

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

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA
HEPATİK OSTEODİSTROFİ**

Dr. Mehmet ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vedat GÖRAL**

DİYARBAKIR-2009 TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, Rektörümüz Prof. Dr. Ayşegül Jale Saraç ve İç Hastalıkları A.D. başkanımız Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Vedat Göral'a teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.D. ve Biyokimya A.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine ve tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Biyokimya A.D. başkanı Prof. Dr. Nuriye METE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazmamda yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Feyzullah UÇMAK'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresince ellerinden gelen fedakarlığı gösteren ve büyük emeği olan aileme teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	I
İçindekiler.....	II
Simgeler ve kısaltmalar.....	III
Şekiller	VI
Tablolar.....	VI
Özet.....	VII
Summary.....	VIII
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1. Karaciğer Sirozu	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2.Prevalans.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Sınıflama.....	4
2.1.4.1. Morfolojik sınıflama.....	4
2.1.4.2. Fonksiyonel sınıflama	5
2.1.4.3. Klinik sınıflama.....	5
2.1.4.4. Etiyolojik sınıflama.....	5
2.1.5. Patogenez.....	5
2.1.6. Klinik Bulgular.....	7
2.1.7. Semptomlar	7
2.1.8. Fizik Bulgular.....	9
2.1.9. Tanı.....	10
2.1.10. Prognoz.....	11
2.1.11. Komplikasyonlar.....	11

2.2. Osteoporoz.....	12
2.2.1. Tanım.....	12
2.2.2. Sınıflama.....	13
2.2.3. Etyoloji.....	14
2.2.4. Patogenez.....	15
2.2.5. Tanı.....	19
2.2.6. Tedavi:.....	23
2.3.. Sitokinler.....	24
2.3.1. İnterlökin 1.....	25
2.3.2. İnterlökin 6.....	25
2.3.3. TNF- α	25
2.4. Kemik Turnoverinin Biyokimyasal Markırları.....	26
2.4.1. Kemik Yapımının Biyokimyasal Markırları.....	26
2.4.1.1. Serum Alkalen Fosfataz.....	26
2.4.1.2. Osteokalsin.....	26
2.4.2. Kemik Yıkımının biyokimyasal markerleri.....	27
2.4.2.1. Üriner Deoksipiridinolin, Deoksipiridinolin.....	27
2.4.2.2. İdrar Kalsiyumu.....	27
2.5. Hepatik Osteodistofi.....	27
3. Gereç ve Yöntem.....	29
4. Bulgular.....	30
5. Tartışma.....	35
6. Kaynaklar.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

CRP	: C-reaktif protein
ET-1	: Endotelin-1
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
IL	: İnterlökin
IL-1 β	: İnterlökin-1beta
IL-6	: İnterlökin-6
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
MMP	: Metaloproteinazlar
PHT	: Portal hipertansiyon
PTZ	: Protrombin zamanı
TGF- β 1	: Transforming growth factor beta1
TIMMP	: Doku-MMP inhibitörleri
TNF	: Tümör nekroz faktörü
IGF-1	: İnsulin growth faktör-1
PBS	: Primer biliyer siroz
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
LH	: Lüteinleştirici hormon
E2	: Estradiol
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
F T4	: Free T4
Ca	: Kalsiyum
NO	: Nitrik oksit
STH	: Somatotropin hormon
M-CSF:	:Makrofaj koloni uyarıcı faktör
RANK	: Nükleer faktör kB aktive edici reseptör
RANKL	: Nükleer faktör kB aktive edici reseptör ligandı

OPG	: Osteoprotegerin
IL1-ra	: İnterlökın 1 reseptör antikoru
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
PYD	: Piridinolin
DPD	: Deoksipiridinolin
LPS	: Lipopolisakarit
PAF	: Trombosit aktive edici faktör

TABLÖLAR

Tablo-1. Modifiye Child-Turcotte Pugh Skoru.....	11
Tablo-2. Karaciğer Sirozunun komplikasyonları.....	12
Tablo-3. Diyabet ve kontrol grubunun yaş, BMI oranı yönünden karşılaştırılması.....	29
Tablo-4. Siroz ve kontrol grubunun kemik mineral dansitesinin karşılaştırılması	29
Tablo-5. Siroz ve kontrol grubunun IL-1, IL-6, TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo-6. Siroz ve kontrol grubunun Osteokalsin, IGF-1 ve ALP düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo-7. Siroz ve kontrol grubunun 24 st.lık idrarda Ca, Deoksipiridinolin/kreatinin ve Piridinolin/kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo-8. Siroz ve kontrol grubunu kan kortizol, PTH, Vit D3 düzeyleri karşılaştırılması ...	32
Tablo-9. Çalışma ve kontrol grubu arasında sedimentasyon, α FP, CRP, PTZ(sec), direkt bilirubin karşılaştırılması	32

ŞEKİLLER

Şekil-1. Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit.....	4
Şekil-2. Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit.....	4
Şekil-3. Osteoporozun immonopatolojisi.....	17

ÖZET

Giriş ve amaç: Hepatik osteodistrofi, karaciğer sirozu olan hastalarda görülen önemli bir problemdir. Bu çalışmada 55 sirozlu hasta ve 30 kontrol grubunu karşılaştırarak osteoporozla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Olgular ve yöntemler: Hasta ve kontrol grubunun kemik mineral dansitesi DEXA yöntemi ile ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen kadınlar premenopozaldi. Kemik yıkım markırları olarak deoksipiridinolin, piridinolin, idrarda Ca, kemik yapım markırı olarak ALP, osteokalsin, IGF-1 ölçüldü. Ayrıca IL-1, IL-6, TNF- α , D3 vitamini, direkt bilirubin, albumin, kortizol, PTH ölçüldü. Her iki grubun karşılaştırmasında independent t testi ve ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular: Sirozlu grupta lumbal total T-skoru (sırasıyla $-1,6 \pm 1,2$; $-0,25 \pm 1,3$ g/cm² ; $p < 0,001$), lumbal total Z-skoru (sırasıyla $-1,2 \pm 1,23$; $-0,6 \pm 1,3$ g/cm²; $p < 0,001$), total femur T-skoru (sırasıyla $0,05 \pm 1$; $-0,6 \pm 0,9$ g/cm²; $p = 0,003$) ve total femur Z-skoru (sırasıyla $-0,08 \pm 1,5$; $0,7 \pm 0,9$ g/cm²; $p = 0,003$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptandı. Kan ALP düzeyi (sırasıyla $109,2 \pm 57$; $62,6 \pm 32,5$ U/L; $p < 0,001$), IL-6 düzeyi (sırasıyla $27,9 \pm 51,6$; $3,3 \pm 3,1$ pg/ml; $p = 0,01$), TNF- α düzeyi (sırasıyla $42,6 \pm 33,2$; $25,3 \pm 12,3$ pg/ml; $p = 0,007$), direkt bilirubin (sırasıyla $0,9 \pm 0,7$; $0,3 \pm 0,2$; $p < 0,001$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti. IGF-1 düzeyi (sırasıyla $47,7 \pm 26,2$; $143,4 \pm 53,2$ ng/ml; $p < 0,001$), osteokalsin (sırasıyla $1,05 \pm 2,5$; $7,0 \pm 13$ ng/ml; $p = 0,002$), 24 st.lik idrarda Ca (sırasıyla $169,6 \pm 227,2$; $287 \pm 168,6$ mgr/dl; $p = 0,003$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Üriner deoksipiridinolin/kreat. (sırasıyla $9,4 \pm 9,9$; $8,1 \pm 5,3$ pmol / μ mol; $p = 0,51$), üriner piridinolin/kreat (sırasıyla $51,3 \pm 66,6$; $29 \pm 25,8$ pmol/ μ mol; $p = 0,08$), kan IL-1 düzeyi $3,4 \pm 8,8$; $1,6 \pm 3,5$ pg/ml; $p = 0,29$), Vit D3 düzeyi (sırasıyla $18,6 \pm 13,3$; $18,4 \pm 8,9$ μ g/l, $p = 0,95$), kortizol düzeyi (sırasıyla $11,1 \pm 4,8$; $12,6 \pm 4,3$ μ g/dl; $p = 0,15$), PTH düzeyi (sırasıyla $42,7 \pm 38$; $34,8 \pm 10,9$ μ g/dl; $p = 0,27$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsızdı.

Sonuçlar:

1-Sirozlu hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma vardır. Bunun sebebi azalmış kemik yapımı olabilir.

2-Sirozlu hastalarda artmış IL-6, TNF- α , direkt bilirubin ve azalmış IGF-1, osteokalsin kemik mineral dansitesinde azalmadan sorumlu olabilir.

3- Hepatik osteodistrofi karaciğer sirozunun önemli bir komplikasyonudur. Hastalar bu açıdan da takip edilmelidir.

SUMMARY

Background and aim: Hepatic osteodistrophy is an important problem that is seen in patient of liver cirrhosis. We intended to search the relation of osteoporosis between 55 cirrhosis patients and 30 control group by comparing, in this study .

Material and methods: The bone mineral density of patient and the group of control is measured by DEXA method. The women in this study are premenopausal. It is measured that deoxypyridinolin, pyridinolin at urine Ca^{++} as markers of bones ruin; IGF- 1, osteocalcine, ALP as markers of bone anabolism; moreover IL-1, IL-6, TNF- α , D3 vitamin, direct bilirubin, albumin, cortisol, PTH are measured. It is used that Chi-square and independent T test in both two groups when compared. Pearson correlation method is used for analysis of the study.

