleotide difference alters the differential expression of spliced RNAs between HBV genotypes A and D. *Virus research* 2013;174:18-26.
15. Lau JY, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *The Lancet* 1993;342:1335-40.
16. Kao J-H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *The Korean journal of internal medicine* 2011;26:255.
17. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic reviews* 2006;28:112-25.
18. Borgia G, Gentile I. Treating chronic hepatitis B: today and tomorrow. *Current medicinal chemistry* 2006;13:2839-55.
19. Lürman A. Eine icterusepidemie. *Ber Klin Wochenschr* 1885;22:20-3.
20. Blumberg BS, Alter HJ. A new antigen in leukemia sera. *Jama* 1965;191:541-6.
21. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
22. Organization WH. Hepatitis B vaccines. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2004;79:255-63.
23. Perz J, Farrington L, Armstrong G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis: global estimates of fractions attributable to viral hepatitis infection. Bethesda, ed *Hepatocellular Carcinoma: Screening, Diagnosis, Management*: National Institutes of Health 2004.
24. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *Journal of infectious diseases* 1985;151:599-603.
25. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human

- immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 1991;163:454-7.
26. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20:992-1000.
27. Lok S, Kaplan SL. Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis of infections. UpToDate, Rose, BD (Ed), UpTo-Date, Waltham, MA 2007.
28. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1-3.
29. RP P. The management of chronic hepatitis B. *The American Journal of Medicine* 1994;96:34S.
30. Rehermann B, Lau D, Hoofnagle JH, Chisari FV. Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B virus infection. *The Journal of clinical investigation* 1996;97:1655-65.
31. Bertoletti A, Hong M. Age-dependent immune events during HBV infection from birth to adulthood: an alternative interpretation. *Frontiers in immunology* 2014;5:441.
32. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nature medicine* 1996;2:1104-8.
33. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
34. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000;32:1117-24.
35. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-3.

36. Lau JY, Bain VG, Davies SE, et al. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 1992;102:956-62.
37. Carman W, Hadziyannis S, McGarvey M, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *The Lancet* 1989;334:588-91.
38. Lok A, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994;91:4077-81.
39. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *Jama* 1990;263:1218-22.
40. Beasley R, Hwang L-Y, Lin C-C, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *The Journal of infectious diseases* 1982;146:198-204.
41. Kim W, Ishitani M, Dickson E. Rising burden of Hepatitis B in the United States should'the other'virus be forgotten? *Hepatology*; 2002: WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA p. 222A-A.
42. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W-C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *New England Journal of Medicine* 1975;292:771-4.
43. Teo E-K, Lok AS. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection. *UpToDate*: June 2006.
44. Lin C-L, Kao J-H, Chen B-F, Chen P-J, Lai M-Y, Chen D-S. Application of hepatitis B virus genotyping and phylogenetic analysis in intrafamilial transmission of hepatitis B virus. *Clinical infectious diseases* 2005;41:1576-81.
45. Goh K. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1997;26:671-81.

46. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection-an update. *Microbial cell* 2016;3:420.
47. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet* 2011;378:571-83.
48. De Feo T, Poli F, Mozzi F, Moretti M, Scalamogna M, Kidney C. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBC positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier. p. 1238-9.
49. Hoft RH, Pflugfelder SC, Forster RK, Ullman S, Polack FM, Schiff ER. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation. *Cornea* 1997;16:132-7.
50. Fabrizio F, Bunnapradist S, Martin P. Transplanting kidneys from donors with prior hepatitis B infection: one response to the organ shortage. *Journal of nephrology* 2002;15:605-13.
51. Goh K, Ding J, Monteiro E, Oon C. Hepatitis B infection in households of acute cases. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1985;39:123-8.
52. Kumar S, Pound DC. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Postgraduate medicine* 1992;92:55-68.
53. Frösner G, Schomerus H, Wiedmann K, et al. Diagnostic significance of quantitative determination of hepatitis B surface antigen in acute and chronic hepatitis B infection. *European journal of clinical microbiology* 1982;1:52-8.
54. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of Liver Disease, Nuclear HBcAg, Viral Replication, and Hepatitis B Virus DNA in Liver and Serum of HBcAg Vs. Anti-HBe Positive Carriers of Hepatitis B Virus. *Hepatology* 1983;3:656-62.
55. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Annals of internal medicine* 1981;94:744-8.

56. Chau KH, Hargie MP, Decker RH, Mushahwarand IK, Overby LR. Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. *Hepatology* 1983;3:142-9.
57. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling C-M, Frösner GG, Deinhardt F. Viral hepatitis, type B: studies on natural history and prevention re-examined. *New England Journal of Medicine* 1979;300:101-6.
58. Shiels MT, Taswell HF, Czaja AJ, Nelson C, Swenke P. Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1987;93:675-80.
59. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: screening, prevention, diagnosis, and treatment. *American family physician* 2019;99:314-23.
60. Esteban R. Management of chronic hepatitis B: an overview. *Seminars in liver disease*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New p. 001-6.
61. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101.
62. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
63. Liver EAFTSOT. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2017;67:370-98.
64. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-83.
65. Friedman SL. Liver fibrosis—from bench to bedside. *Journal of hepatology* 2003;38:38-53.
66. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2008;371:838-51.
67. Dooley JS, Lok AS, Garcia-Tsao G, Pinzani M. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*: John Wiley & Sons; 2018.

68. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet* 2012;380:2095-128.
69. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2014;383:1749-61.
70. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20:7312.
71. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-9.
72. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation* 2005;115:209-18.
73. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology* 2006;44:217-31.
74. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Current gastroenterology reports* 2013;15:1-6.
75. D'amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;39:1180-93.
76. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
77. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis* 2004;11:97-107.
78. Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *The lancet* 2009;373:582-92.
79. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology* 2006;45:529-38.

80. De Jongh FE, Janssen HL, Robert A, Hop WC, Schalm SW, Van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992;103:1630-5.
81. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *Journal of hepatology* 1994;21:656-66.
82. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of hepatology* 2008;48:335-52.
83. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British journal of surgery* 1973;60:646-9.
84. Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2010;121:192.
85. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
86. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003;52:134-9.
87. Bambha K, Kamath PS. Model for end-stage liver disease (MELD). UpToDate version 2016;13.
88. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases tPPCotACoG. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-38.
89. Hsu Y-C, Chung C-S, Wang H-P. Application of endoscopy in improving survival of cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *International journal of hepatology* 2011;2011.
90. Lee YY, Tee H-P, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20:1790.

91. de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of hepatology* 2005;43:167-76.
92. Simonetto DA, Shah VH, Kamath PS. Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Clinics in liver disease* 2014;18:335-45.
93. Parsi MA, Atreja A, Zein NN. Spontaneous bacterial peritonitis: recent data on incidence and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004;71:569-77.
94. Starr SP, Raines D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. *American family physician* 2011;84:1353-9.
95. Albilllos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. *Disease markers* 2011;31:121-8.
96. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
97. Ripoll C, Lastra P, Rincón D, Catalina V, Bañares R. Comparison of MELD, HVPG, and their changes to predict clinically relevant endpoints in cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2012;47:204-11.
98. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1071-81.
99. Runyon BA, Sterns R, Forman J. Hepatorenal syndrome. *Uptodate* [Serial online] Version 2015;19.
100. Blei AT, Córdoba J, Gastroenterology PPCotACo. Hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology* 2001;96:1968-76.
101. Riordan SM, Williams R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Mass Medical Soc*; 2010.
102. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the

Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.

103. Tang LS, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic hepatitis B infection: a review. *Jama* 2018;319:1802-13.
104. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-80.
105. Aggarwal R, Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection. *Bmj* 2004;329:1080-6.
106. Papatheodoridis G, Hadziyannis S. Current management of chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;19:25-37.
107. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *Journal of hepatology* 2015;62:363-70.
108. Lampertico P, Invernizzi F, Viganò M, et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study. *Journal of hepatology* 2015;63:1118-25.
109. Lok AS, McMahon BJ, Brown Jr RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.
110. Lok AS. Hepatitis B virus: Overview of management.
111. Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology international* 2008;2:263-83.
112. Arends JE, Lieveld FI, Ahmad S, Ustianowski A. New viral and immunological targets for hepatitis B treatment and cure: a review. *Infectious diseases and therapy* 2017;6:461-76.

113. Ghany MG. Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: the role of nucleos (t) ide analogues and peginterferon. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2017;31:299-309.
114. Chang T-T, Gish RG, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2006;354:1001-10.
115. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2016;1:185-95.
116. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2016;1:196-206.
117. Kaye D. US Food and Drug Administration Approves Gilead's Vemlidy (Tenofovir Alafenamide) for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. OXFORD UNIV PRESS INC JOURNALS DEPT, 2001 EVANS RD, CARY, NC 27513 USA; 2017.
118. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2019;34:2004-10.
119. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
120. Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects. *Gastroenterology* 2014;146:15-9.

121. Group WS. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
122. Cooper C, Campion G, Melton Lr. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporosis international 1992;2:285-9.
123. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff M, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis international 2014;25:2359-81.
124. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. Journal of Bone and Mineral Research 2000;15:710-20.
125. Dawson-Hughes B, Gold D, Rodbard H, et al. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation 2003.
126. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. The Lancet 2002;359:1761-7.
127. Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis. Osteoporosis international 1999;10:259.
128. Tuzun S, Eskiurt N, Akarimak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporosis international 2012;23:949-55.
129. Giversen I. Time trends of mortality after first hip fractures. Osteoporosis International 2007;18:721-32.
130. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporosis international 2009;20:1633-50.
131. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. Nature medicine 2011;17:1235-41.

132. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews* 2000;21:115-37.
133. Manolagas S, Kousteni S, Jilka R. Sex steroids and bone. *Recent progress in hormone research* 2002;57:385-410.
134. Manolagas SC, Rosen C, Mulder J. Pathogenesis of osteoporosis. *Waltham: Uptodate* 2011:1-150.
135. Akalın A, Alış M, Altun B, Akyay Z, Karakaya Arpacı D, Atmaca A. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2020.
136. Raef H, Al-Bugami M, Balharith S, et al. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective. *Annals of Saudi medicine* 2011;31:111-28.
137. Kanis J, Odén A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis international* 2007;18:1033-46.
138. Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice: Springer; 2004.
139. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97:1802-22.
140. Kanis J, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international* 2008;19:399-428.
141. Lewiecki E, Gordon C, Baim S, et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporosis International* 2008;19:1369-78.
142. Jahng JS, Kang KS, Park HW, Han MH. Assessment of bone mineral density in postmenopausal and senile osteoporosis using quantitative CT. *Orthopedics* 1991;14:1101-5.

143. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international* 2013;24:23-57.
144. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine practice* 2010;16:1-37.
145. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice* 2020;26:1-46.
146. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013;75:392-6.
147. Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *Journal of Bone and Mineral Research* 2008;23:860-9.
148. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841.
149. Gallego-Rojó 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* 1998;28:695-9.
150. Javed M, Saeed A, Khan IM, et al. Frequency of osteoporosis in patients with cirrhosis due to hepatitis B and hepatitis C: a study of 100 cases. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad* 2009;21:51-3.
151. Cijevschi C, Mihai C, Zbranca E, Gogalniceanu P. Osteoporosis in liver cirrhosis. *Romanian journal of gastroenterology* 2005;14:337-41.

152. Cui R, Zhou L, Li Z, Li Q, Qi Z, Zhang J. Assessment risk of osteoporosis in Chinese people: relationship among body mass index, serum lipid profiles, blood glucose, and bone mineral density. *Clinical interventions in aging* 2016;11:887.
153. Li K-H, Liu Y-T, Yang Y-W, Lin Y-L, Hung M-L, Lin I-C. A positive correlation between blood glucose level and bone mineral density in Taiwan. *Archives of osteoporosis* 2018;13:1-7.
154. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Archives of internal medicine* 2002;162:2217-22.
155. Wakolbinger R, Muschitz C, Scheriau G, et al. Bone microarchitecture and bone turnover in hepatic cirrhosis. *Osteoporosis International* 2019;30:1195-204.
156. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG* 2010;16:1639.
157. Min C, Bang WJ, Kim M, Oh DJ, Choi HG. The association between hepatitis and osteoporosis: A nested case-control study using a national sample cohort. *Archives of osteoporosis* 2019;14:1-7.
158. Aung M, Amin S, Gulraiz A, Gandhi FR, Escobar JAP, Malik BH. The Future of Metformin in the Prevention of Diabetes-Related Osteoporosis. *Cureus* 2020;12.
159. Nakagami H, Morishita R. Hypertension, CKD and bone metabolism. *Clinical calcium* 2011;21:685-9.
160. Laroche M, Pécourneau V, Blain H, et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine* 2017;84:427-32.
161. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:2346-8.
162. O'Connell MB, Borgelt LM, Bowles SK, Vondracek SF. Drug-induced osteoporosis in the older adult. *Aging health* 2010;6:501-18.

163. Wei MT, Le AK, Chang MS, et al. Antiviral therapy and the development of osteopenia/osteoporosis among Asians with chronic hepatitis B. *Journal of medical virology* 2019;91:1288-94.
164. Gill U, Al-shamma S, Burke K, et al. P61 Bone mineral density loss in tenofovir treated Chronic Hepatitis B Virus (HBV) patients is a consequence of Vitamin D deficiency and not Tenofovir therapy. *Gut* 2011;60:A28-A.
165. Tien C, Xu JJ, Chan LS, et al. Long-term treatment with tenofovir in Asian-American chronic hepatitis B patients is associated with abnormal renal phosphate handling. *Digestive diseases and sciences* 2015;60:566-72.
166. Bunchorntavakul C, Taweewattanakitbavorn V, Atsawarungruangkit A. Bone mineral density and renal function in chronic hepatitis B patients receiving nucleotide versus nucleoside analogs: a pilot prospective study. *J Med Assoc Thai* 2016;99:S1-S8.
167. Hajiani E, Parsi A, Seyedian SS, Rajaei E, Jolodarian P. Comparing the frequency of osteoporosis and osteopenia in chronic hepatitis B patients with and without tenofovir treatment. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2020;8:428-31.
168. Huang P-Y, Chiu SY-H, Chang K-C, et al. A novel evidence of serial changes of bone mineral density in chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *Hepatology International* 2021:1-8.
169. Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DH. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antiviral therapy* 2020;25:21-32.
170. Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Holbrook T. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *American Journal of Public Health* 1993;83:1265-70.
171. Marques EA, Elbejjani M, Gudnason V, et al. Cigarette smoking and hip volumetric bone mineral density and cortical volume loss in older adults: the AGES-Reykjavik study. *Bone* 2018;108:186-92.