Results: At cirrhosis group lumbal total T-score (in respectively $-1,6 \pm 1,2$; $-0,25 \pm 1,3$ / cm^2 ; $p < 0,001$), lumbal total Z-score (in respectively $-1,2 \pm 1,23$; $-0,6 \pm 1,3$ g/ cm^2 ; $p < 0,001$), total femur T-score (in respectively $0,05 \pm 1$; $-0,6 \pm 0,9$ g/ cm^2 ; $p = 0,003$) and total femur Z-score (in respectively, $-0,08 \pm 1,5$; $0,7 \pm 0,9$ g/ cm^2 ; $p = 0,003$), this values are low according to the control group. The level of blood ALP (in respectively $109,2 \pm 57$; $62,6 \pm 32,5$ U/L; $p < 0,001$), IL-6 level (in respectively $27,9 \pm 51,6$; $3,3 \pm 3,1$ pg/ml; $p = 0,01$), TNF- α level (in respectively $42,6 \pm 33,2$; $25,3 \pm 12,3$ pg/ml; $p = 0,007$) , direct bilirubin (in respectively $0,9 \pm 0,7$; $0,3 \pm 0,2$; $p < 0,001$) it is high according to control group, as statistical. IGF-1 level (in respectively $47,7 \pm 26,2$; $143,4 \pm 53,2$ ng/ml; $p < 0,001$), osteocalcine (in respectively $1,05 \pm 2,5$; $7,0 \pm 13$ ng/ml; $p = 0,002$), 24 hours at urine Ca (in respectively $169,6 \pm 227,2$; $287 \pm 168,6$ mgr/dl; $p = 0,003$) It is low as meaningful according to control group . Urinary deoxypyridinolin/creat. (in respectively $9,4 \pm 9,9$; $8,1 \pm 5,3$ pmol / μmol ; $p = 0,51$), urinary pyridinolin/creat (in respectively $51,3 \pm 66,6$; $29 \pm 25,8$ pmol/ μmol ; $p = 0,08$), blood IL-1 level $3,4 \pm 8,8$; $1,6 \pm 3,5$ pg/ml; $p = 0,29$), Vit D3 level (in respectively $18,6 \pm 13,3$; $18,4 \pm 8,9$ $\mu\text{g/l}$, $p = 0,95$), cortisol level (in respectively $11,1 \pm 4,8$; $12,6 \pm 4,3$ $\mu\text{g/dl}$; $p = 0,15$), PTH level (in respectively $42,7 \pm 38$; $34,8 \pm 10,9$ $\mu\text{g/dl}$; $p = 0,27$) was not different according to control group.

Conclusion:

1- The mineral density is decreasing in patient with liver cirrhosis. The reason is decreasing of bone anabolism.

2- The responsible factors are decreasing of IGF-1 and osteocalcine, and increasing of IL-6, TNF- α in patients with liver cirrhosis. Also, the high bilirubinemia has inhibitor effect for bone anabolism in patients with liver cirrhosis.

3- Hepatic osteodistrophy is an important complication of liver cirrhosis. For this reason, the patients of liver cirrhosis should be checked and followed-up for hepatic osteodistrophy.

GİRİŞ

Siroz, değişik nedenlerle gelişen kronik karaciğer hasarına karşı uzamış yara iyileşmesi sonucu karaciğer parankiminin fibrozu neticesinde nodüler şekil almasıyla gelişir. Ülkemizde en sık sebep, viral hepatitlerdir (HBV, HCV, HDV).

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulmasına bağlı kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize, çok nedenli ve en sık rastlanan kemik hastalığıdır. Dual X-ray absorpsiyometri, pek çok merkezde kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için standart hale gelmiş, yüksek doğrulukta bir X-ray tekniğidir.

Karaciğer hastalıklarının kemik hastalıklarıyla sonuçlanabildiği iyi bilinmektedir (1). Kronik karaciğer hastalığında geniş spektrumlu kemik hastalıkları görülebilsede hepatik osteodistrofi olarak en sık osteoporoz görülmektedir. Kemik rezorpsiyonundaki artma kemik yapımını aştığında veya azalmış kemik yapımı normal kemik yıkımı ile birlikte ise ilerleyen süreçte düşük kemik kütlesi ve artmış fraktür riski olacaktır (2).

Kronik karaciğer hastalığında ve sirozda artmış sitokin seviyesi hepatik osteodistrofi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Alkolik hepatit ve sirozda IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyesi cins ve yaş olarak kontrol grubuna göre daha yüksektir (3). Sirozlu hastalarda insulin benzeri büyüme faktörlerinin azalması veya bilirubin gibi büyüme inhibitörlerinin fazla bulunması osteoblastik fonksiyon bozukluğu yaptığı düşünülmektedir (4). Kronik karaciğer hastalarında düşük kemik formasyonu ve yüksek rezorpsiyon oranı osteoporozla sonuçlanır. Osteoblast fonksiyonundaki azalmaya bağlı serum osteokalsin azaldığı gösterilmiştir. Serum osteokalsin düzeyindeki azalma ve idrar DPD düzeyindeki artma düşük kemik dönüşümü ile izah edilebilir (4,5,6,7).

Kuzey Amerikadaki hastalar arasında PBS ilişkili metabolik kemik hastalıklarından osteopoeni, osteomalaziden daha fazladır (8).

Premenopozal PBS'li kadınlarda osteoklastik aktivite artmış olabilir. Bunlarda yeni kemiğin oluşumunda bozukluk vardır. PBS'li anikterik hastalarda kalsiyum ve D vitamini metabolizması sıklıkla normaldir (9). Osteoporoz kolestatik karaciğer hastalığının yaygın bir komplikasyonudur. PSC'de osteoporoz nedenleri multifaktöriyeldir. Kolestatik hastalıkta osteoporoz tablosunun patofizyolojik mekanizması net olarak tanımlanamamıştır (10).

Çalışmamızın amacı siroz da osteoporoz riskini saptamak ve kemik metabolizmasında IL-1, IL6, TNF- α , osteokalsin, IGF-1, ALP,PTH, kortizol, 25(OH)D3 ve kemik döngüsünün biyokimyasal ölçütü olan idrar deoksipiridinolin, piridinolin, Ca, düzeylerinin rolünün araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER SİROZU

Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Bu hastalık ilk defa, 1826 yılında Laennec tarafından tanımlanmıştır. Siroz kelimesi, Yunanca'da scirrhus kelimesinden gelmektedir. Eski Yunanca bir terim olan scirrhus, karaciğerin otopside görülen portakal kabuğu görünümünü tanımlamak için kullanılmıştır (12). Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Karaciğer sirozu, dünyanın pekçok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerikada sebep en çok alkol kullanımı iken dünyanın diğer bir çok bölgesinde, önemli bir sağlık problemi olan viral hepatitlerin seyri sırasında görülmektedir. Hepatit B ve hepatit C enfeksiyonları, ülkemizde de karaciğer sirozunun en önemli nedenleridir (13).

2.1.1 TANIM

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinik olarak hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır (14,15).

2.1.2 PREVALANS

Kronik viral hepatitlerin neden olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevalans oranları ise şöyledir: Alkolik siroz; 3000/10⁶ (Fransa), alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/10⁶ (İskandinavya), hemokromatoza bağlı siroz; 1000/10⁶, kriptojenik siroz; 700/10⁶, primer biliyer siroz; 90/10⁶, Wilson hastalığı; 5/10⁶'dır. Genel olarak siroz sıklığı 200–300/10⁵ kişidir. Prevalanstaki coğrafik farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlıdır (16).

2.1.3 SINIFLAMA

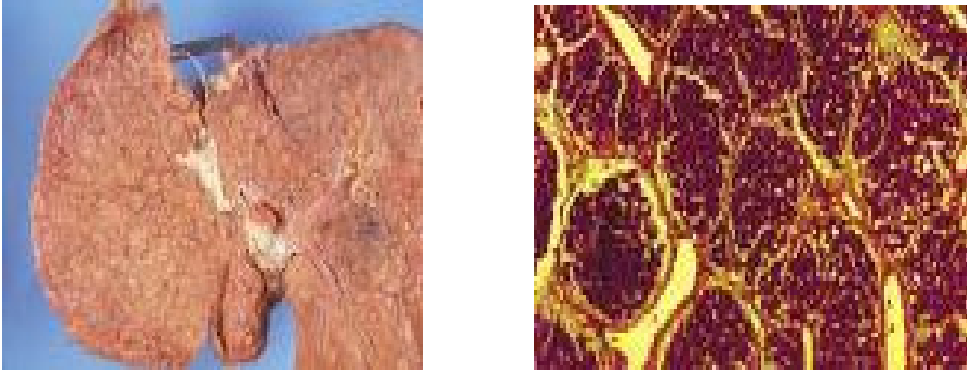
Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir.

Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

2.1.3.1 MORFOLOJİK SINIFLAMA

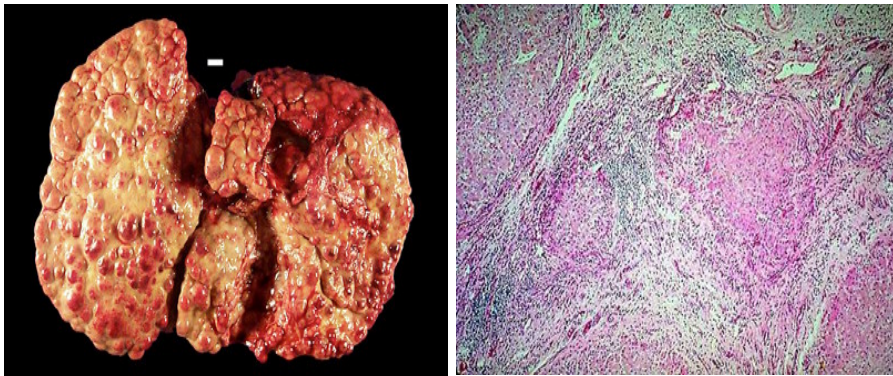
Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; mikronodüler, makronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanır (17). Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

1-Mikronodüler siroz: Bir cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.



Şekil-1. Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit.

2-Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Kronik viral hepatitlere bağlı postnekrotik siroz bu gruba girer.



Şekil-2. Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit.

3-Mikstnodüler siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

2.1.3.2 FONKSİYONEL SINIFLAMA

1-Aktif

2-İnaktif

2.1.3.3 KLİNİK SINIFLAMA

1-Kompanse

2-Dekompanse

2.1.4 ETYOLOJİ

1-Kronik viral hepatitler (B,C,D)

2-Otoimmün hepatitler

3-Alkol

4-Biliyer hastalıklar (Primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit ve sekonder biliyer siroz)

5-Kalıtsal metabolik hastalıklar: Hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, glikojen depo hastalığı, galaktozemi, Herediter tirozinemi, herediter fruktoz intoleransı, herediter hemorajik telenjiektazi, porfiriya, abetalipoproteinemi ve Byler's hastalığı

6-İlaç ve toksinler: Metotreksat, amiadaron

7-Venöz obsrksiyon: Budd-Chiari sendromu ve venooklüzif hastalık

8-Kalp yetmezliği: Kronik sağ kalp yetmezliği, triküspit yetmezliği

9-İntestinal by-pass cerrahisi: Jejunoileal by-pass, gastroplasti

10-Kriptojenik(İdyopatik): Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur. Bu hastaların önemli bir bölümü post hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (18). Ülkemizde siroza yol açan başlıca neden viral hepatitlerdir (HBV, HCV, HDV) (13).

2.1.5 PATOGENEZ

Etiyolojik nedenden bağımsız olarak, karaciğerin zedelenmeye karşı öncü olarak verdiği cevap hepatosit nekrozudur. Olay bu evrede kalırsa siroz gelişmez, parankim rejenere olur ve hastalık iyilikle sonuçlanır. Ancak hepatoselüler nekrozun sürüp gitmesi durumunda, karaciğer lobülleri kollabe olur ve fibrozis gelişebilir. Sonuç olarak artan kollajen yapımı ve fibröz bantların

oluşumu ile karaciğerin normal yapısı bozulur. Bundan sonra artık bir kısır döngüdür ve hastalık süregelen bir hal alır. Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Siroz geliştiğinde, hepatik parankimayı tüm karaciğer içerisinde hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran fibroz septalar meydana gelir. Fibrozis ve fibroz septa aynı şeyler değildir. Fibrozis basit olarak kollajen ve ilişkili makromoleküllerin birikimidir. Buna karşılık fibroz septa ise fokal doku kayıplarının kompleks bir grup işleminden geçmesi sonucu meydana gelir. Fibroz septalar hasarlı doku artıkları, arterio-venöz shuntlar, fibrozis ve neovaskülarizasyon içeren tamir elementleri ihtiva eder. Fibroz septa alanları venlerin ve sinüzoidlerin tıkanmasına sekonder olarak gelişen iskemi mekanizmalarıyla meydana gelir (19,20).

Fibrozis başlangıç evrelerinde reversibl iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar. Ancak fibrozisin ne zaman irreversibl hale geldiği bugün için tam bilinmemektedir. Ancak giderek artan deliller sirozun erken evresinde bile reversibl olabileceğini göstermektedir (21).

Kolljenin büyük bölümü aktifleşmiş stellat hücreler tarafından depolanır. Bu hücreler inflamatur mediatörler tarafından, özellikle hepatosellüler hasarın varlığında, aktifleşirler. Eş zamanlı olarak kollajeni degrade eden doku metallo-proteinazlarının aktivasyonunda oluşur (22,23,24).

Stellat hücreler; TGF- β 1, interlökin-1 β (IL-1 β), Tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar. İntersitisel matriks artımı stellat hücre aktivasyonunu daha da artırır. Hepatik fibrogenezin temeli matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Matriks yıkımı; metaloproteinazlar (MMP), MMP-doku inhibitörleri (TIMMP) ve dönüştürücü enzimler (MT-1MM ve stromelizin) arasındaki dengeye bağlıdır. Hepatik hasarda net sonuç normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisiyel kollajen yıkımındaki azalmadır. Aktive stellat hücreler (miyofibroblastlar) kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Endotelin-1 (ET-1), arjinin, vazopressin ve adrenomedullin stellat hücrelerde kontraksiyon oluşturarak sinüzoidal kan akımını kontrol edebilir. Nitrik oksid (NO) düzeyindeki azalma stellat hücrelerdeki kontraksiyona zemin hazırlar.

Hepatik hasardan sonraki fibroz derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile Kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibroze ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. Portal hipertansiyon (PHT) reversibl kısım (stellat hücre

kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur (16).

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir. Karaciğer, sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvarı geçirgenliği ve Kupffer hücre (normalde endotoksinin detoksifikasyon ve atılım amacıyla hepatosit içine alınmasında görev alır) baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL-1 ve INF- α yağ asidi üretimini artırarak yağlı karaciğere neden olur (25).

2.1.6 KLİNİK BULGULAR

Karaciğer sirozu her yaşıta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etyoloji ne olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur. Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve bulgular evrelere göre farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanınır (26).

2.1.7 SEMPTOMLAR

Genel olarak siroz hastalarında gözlenen semptomlar, halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, jinekomasti, menstrüasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak GİS kanamaları sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varis kanamaları olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobiliya'ya bağlı gelişebilir (26).

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa kilo kaybı tam değerlendirilemeyebilir (27).

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın şiddeti arttıkça halsizlik güçsüzlük de artar (27).

Bulantı ve kusma: Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkole bağlı siroz olgularında görülür (27).

Kilo kaybı ve kilo artışı: Protein–kalori malnutrisyonu kompanse sirozluların %20 kadarında varken dekompanselerde bu oran %60'ı geçmektedir. Neden multifaktoriyel görünmektedir. Oral alım azlığı ve artmış dinlenme-enerji-harcaması buna katkıda bulunmaktadır. Nutrisyon durumu prognozla ilgili görünmektedir. Malnutrisyon ilk varis kanaması riski ve survi ile ilişkilidir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık sebebi vücutta sıvı birikimidir. Ancak az da olsa obezite kilo artışının nedeni olabilir (28,29).

Kaşıntı: Kolestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermittant ve hafif, bazen de normal aktiviteyi engelleyecek düzeyde ciddi olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artıştan kaynaklandığına inanılmaktadır (30).

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 olguda sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle spontan bakteriyel peritonit (SBP vs.) söz konusudur (33).

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibroze bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi, hepato-pulmoner sendroma, porto-pulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir (31).

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozluların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans, non-alkolik sirozlulardan daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (32).

2.1.8 FİZİK BULGULAR

Sirozlu hastalarda en sık görülen bulgular şunlardır: Dudak iltihabı, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis bezinde büyüme, palmar eritem, ekstremitelerde adele atrofisi, spider anjioma, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, siyanoz, ödem, asit, hiperpigmentasyon, splenomegalidir.

Spider anjiom(Arteriyel örümcek): Özellikle vena cava superiorun dağılım bölgesinde olan yüz, eller, kollar, parmaklar, boyun, göğsün sırtın üst kısımlarında görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler (34).

Palmar eritem: Palmar eritemle gözlenen bir başka bulgu beyaz tırnaktır. Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır (34).

Çomak parmak: Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır..

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.

Parotis bezinde büyüme: Sık Görülen bir bulgudur.Büyümeye rağmen ağrı ve hassasiyet olmaması enfeksiyondan ayırt eder (35).

Kanama ve morarma: Trombositopeni genellikle hipersplenizme bağlıdır. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan diş eti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasiyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır (35).

Testiküler atrofi: Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulgularıyla birlikte.

Peptik ülser: Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır (36).

Glomerülonefrit: Siroz HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (37).

2.1.9 TANI

Hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için önemli ipuçları verir. Altta yatan olası etyolojileri saptamak, seyrini ve komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması, sistemik muayenesinin yapılması gereklidir.

Laboratuarda hematolojik değişikliklere ait bulguların olması (pansitopeni), protrombin zamanında uzama önemli bulgulardır. Anemi sık görülür. Kanama yoksa normositik normokrom anemi yine GİS kanamasına bağlı mikrositik anemi görülür. Biyokimyasal parametreler etyoloji ve evresine bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. Aktif sirozda transaminazlar artar ancak nadiren 300 IU'den fazladır. Transaminazlar hastaların bir bölümünde normaldir. Biluribin seviyesi yükselebilir. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz normal veya yükselebilir (28,38). Hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkabilir (39). Purpura ve epistaksis düşük trombosit sayısı ve azalmış protrombin düzeylerine bağlı olarak oluşabilir.

Splenomegali ve özefagus varisleri portal hipertansiyon sonucunda gelişir. Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulguları saptanabilir (40).

Bilirubin biliyer siroz dışında genellikle normaldir, yükselmesi dekompanse siroz geliştiğini ya da bir komplikasyon olduğunu gösterir (39). Dekompanse siroz hastaları, genellikle asit ve sarılık ile başvururlar. Her yıl kompanse hastaların %10'u dekompanse hale geçer (40).

Ultrasonografi; her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ/sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür. Ultrasonda (USG) saptanan karaciğer yüzey nodüleritesi ve portal ven ortalama akım hızları siroz tanısında yardımcıdır. Ultrasonda portal ven çapı 13 mm'den fazla olanların üçte ikisinde varis saptanmaktayken, 13 mm'den az olanların ancak %10'unda varis vardır (41,42,43).

Kontraslı / kontrastsız, bazen dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme; USG'de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Histopatolojik tanıda karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan, transjuguler ve laparoskopi eşliğinde yapılabilir. Ancak klinik ve laboratuvar bulguların tipik siroza eşlik ettiği koagülatif bozuklukların ve dekompanzasyonun olduğu hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmayabilir.

2.1.10 PROGNOZ

Siroz hastalarında prognoz; etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıl sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ile %10 civarındadır. Kompanse sirozlu hastaların dekompanseasyon oranı yıllık %10 civarındadır (44). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (tablo-1). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5–6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10–15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

Tablo-1. Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1–2	3–4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dl)	1–2	2–3	>3
Albumin (gr/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Protrombin zamanı (uzamış saniye)	1–4	4–6	>6

Grup A=5–6 puan; Grup B=7–9 puan; Grup C=10–15 puan

Bunlar dışında karaciğerin büyük olması iyi prognoza, alkolik sirozun post hepatik nekrozdan daha iyi prognoza, özofagial varis kanamasını olması, sistolik tansiyonun 100 mmHg'nin altında olması protrombinin zamanının K vitamini verilmesine rağmen 4 sn'nin üstünde olması , serum albüminin 2.5 'in altında olması kötü prognoza işaret eder (60)

2.1.11 KOMPLİKASYONLAR

Sirozda komplikasyon geliştiğinde dekompanse safhaya geçtiğine karar verilir. Komplikasyonlar morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Tablo-2.