172. Sampson HW. Alcohol's harmful effects on bone. Alcohol health and research world 1998;22:190.



8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Amino Transferaz
Anti-HAV:	Hepatit A Virüs Antikor
Anti-HBc:	Çekirdek Antijenine Karşı Antikor
Anti-HBe:	HBeAg Antikoru
Anti-HBs:	HBsAg'ye Karşı Antikor
Anti-HBs:	Hepatit B Yüzey Antikoru
AST:	Aspartat Aminotransferaz
C:	Çekirdek
ccc-DNA:	Kovalent Olarak Kapalı Dairesel DNA
DEXA:	Dual Enerjili X-ray Absorbsiyometri
DI:	Desilitre
DM:	Diyabetes Mellitus
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
EMA:	European Medicines Agency
ETV:	Entekavir
FDA:	Food and Drug Administration
FGF-23:	Fibroblast Büyüme Faktörü-23
FRAX:	Fracture Risk Assessment Tool
HBcAg:	Hepatit B Çekirdek Antijeni
HBeAg:	Hepatit B e Antijeni
HBsAg:	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV:	Hepatit B Virüs
HCC:	Hepatosellüler Karsinom
HCV:	Hepatit C Virüs
HDV:	Hepatit D Virüs
HE:	Hepatik Ensefalopati
HIV (Human Immunodeficiency Virus):	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HT:	Hipertansiyon
HVPG:	Hepatik Venöz Basınç Gradyan
IFN-a:	İnterferon Alfa
IgG:	İmmünglobülin G

IgM: İmmünglobülin M
İNR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KHB: Kronik Hepatit B
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
L: Lomber
kPa: Kilopascal
MELD: Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli
Mg: Miligram
ml: Mililitre
mmHg: Milimetre cıva
Na: Sodyum
NK-Natural Killer: Doğal Öldürücü Hücre
nm: Nanometre
ORF: Açık Okuma Çerçevesi
P: Polimeraz
PEG-IFN-a: Pegile İnterferon Alfa
PPi: Proton Pompa İnhibitörü
QCT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RNA: Ribonükleik Asid
S: Yüzey
SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit
SD: Standart Deviasyon
SXA: Tek Enerjili X-ray Absorbsiyometri
TAF: Tenofovir Alafenamid
TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat
TIPS: Post transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
VKI: Vücut Kitle İndeksi
WHO/DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
X: X Geni

9.ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HBV genom organizasyonu ¹⁶	11
---	----



10.TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaşma şekilleri ⁴¹	15
Tablo 2. Hepatit B virüsü enfeksiyonu için serolojik test sonuçlarının yorumlanması ¹⁷	19
Tablo 3. Sirozun ciddiyetinin Child-Pugh sınıflandırması ⁸³	23
Tablo 4. Klinik uygulamada hepatit B virüsü ile kronik enfeksiyonda tedavi veya profilaksi endikasyonları ⁶³ . Ek olarak, tedavi genellikle koagülopatili veya uzun süreli şiddetli akut hepatit B'de önerilir.	27
Tablo 5. Sekonder osteoporoz sebepleri ¹²³	31
Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı ¹²³	33
Tablo 7. FRAX aracında göz önüne alınan risk faktörleri ¹³⁵	35
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların yaş, VKİ, antiviral tedavi süresi verileri	41
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların KMY dağılımları	41
Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri	42
Tablo 11. Gruplara göre hastaların klinik özelliklerinin dağılımı.....	43
Tablo 12. Gruplara göre hastaların yaş, VKİ ve antiviral tedavi sürelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 13. Gruplara göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması .	45
Tablo 14. Siroz olmayan hastaların kemik yoğunluğu gruplarına göre yaş, VKİ, antiviral tedavi sürelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 15. Siroz olmayan hastaların kemik yoğunluğu gruplarına göre klinik özelliklerinin dağılımı.....	46
Tablo 16. Siroz olmayan hastaların kemik yoğunluğu gruplarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	47
Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen siroz hastalarının normal kemik mineral yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz gruplarına göre Child, MELD ve MELD-Na skorlarının karşılaştırılması.....	48