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

Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar: Portal hipertansiyona bağlı olarak asit ve spontan asit enfeksiyonları, gastrointestinal kanamalar (özofagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı), hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinoma, hepatorenal sendrom, hepatoselüler yetmezlik, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, kardiyak komplikasyonlar (hiperkinetik dolaşım, arteryel hipotansiyon), endokrin bozukluklar (diabet, hipoglisemi, hipogonadizm) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları) (Tablo-3) (32).

2.2 OSTEOPOROZ

2.2.1 TANIM

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sessiz, epidemik bir hastalık olarak tarif edilmektedir (46). Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü'nce kemik mineral yoğunluğu veya kemik mineral içeriği ölçümlerine dayandırılan tanımlar daha fazla kabul görmektedir. Dual

Enerji X Ray absorbsiyometre(DEXA) yöntemi kullanılarak elde edilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kırık varlığına göre yapılan tanımlar şunlardır (47,48).

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

Osteopeni: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun -1SD ile -2,5SD arasında olması

Osteoporoz: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun -2,5 SD'den fazla olması

Yerleşmiş osteoporoz: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun -2,5 SD'den fazla olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık ile birlikte olması (47,48).

2.2.2 SINIFLAMA

Osteoporoz için yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı ve histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak bir çok sınıflama geliştirilmiştir.

Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması

Yaşa göre:	Juvenil	Erişkin	Senil
Etyolojiye göre :	Primer	Sekonder	
Lokalizasyona göre:	Genel	Bölgesel	
Tutulan kemik yapıya göre:	Trabeküler	Kortikal	
Histoljik görünümüne göre:	Hızlı yapım-yıkım döngülü		Yavaş yapım-yıkım döngülü

Günümüzde yaygın olarak etyolojiye göre sınıflandırma kullanılmaktadır. Etyolojik olarak primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Vakaların %80'i primer osteoporoz olarak karşımıza çıkarken %20'si sekonder osteoporoz olarak karşımıza çıkmakta (50,51).

Primer osteoporoz:

A:İdyopatik juvenil osteoporoz: Puberte öncesi kız ve erkek çocuklarda görülür. 2-4 yıl süren akut klinik bir seyir gösterir ve kemik büyümesi devam ederken spontan bir remisyon olur.

B-İdyopatik osteoporoz: (Nedeni tam aydınlatılamayan premenopozal kadın, gebelik, genç ve orta yaşlı erkek) Genç erişkinlerde her iki cinstede görülen etyolojisi kesin bilinmeyen, omurga, kaburgalar ve iskeletin uzun kemiklerinde kırıklarla seyreden tipidir. Klinik gidiş hafif veya ağır olabilir. Ancak genelde ilerleyici ve tedaviye dirençlidir.

C-İnvolüsyonel osteoporoz: En sık görülen şeklidir. Orta yaşlarda başlayarak, yaşla birlikte artar. Menopoz sonrası oluşan tip 1, yaşlandıkça oluşana ise tip 2.

Tip 1 yani Postmenopozal osteoporoz: Trabeküler kemik kaybı normalden oldukça fazla, kortikal kemik kaybı ise normalden hafif yüksektir. Bu dönemde östrojen kaybına bağlı olarak kemik kaybı hızlanır. PTH sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar. 1 alfa-25(OH)² vitamin D yapımındaki azalma ile birlikte barsaktan kalsiyum absorpsyonu azalır, bu da kemik kaybını hızlandırır.

Tip 2 Senil (yaşlılığa bağlı) Osteoporoz: 70 yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerde etkilendiği yavaş kemik kaybı mevcuttur. Kemik yoğunluğu değerleri gerek trabeküler gerekse kortikal kemikte düşüktür. Senil osteoporozlu hastalarda kemik kaybından sorumlu iki mekanizma; barsaktan kalsiyum absorpsyonunun azalması sonucu sekonder gelişen hiperparatiroidizm ve kemik formasyonunun azalmasıdır (54,55).

Sekonder Osteoporoz:

Metabolik ve romatizmal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları ve çeşitli ilaçların kullanımı gibi bilinen bir sebebe bağlı gelişir (52,53).

Sekonder osteoporoz, yaşlanma veya postmenopozal osteoporoz dışında, başka patolojik sebeplere bağlanabilen osteoporoz türleridir. Sekonder osteoporoz yapan nedenler (47);

1-Endokrin sebepler:

a)Hipogonadizm ve osteoporoz: Erkek veya kadında hipogonadizm; hipogonadotropik, normogonadotropik, hipergonadotropik olmak üzere üç başlık altında toplanır.Bu tiplerin her üçüne de osteoporoz eşlik edebilir (56,57).

b)Glukokortikoidlere bağlı osteoporoz: Gerek Cushing hastalığında, gerekse tedavi amacıyla kortikosteroid kullanımında osteoporoz görülmesi, kortizon fazlalığının osteoporoz için risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır (47,58,59).

c)Hiperparatiroidizm:

d)Hipertiroidizm: Artmış kemik yıkımına bağlı olarak gelişen osteoporoz vardır.

e)Tip 1 DM:Tip1 diyabetik olan çocuklarda ve gençlerde kemik kitlesinin azaldığı görülmüştür.

2-Diğer sebepler (47):

a)Malign hastalıklar: Multiple myeloma gibi

b)Gastrointestinal hastalıklar: Postgastektomi, kronik malabsorpsyon, primer biliyer siroz

c)Homosistinüri

d)Kollajen doku hastalıkları: Romatoid artrit, ankilozan spondilit v.b.

e)İlaçlar: Glukokortikoidler, heparin, tiroid hormonu, antiepileptikler v.b.

3-Yaşam biçimi ve genetik faktörler (47);

a)Ailede osteoporoz anamnezi

b)Beyaz ırktan olmak

c)Alkol, sigara, aşırı kafein

d)Aşırı egzersiz ve anoreksiya nervoza

e)Sedanter yaşam

2.2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Osteoporozun en sık görülen formu olan primer osteoporoz, genellikle 45 yaştan sonra ortaya çıkar ve yaş ilerledikçe görülme insidansı artar. 50-60 yaş arasında kadınlarda prevalans %40-55, 60-70 yaş arasında %75, 70 yaş üzerinde ise %85-90 olarak bildirilmektedir (62). Tüm dünyada yaklaşık 200 milyon osteoporozlu kadın olduğu tahmin edilmektedir (63,64).

ABD'de 50 yaşın üzerindeki kadınların %40, erkeklerin ise %13 'ünde hayatları boyunca en az bir defa klinik bulgu veren fraktür geçirecekleri gösterilmiştir(65). Osteoporoza bağlı kırıklar en çok omurgalarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından risk taşıırken %15-20 oranında ölümle sonuçlanabilen kalça kırığı özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından önemlidir (47).

2.2.4 OSTEOPOROZDA PATOGENEZ:

Kemiğin yapımında ve mimarisinde başlıca iki mekanizma vardır. Bunlara yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilir.Yapılanma veya modeling, büyüme ve gelişme süreci sırasında büyüme plaklarının altındaki mineralize kıkırdak veya kemiklerin kılıfı olarak adlandırılan periosta, yeni kemiğin eklenmesi ile devam eder (66).

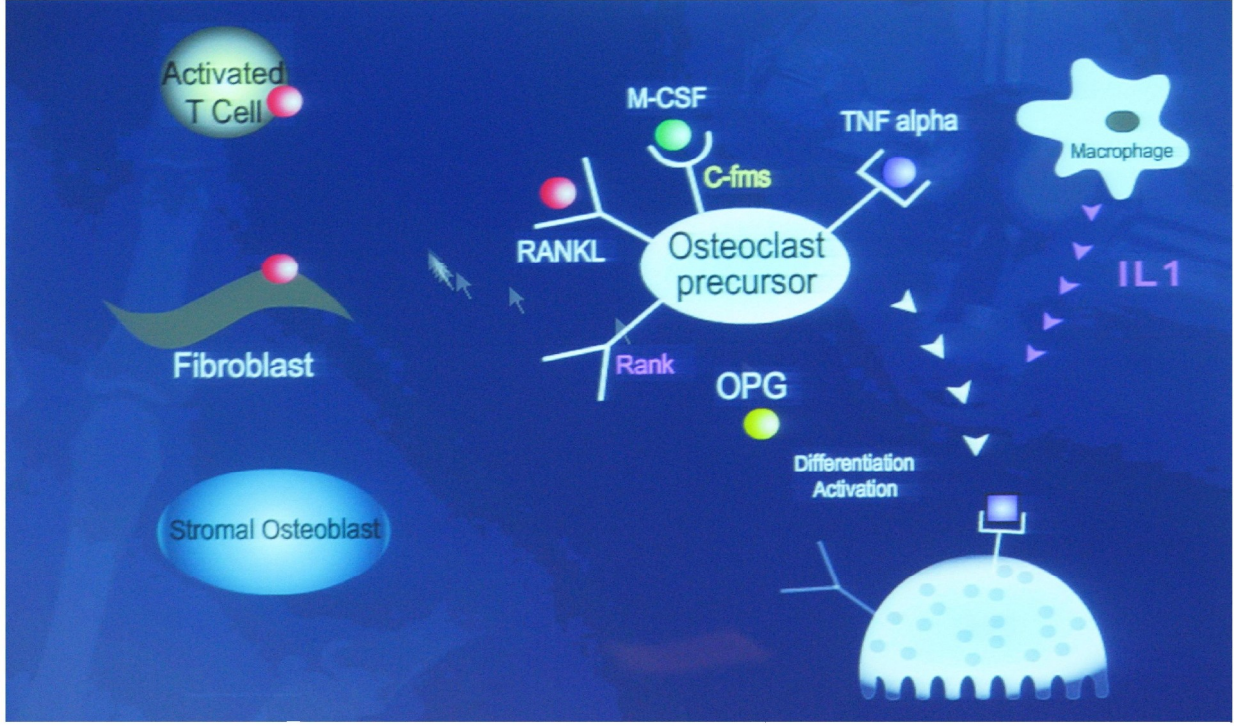
Yeniden yapılanma ise tüm hayat boyunca erişkinde devam eden ve osteoklastların rezorbe ettiği kemik dokusu yerine yeni kemik dokusu konulmasının ifadesidir. Remodeling sayesinde erişkin iskeletin her on yılda bir tamamen rejenere olması sağlanır. Remodeling 4 aşamada gerçekleşir; aktivasyon, rezorbsyon, geri dönüş, formasyon (67).

Kemik, organik ve inorganik materyalden meydana gelen ve ağırlığının %7'ini minerallerin, %5-8'ini suyun, geri kalanını da organik ve ekstraselüler matriksin oluşturduğu bileşik bir yapıdır. Mineral kısmının %95'lik bir kısmını spesifik bir kristal olan hidroksiapatitten

meydana gelir. Organik matriksin %95'i Tip 1 kollajenden, geri kalanıda non kollajen proteinlerden oluşur (67).

İskeletin kabaca %80'ini yapan kortikal kemik, esas olan uzun kemiklerin gövdelerini, vertebrayı saran ve yassı kemik yüzeylerini oluşturur (67).

Kemiğin yenilenmesinde araştırmaya en yoğun biçimde konu alan tarafı osteoblastalar ile osteoklastların etkileşimidir. PTH, STH, IL-1 ve estrogen yokluğu sinyalleri tarafından uyarılan osteoblastlardan ve stromal hücrelerden IL-1, IL-6, IL-11, M-CSF ve TNF salgılanır. Bunlar artmış osteoklast farklılaşması ve işlevine neden olur. Fakat osteoblast-osteoklast etkileşiminde en fazla üzerinde durulan RANK-RANKL-OPG sistemidir. Nükleer faktör kB aktive edici reseptör (RANK) osteoklast üzerinde bulunan bir yüzey proteinidir. RANK ligandı olan RANKL ise osteoblastlar üzerinde bulunan bir yüzey proteinidir. RANKL, RANK'a bağlanır. Bu şekilde bir hücre hücre etkileşimi olur. Osteoprotegerin (OPG) ise bir çözünen peptittir. Ve RANKL'ı bağlayan bir yalancı peptittir. Bu şekilde osteoblast-osteoklast etkileşimini engelleyerek, osteoklastların uyarılmasını baskılar. RANKL antikoru geliştirilmiştir ve kemik yıkımını baskılayan bir tedavi ajanı olarak insan çalışmalarında denenmektedir. Bunlar arasında en fazla deneyim AMG-162 ile olmuştur. Bu madde 6 ayda bir verilmektedir. Kemik yıkımını baskılayıcı etkileri vardır. Osteoblastlar aktive edilince kollajen ve büyüme faktörleri (IGF-1,IGF-2,TGF- β) salgırlar. Bunlar kemik matriksi içinde depolanır ve izleyen yenilenme sikluslarında kemik yıkımı sonucunda tekrar salınırlar. Yeni kemik yapıldıktan sonra bazı osteoblastlar kemik içinde kalır ve osteositleri oluşturur (68). Farelerde osteoprotegerin geninin yok edilmesi ağır osteoporoza , RANK-L geninin yok edilmesi ağır osteopetrozise yol açar. TGF-beta ve östrojen, osteoprotegerin sekresyonunu hızlandırmakta, buna karşılık glukokortikoidler inhibe etmektedir (67).



Şekil-3: Osteoporozun immünopatogenezi

İkizlerde yapılan çalışmalar, genetik etkenlerin zirve kemik kütlesindeki değişikliğin %85'inden sorumlu olduğunu düşündürmüştür. Fakat D vitamini reseptörü, östrojen reseptörü, kollajen, sitokin, nörotransmitter ve büyüme düzenleyicileri ile yapılan polimorfizm çalışmaları ya birbirleri ile çelişen sonuçlar vermiştir, yada genetik etkinin düşük düzeyde olduğunu göstermiştir. Ayrıca genetik etkiler çevresel etkenlerden de etkilenebilir. Zirve kemik kütlesinin oluşmasında genetik etkenler dışında şu etkenlerin de rolü vardır: Kalsiyum beslenmesi, fizik aktivite, estrojen. Estrojen hem erkekte hem de kadında yeni kemik yenilenmesini düzenleyerek ve epifizlerin kapanma zamanını belirleyerek etkili olur (69).

Zirve kemik kütlesini etkileyen hormonal, çevresel ve kalıtsal başlıca etkenler şunlardır: Estrojen/testosteron, STH/IGF 1, kalsiyum/D vitamini ve bilinmeyen etkenler (68).

Pubertedeki estrojen/testosteron artışı STH/IGF 1 eksenini de uyarır. IGF-1, kondrosit hipertrofisi için bir büyüme faktörüdür. Anoreksiya nervosa, malnütrisyon ve diabetes mellitus gibi durumlarda görülen kazanılmış IGF-1 eksikliği, zirve kemik kütlesine erişilmesini engeller (68).

Kız ve erkek çocuklarda hipogonadizm, kızlarda ergenlik çağında estrojeni düşüren hormonal kontrasepsiyon (depo provera), zirve kemik kütlesine erişilmesini engeleyerek, osteoporoza neden olur.

Yeni sentezlenen kemiğin mineralizasyonu için kalsiyum gereklidir. Pubertedeki STH artışı IGF-1'i artırarak 1 alfa hidroksilasyon artışı yolu ile aktif D vitamini artırır. Böylece barsaktan kalsiyum Emilimi artar ve büyüyen kemiğe yeterli kalsiyum sağlanır. Bir ikiz çalışmasında, günde 1200 mg kalsiyum alan ikizin, plasebo verilerine göre 3 yıl sonra radius KMY'nun %5 fazla yüksek olduğu görülmüştür (68)

Estrojen eksikliği önemli bir etkidir. Bunun başlıca kanıtları şunlardır. Postmenopozal kadınlarda kırık riski yüksek ve estrojen düzeyi düşüktür. Yaşlı erkeklerde estrojen düzeyi KMY ile korelasyon göstermektedir. Düşük estrojen düzeyleri erkeklerde osteoporoz ile ilişkilidir (68).

Estrojen eksikliği interlökin-1 reseptör antagonistini (IL-1ra) azaltarak , osteoklastların IL-1'e duyarlılığını artırır. Estrojen eksikliği ayrıca osteoklast apoptozunu düzenleyen etkenler olan osteoprotegerin ligant ve TGF-B yapımını azaltır.

Estrojen osteoblastlara etkimektedir. Kemiklere etkisi bunun dışında hematopoietik dizi hücrelerine (osteoklastlara, osteoklast prekürsörlerine ve lenfositlere) etkisine de bağlı olabilir. Kemirgen modellerinde ovariektomiden sonra kemik kaybı, IL-1 ve TNF- α 'yı inhibe ederek engelenmekte, IL-1 ve TNF-alfa reseptörü olmayan farelerde ise görülmemektedir. Estrojenlerin sitokin üretimi üzerindeki etkisi T hücresi üzerinden olabilir. Estrojenin osteoklast apoptozisini artırıcı direkt etkisi artmış TNF-beta üretimine bağlanmıştır.

Yaşlanma ilişkili osteoporozun gelişiminde daha başka hormonlarında etkisi olabilir. Yaşlanmayla PTH düzeyi artmaktadır. Bu kalsiyumun az alınmasına, azalmış Emilimine ve D vitamini eksikliğine bağlı olabilir. 25OHD düzeyleri yaşlılarda ve bunlardan özellikle osteoporozu bulunanlarda sıklıkla düşüktür. Kalsitoninin osteoporozda belirgin rolü yoktur (69).

Yaşla büyüme hormonu salgısı ve IGF-1 azalır. IGF-1 düzeyi değişiklikleri osteoporozla ilişkili bulunmuştur. Tiroid hormonu fazlalığı kemik kaybını artırabilir (69).

Kalsiyum, D vitamininin az, protein, fosfat, sodyum ve kafeinin fazla miktarda alınımının, alkol ve sigara kullanımının, fiziksel aktivite yetersizliğinin ve tiroid hormonları, steroidler gibi ilaçların kullanımının da risk faktörleri içerisinde yer aldığı gösterilmiştir (71).

Menopozdan önce kadınlarda ve genç erkeklerde görülen osteoporoza idiopatik osteoporoz adı verilir. Bazı hastalarda geçicidir. Diğerlerinde ilerleyici ve sakat bırakan bir

hastalıktır. Bazı hastalarda nonspesifik inflamatuvar değişikliklerle birlikte. Bu hastalarda anormal sitokin aktivitesi sonucunda gelişmiş olabilir (69).

Sekonder osteoporozun en sık şekli eksojen glukokortikoidlere bağlı oluşan osteoporozdur. Orta ve yüksek dozda glukokortikoid alan bütün hastalarda fragilite fraktörleri olabilir. Tedavinin başlanmasından sonra birkaç ay içinde kırık riski artışı görülür. Bu risk artışı glukokortikoid tedavisinin kesilmesinden sonra hızla düzelir (69).

Ağır alkolizmi bulunan hastalarda osteoporoz olabilir. Fakat daha düşük alkol alımı, artmış kemik kütlesi ve azalmış kırık riski ile birlikte (69). Kemiğe metastazlarda vertebra çökme kırıklarına neden olabilir. Bu, normal KMY'si olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Bu lezyonlar, osteoporotik kırıklardan MRI ile ayrılabilirler. Multiple myeloma ve diğer lenfoproliferatif maligniteler primer osteoporozu benzeyen bir tablo yaratabilirler. Myeloma hızla kemik kaybına neden olur. Çünkü malign hücreler hem rezorbsyon uyarıcılarını, hem de kemik yapımı inhibitörlerini üretirler (69). Heparin kemik yıkımını artırır. Kemik yapımını inhibe eder. Osteoporozu neden olabilir (69).

Koruyucu faktörler ise; şişmanlık, multiparite, kaslı yapı, siyah ırk ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımıdır. Osteoporozun zayıf olanlara oranla obez kişilerde daha az sıklıkta geliştiği bilinmektedir. Bu durumun artmış adipozite ve obeziteye bağlı mekanik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca obez kişilerdeki kemik mineral yoğunluğundaki artışın hiperinsülinemiyle, serum östrojen ve diğer serbest seks hormon konsantrasyonlarındaki artışla ve serum SHBG'deki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Plazma leptin konsantrasyonlardaki artışın, obez kişilerde gözlenen kemik mineral yoğunluğu artışında kısmi bir role sahip olduğu düşünülmektedir (72).

2.2.5 TANI

Osteoporoz bir çok vakada sessiz bir hastalık olarak kalır. Hafif bir ağırlık kaldırma gibi günlük aktiviteler sırasında vertebra kırığı oluşunca veya düşme sonucu kalça kırığı gelişene kadar osteoporoz tanısı konulmayabilir. Osteoporozlu hastaların tanısı, tedavisi ve takibinde öykü ve fizik muayenenin yanında kullanılan tanı yöntemleri şunlardır.

A-Görüntüleme yöntemleri

a-Radyolojik incelemeler

b-KMY ölçümleri

c-Kemik sintigrafisi

B-Laboratuvar testleri

C-Kemik biyopsisi

A-Görüntüleme yöntemleri:

a-Radyolojik incelemeler: Torakal ve lumbosakral bölgelerin ön-arka ve yan, pelvisin ise ön-arka grafilerinin alınması gerekir. Radyografide osteoporoz tanısı için kullanılan kriterler; radyolusens artışı, trabeküler yapıdaki değişiklikler, kemik korteksinin incilmesi, vertebra korpusu, radius distali ve femur boynu kırıklarıdır (64).

b-KMY Ölçümleri: Kemik kaybı en az %30 oranına ulaşmadan radyolojik olarak osteoporoz tanısı koymak mümkün değildir. Kemik kaybının kırık riski olmadan önce saptanması önemlidir. Bu amaçla son 10-15 yılda KMY ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler ile kemik kütlesi, kemik kayıp hızı ve gelecekteki kırık riski tahmin edilebilmektedir (64).

KMY ölçüm teknikleri (26-27):

1-Single photon absorbsyometri (SPA):

2-Dual photon absorbsyometri (DPA):

3-Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT): Hacımsal(gr/cm^3) mineral yoğunluğunu ölçen bir tekniktir.

4-USG ölçümleri:

5-Dual X Ray absorbsyometri: Tarama iki boyutludur (gr/cm^2). İyi bir değerlendirme için uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırmaların yapılması koşuldur.

Kemik yoğunluğunun ölçülmesinde dansitometrik yöntemler: Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçülerinden biri olarak kabul edilmektedir (47).

1-Single photon absorbsyometri: (SPA): Kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon ölçümünü temel almaktadır. SPA sisteminde radyasyon kaynağı olarak I 125 kullanılmakta olup kaynaktan çıkan fotonların enerji düzeyleri sabittir. Bu nedenle kemik yumuşak doku ayrımı sağlıklı bir şekilde yapılamaz. Ölçülen kemik bölümü 'kortikal'dir. SPA ile kortikal alan g/cm^2 olarak verilir (47).

2-Dual photon absorbsyometri: (DPA): DPA da radyasyon kaynağı olarak Gd155 kullanılır. DPA ile omurga ve femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapılabilir. DPA ile trabeküler ve kortikal kemik ölçümleri yapılır (47).

3-Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

Hem aksiyal hemde apendiküler iskelette ölçüm yapılabilir. Bu teknikte X-ışınları kullanılır. Vertebra cismindeki mineral içeriği spinal çıkıntılardan, osteofitlerden ve vertebra dışındaki kalsifikasyonlardan ayrı olarak saptanabilir. Radyasyon dozu DEXA'dan belirgin olarak daha fazladır.

4-Kantitatif Ultrasonografi (QUS): Radyasyonsuz bir yöntemdir. Kemik yoğunluğunu göstermez fakat kemik yoğunluğu hakkında bilgi verir (75,76).

5- Dual X Ray absorbsyometri (DEXA): Sistemde radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmıştır. Yüksek derecede doğruluk, kısa çekim süresi ve yüksek rezolüsyon sağlanmıştır. DEXA sistemi ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir (67). DEXA çekimi sırasında bazı hususlara dikkat edilmelidir; hasta gebe olmamalı, baryumlu çekim yapıldıysa tetkik 2-3 hafta ertelenmelidir, kalça protezi yapılan yerden çekim yapılmamalı, hastanın üzerinde metalik bir şey olmamalı, kırık olan bölgelerden çekim yapılmamalıdır (67).

T skoru: Hasta ve genç erişkin ortalama kemik yoğunluğu arasındaki standart sapma

Z skoru: Hasta ve aynı yaş ve ağırlıktaki grupta kemik yoğunluğu arasındaki, standart sapma

C-Kemik sintigrafisi: Özellikle osteoporozun, kemik metastazları, osteomalazi gibi hastalıklardan ayırt edilmesinde kullanılır. Önceden oluşmuş kırıkların gösterilmesinde de yeri vardır. Fazla spesifitesi olmayan bir yöntemdir.

B-Laboratuar testleri:

Osteoporoz tanısı, tedavisi ve takibinde biyokimyasal testlerin önemli bir yeri vardır. Primer osteoporoz tanısını kesinleştirip sekonder osteoporoz olasılığını ekarte etmek için yapılması gereken laboratuar testleri aşağıdadır:

1-Rutin olarak yapılanlar:

Tam kan sayımı

Eritrosit sedimentasyon hızı

Total alkale fosfataz

Karaciğer fonksiyon testleri

Tam idrar tetkiki

Serum albümin, total protein

2-Gerekli görüldüğünde yapılanlar:

24 saatlik idrarda kalsiyum ve sodyum düzeyi

Serum ve/veya idrar elektroforezi
PTH, 1,25(OH)D vitamin düzeyi
TSH, FT3, FT4
LH, FSH, Prolaktin
Plazma testosteron ve östradiol düzeyi
Serum kortizol düzeyi
Bence-jones proteini

3-Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri (66):

Kemik yapımı göstergeleri serumda:

Total ve kemiğe özgü spesifik alkalen fosfataz(TAP,BAP)
Osteokalsin
Prokollajen Tip 1 karboksi terminal propeptidi(PICP)
Prokollajen Tip 1 aminoterminal propeptidi(PINP)

Kemik yıkım göstergeleri :

Serumda:

Tartarat rezistan asit fosfataz(TRAP)
Tip 1 kollajen telopeptit(ICTP)

İdrarda:

Hidroksiprolin
Pridinolin ve deoksiipridinolin(PYD, DPD)
Tip 1 kollajen telopeptit(INTP, NTX-1, CTX-1)
Hidroksilizin glikozitleri

C-Kemik biyopsisi:

Kemik biyopsisi metabolik kemik hastalıklarının tanısı ve araştırılması için önemli bir yöntemdir. Doku veya hücre düzeyinde inceleye imkan tanıyan tek yöntemdir. Kemik biyopsisi şüpheli osteomalazi, sistemik mast hücre hastalığı (mastositoz), renal osteodistrofi, tanısı koyulamamış osteoporoz, östrojen yetersizliği olmayan kadınlarda osteoporoz, klasik tedaviye yanıtı olmayan osteoporoz ve tanısı konulamamış çocukluk çağı kemik hastalıkları ile sınırlıdır (76).

2.2.6 TEDAVİ

Osteoporoz tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi olmak üzere 2 alt grupta incelenebilir.

A-NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ:

1- Kalsiyum ve D vitamini: İleri yaşlarda azalmış intestinal absorpsiyon ve renal geri emilim nedeniyle kalsiyum ihtiyacı artmaktadır. Postmenopozal kadınlarda günlük diyetle ek elementer kalsiyum dozu 500-1000 mg/gün, diyetle birlikte toplam 1500mg/gün olarak önerilmektedir (77,78). Kalsiyum kadar yeterli D vitamini alımı da kemik sağlığı için gereklidir. 50 yaş üzeri bireylerde günlük 800-1000 IU vitamin D'nin alınması önerilmektedir (77).

2-Egrersiz: Feskanich ve ark.nın,yaşları 40 ile 77 arasında 61200 posmenopozal kadınla yaptıkları bir çalışmada, haftada en az 4 saat yürüyüş yapan kadınlarda, haftada 1 saatten daha az yürüyenlere göre %41 daha az kalça kırığı riski olduğunu saptamışlardır (79).

B-FARMAKOLOJİK TEDAVİ:

1-Hormon tedavisi: Östrojen eksikliği osteoporozun en önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Östrojen kemik dokusu üzerinde, osteoblastların kemik yapımını aktive ederek ve osteoklastların kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek etki etmektedir (80). Son yıllarda yapılan HERS (The Heart and estrogen/progestin Replacement Study), WHI(Women's Health Initiative) ve milyon kadın çalışmasında HT'nin istenmeyen etkilerinin olduğu görülmüş ve bu nedenle HT osteoporoz tedavisinde verilmemeye başlanmıştır (82,83,84). HT'nin ilk etkilerini inceleyen ilk randomize prospektif, kontrollü çalışma WHI çalışmasıdır. Bu çalışmanın ilk sonuçlarına göre HT'nin koroner arter hastalığı riskini azaltmadığı, meme kanseri, inme ve venöz tromboembolizm olgularında artışa yol açtığı gösterilmiş, buna karşın kalça kemiği kırığı riskinde %34 azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Postmenopozal kadına HT verilirken risk faktörleri fayda zarar oranı göz önünde bulundurularak tedavi kararı verilmelidir.

2-Bifosfonatlar:

Bifosfonatlar kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanma özelliği olan pirofosfat analoglarıdır. Bağlandıktan sonra aylarca kemikte kalıp osteoklast aracılığı ile oluşan kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Etidronat 1. kuşak bifosfonattır. Alendronat ve risedronat ise osteoklast apoptozisini etki gösteren 2. ve 3. kuşak bifosfonattır. Bu iki ajan etidronat'dan daha etkindir ve hafta da bir kullanılabilme özellikleri vardır.(88)

3-Stronsiyum Ranelat:

Stronsiyum ranelat osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltan, preosteoblastların replikasyonunu artırarak kemik matriksine yol açan ve bu yolla kemik formasyonunu artıran yeni bir anti-osteoporotik ajandır (89).

4-Raloksifen etki ettiği dokuya göre östrojenik veya östrojen antagonisti olarak davranan bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Kemik dokusunda östrojenik etkileri görülürken meme dokusunda ve reprodüktif organlarda östrojen antagonisti olarak davranmaktadır. Bu özelliği sebebiyle osteoporoza karşı koruyucu olduğu gibi meme kanserinden de koruyucu etkisi bulunmaktadır (90).

5-Kalsitonin:

Kalsitonin osteoklast oluşumunu ve etkileşimini inhibe ederek kemik rezorbsyonunu önleyen bir endojen peptittir. Salmon kalsitonin insan kalsitonininden 40-50 kat daha etkin olan ve dünya çapında en yaygın kullanılan kalsitonin türevidir (91).

6- Kalsiyum ve D vitamini:

Postmenopozal kadınlarda günlük diyetle ek elementer kalsiyum dozu 500-1000 mg/gün, diyetle birlikte toplam 1500mg/gün olarak önerilmektedir (78). Kalsiyum kadar yeterli D vitamini alımı da kemik sağlığı için gereklidir. 50 yaş üzeri bireylerde günlük 800-1000 IU vitamin D'nin alınması önerilmektedir (78).

2.3. S TOK NLER

Sitokinler, peptid veya glikoprotein tabiatında solubl maddelerdir. Mol ağırlıkları çoğunlukla; 20-80 kDa arasındadır (92,93). Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değilde çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları içi hormon olarak kabul edilmezler. Etkilerini otokrin veya parakrin olarak gösterirler. İmmün sistemden salınan sitokinlerin önemli bir bölümünü interlökinler oluşturup başlıca görevleri organizmada immün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynar.

2.3.1 İNTERL K N-1:

IL-1 'in bütün çekirdekli hücrelerde  retilerebileceği gösterilmiştir. IL-'in başlıca kaynağı, aktif MN fagositter ve tüm yerleşik makrofajlardır (94). IL-1 alfa ve IL-1 beta olarak ikiye ayrılır. IL-1 alfa membrana bağlı form IL-1 beta salgılanan formdur. İkisinin de biyolojik etkinlikleri reseptöre bağlanma afiniteleri aynıdır ve aynı reseptöre bağlanırlar. IL-1 biyolojik etkileri yönüyle

TNF- α 'ya benzer en başta T lenfosit aktivasyonunu sağlamaktadır ayrıca B cell proliferasyonu hemen hemen tüm hümmoral ve hücrel immün yanıtı kuvvetlendirir. Adjuvant ve antimikrobiyal ajan özelliğine sahip olan IL-1 molekülleri, lokal olarak nötrofil infiltrasyonunda rolü vardır. Hemopoetik büyüme için kofaktördür. Endojen pirojendir (96,97).

2.3.2 İNTERLÖKİN-6:

IL- 6'nın molekül ağırlığı 21,5-28 kDa arasındadır. B hücre uyarıcı faktör, T lenfosit için sitolitik farklılaşma faktörü, Hepatosit uyarıcı faktör olarakta bilinir (98). IL-6; MN hücreler, lenfositler, fibroblastlar ve hepatositlerde IL-1, İNF, IL-2 ve TNF- α 'nin uyarıcı etkisi ile yapılır. Karaciğerden akut faz reaktanlarının en önemli indükleyicisidir. Pireksi yapar. TNF- α ve IL-1'in yaptığı kaşeksiyi artırır. Sepsis, otoimmün hastalıklar, lenfoma, AIDS, alkolik karaciğer hastalığı, organ ve graft rejeksiyonları ile çeşitli enfeksiyon hastalıklarında serum IL-6 seviyeleri yükselebilmektedir.

2.3.3 TNF-Alfa (TNF- α) :

Tümörlerde hemorajik nekroz yaptıkları için bu ad verilmiştir. TNF- α , ilk olarak LPS'i aktive eden bir madde olarak tanımlanmış olup daha sonra kaşektin olarak isimlendirilmiştir (94,95). Endotoksin, enterotoksin, virüs, mantar, parazitler, mikobakteriler, immün kompleksler ve TNF- α 'nın kendisi, TNF- α sentezini artırır (100,101,102). TNF- α çoğunlukla aktive makrofajlardan ayrıca antijen ile aktive edilmiş T hücreleri, aktive NK, mast hücreleri daha az oranda da fibroblastlar, astrositler, mikroglialar ve Kupffer hücreleri tarafından salınırlar (100,101,102).

TNF- α , vasküler hücrelerde fosfolipaz A, PAF ve serbest radikal oluşumunu artırır. Serbest radikaller permabilitiyi artırarak ödeme neden olur. TNF- α endojen pirojendir. Mono nükleer fagosit ve vasküler hücrelerde IL-1 ve IL-6 salınımını, hepatositlerden ise akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. Pıhtılaşma sistemini aktive eder (95).

Gram (-) sepsiste, TNF- α 'nın kandaki seviyesi çok yüksek olur, şok ve kollapsa neden olmakta. Antiviral etkileri vardır (103).

2.4 KEMİK TURNOVERİNİNİ BİYOKİMYASAL MARKIRLARI:

Biyokimyasal markırlar osteoblast ve osteoklastlar tarafından salgılanan ürünlerin serum ve idrarda ölçülmesi esasına dayanır. Histomorfometrik testlerle karşılaştırılarak olumlu bulunmaları ile klinikte kullanılmaları başlanmıştır (104).

2.4.1 KEMİK YAPIMININ BİYOKİMYASAL MARKIRLARI

2.4.1.1 SERUM ALKALEN FOSFATAZ (ALP):

Kemik spesifik alkalen fosfataz osteoblastlarca yapılan matriks veziküllerinde biriktirilen bir izoenzimdir. Kemik mineralizasyonunda önemli role sahiptir. Ancak karaciğer, GİS, akciğer ve diğer dokularda da sentezlenmesi alkalen fosfatazın spesifikite ve sensivitesini azaltmaktadır. Bu sebeple ALP'yi ölçmek için değişik yöntemler geliştirilmiştir (105).

2.4.1.2 OSTEOKALSİN:

Osteokalsin, 49 aminoasitlik küçük bir proteindir. Osteoblastlar ve odontoblastlar tarafından kemik ve dişe spesifik olarak sentezlenir. Yeni sentezlenen osteokalsinin yaklaşık %50'si dolaşıma salınırken kalan kısmı hidroksiapatit içine yerleşir (106). Yarı ömrü çok kısadır ve hemen böbrekten elimine edilir. Osteokalsinin dolaşıma salınan kısmı immün yöntemlerle ölçülebilir (107).

Osteokalsin, kemik yapımı için spesifik belirleyicidir. Histomorfometrik çalışmalarda serum osteokalsin konsantrasyonunun kemik yapım parametreleri ile güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur (108).

2.4.2 KEMİK REZORBSİYONUNUN BİYOKİMYASAL MARKIRLARI

2.4.2.1 ÜRİNER PİRİDİNOLİN VE DEOKSİPİRİDİNOLİN

Kemik ve kollajenin olgunlaşması sırasında ve kemik ve kollajen yıkımı sonucunda ortaya çıkan kollajen molekülleri arasındaki çapraz bağlardır. Kemik matriksinin yıkımı sırasında dolaşıma salınır. İdrarda serbest ve peptid bağlı formları şeklinde bulunur (107). Deoksipiridinolin en fazla kemik ve dentinde bulunur ve kemik yıkımına daha fazla spesifiktir. Piridinolin ise primer olarak kırıkta bulunduğu gibi kemik kollajeni içinde de yer almaktadır (106). Kemik dokusu kırıkta, ligamanlar, damarlar ve tendonlardan daha yüksek düneşüme sahip olduğundan serum ve idrarda ki PD ve DPD primer olarak kemik kaynaklıdır (109). Çapraz bağlar ın %40'ı serbest formda ve kalanıda peptid bağlı formda bulunmaktadır. PD çapraz bağlarının idrardaki büyük miktarı büyük oranda diürinal değişim göstermektedir (110).

Erişkin popülasyonlarda genel olarak yaş, diyet, fiziksel egzersiz ve renal fonksiyonlardaki değişiklikler çapraz bağların atılımını etkilemez (111). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda

çapraz bağların idrarla atılımında diurnal ritm gösterdiği sabah erken saatlerde daha yüksek olduğu akşama doğru ise daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir (112).

2.4.2.2 İDRAR KALSİYUMU

Sabah açlıkta alınan idrar örneğinde kalsiyum tayini ve bunun kreatinin ile oran olarak düzeltilmesi sonucunda elde edilen ile değer kemik rezorpsiyonunu göstermenin en ucuz yoludur. Bu yöntem kemik rezorpsiyonundaki belirgin artışları gösterebilir (104).

2.5. HEPATİK OSTEODİSTROFİ

Hepatik osteodistrofi kronik karaciğer hastalığıyla ilişkili kemik hastalıkları olarak tanımlanmaktadır (85,86). Kronik karaciğer hastalığıyla ilişkili osteoporoz birim hacim başına düşen azalmış mineral kütlesiyle karakterizedir (87).

KKH'da osteoporoz prevalansı yaş, kilo, cins ile karşılaştırmalı kontrollere göre iki kat fazla bulunmuştur (113,114). Sirozlu hastalarda osteoporoz oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Sirozlu hastalarda D vitamini eksikliği sonucu gelişen osteomalazi de görülmekle birlikte osteopeni ve osteoporoz en sık rastlanan metabolik kemik hastalıklarıdır (115).

Kalsiyum ve D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm kemik döngüsündeki artışın sebebi olarak düşünülmüştür (116). Osteoblast aktivite bozukluğu düşük kemik formasyon hızı ile sonuçlandığı gösterilmiş bazı çalışmalarda (117,118). Alkol, kötü beslenme, hemokromatozis, endojen hiperkortizolemi ve gonadal yetmezlik karaciğer hastalarında osteoporoz nedenidir (119,120,121).

Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki kontrol mekanizmasındaki sinyaller komplekstir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak osteoblastların ve osteoklastların büyüme faktörleri ve sitokinlerle etkileşimini içerir (122). IL-1, IL-6 ve TNF- α sitokinleri postmenopozal osteoporozda en sık ilişkili olan sitokinlerdir (123). Bu sitokinler osteoklast oluşumunu artırarak (123) veya osteoklast aktivitesini artırarak (124) kemik metabolizmasını etkileyebilmektedir. Sitokinler aynı zamanda direkt olarak osteoblast fonksiyonunu bloke edebilmektedir (125). Bu sitokinler aynı zamanda diğer sitokinlerin oluşumunda artırmaktadır (126). Sıçanlarda ooforektomiden sonra IL-1 ve TNF- α aktivitelerinin inhibe edilmesi kemik kaybını durdurur. Biyolojik aktif IL-1 reseptörü olmayan farelerde ooforektomi kemik kaybına neden olmaz. (69).

Kronik hepatit ve intestinal hastalıklarda osteoporoz insidansı ve ağırlığı artmıştır. Bunda beslenme yetersizliği, kullanılan steroidler ve sitokinlerin rolü vardır (69). Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir.

Bu moleküller, yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar.

Kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili kemik hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılmadığı için etkili bir tedavi geliştirilmesi zor olan bir komplikasyonudur. Osteoporozun standart tedavisi belirli hepatik osteodistrofili hasta grubunda kemik dansitometredeki skoru artırmakla sonuçlanmamış (128).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza karaciğer sirozu olan 55 erkek ve premenopozal (18 yaş üzeri) kadın (bunların 38'i erkek ve 17'si kadın idi) ile 30 kontrol grubu (bunların ise 15'i erkek 15'i kadın idi) olmak üzere toplam 85 kişi ile yapıldı. Sirozu olan hastaların etyolojisinde 37' si HBV, 10'u kritojenik, 2'si PBS, 2'si kardiyak, 2'si HCV, 2'si Wilson hastalığı vardı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularımızda, önceden geçirilmiş hastalık, kırık anamnezi , sigara, alkol, kahve kullanımı sorgulandı. Siroz ve kontrol grubundaki tüm olgularda özgeçmişlerinde bir özellik (DM, HT, guatr, erken menopo, cerrahi menopo, hiperparatiroidi, cushing) yoktu. Osteoporoz yapabilecek ilaçlar (antikoagulan, oral kontraseptif, steroid, tiazid diüretikler) kullanmıyorlardı.

Yine tüm olguların boy, kilo, ağırlık, vücut kitle indeksi hesaplandı. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Laboratuar olarak üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, Ca, P, bilirubin, albümin Abbott Aeroset cihazı ile bakıldı. Kortizol, TSH, fT4, PTH, α FP Modulator E 170 otanalizatörü ile elektrokemilimmunoassans yöntemi ile çalışıldı. IGF-1 Immulite 2000 otoanalizatörü ile çalışıldı. IL-1,IL-6 ve TNF- α Immulite 1000 otonalizatörü ile çalışıldı.Vitamin D3 düzeyi Agilent 1100 otoanalizatörü ile HPLC yöntemi ile çalışıldı.

Kemik yıkım göstergesi olarak kabul edilen piridinolin ve deoksipiridinolin için, hidrosiklorik asit muamele edilmiş 24 st. lik idrar toplandı. Örnekler -20°C de saklandı. Daha sonar HPLC kiti ile çalışıldı.

Yine 24 st. lik idrarda kalsiyum çalışıldı. Kreatinin klirensi, (24 st. lik idrar volümü/idrar kreatinin)/(plazma kreatininix1440) olarak hesaplandı.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, L1- L4 vertebralar ile femoral boyun, trochanterik major, intertrochanterik bölge, total ve wards üçgeninde yapıldı. Sonuçlar gr/cm² olarak hesaplandı. Tüm bireylerin T ve Z skoruna bakıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel değerlendirme “SPSS 13,0” paket programı ile yapıldı. Her iki grubun karşılaştırmasında independent t testi ve ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 17 kadın ve 38 erkek karaciğer sirozu hasta ile 15 kadın ve 15 erkek kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grubu arasında BMI karşılaştırıldığında istatistiksel fark yoktu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş karşılaştırıldığında istatistiksel olarak hasta grubunda yüksekti. Çalışmaya dahil edilen kadınlar premenopozaldı (Tablo-3).

Tablo-3: Diyabet ve kontrol grubunun yaş, BMI oranı yönünden karşılaştırması

	Siroz (55)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)	44,8±12,9	34,8±8,2	<0,001
BMI (kg/m2)	25,5±4,3	25,5±3,7	0.97

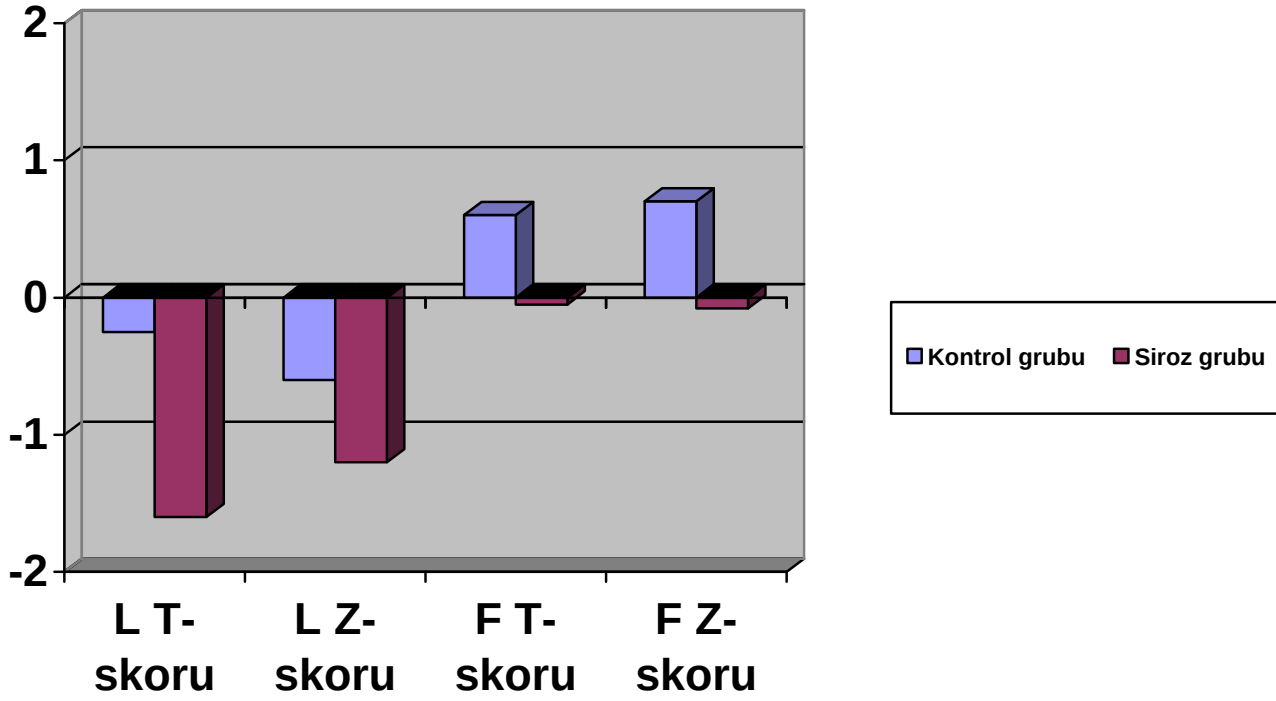
Siroz ve kontrol grubundaki tüm olgularda özgeçmişlerinde bir özellik (DM, HT, guatr, erken menopoza, cerrahi menopoza, hiperparatiroidi, cushing) yoktu. Osteoporoz yapabilecek ilaçlar (antikoagülan, oral kontraseptif, steroid, tiazid diüretikler) kullanmıyorlardı. Alkol ve düzenli kahve kullanım öyküleri yoktu. Kırık anamnezi yoktu.

Siroz ve kontrol grubunun kemik mineral dansitesi karşılaştırıldığında, siroz grubunda T-skoru ve Z-skoru istatistiksel olarak düşüktü (Tablo-4).

Tablo-4: Siroz ve kontrol grubunun kemik mineral dansitesinin karşılaştırılması

	Siroz(55)	Kontrol(n=30)	p
Lomber total T-skoru	-1,6±1,2	-0,25±1,3	<0,001
Lomber total Z-skoru	-1,2±1,2	-0.6±1,3	<0,001
Total femur T-skoru	-0,05±1	0,6±0,9	0,003
Total femur Z-skoru	-0,08±1,5	0,7±0,9	0,003

Grafik 1: Femur boynu ve vertebra Z ve T skorlarının kontrol ve siroz hastalarında dağılımı



Çalışma ve kontrol grubu sitokinler yönünden değerlendirildiğinde IL-6, TNF- α istatistiksel olarak , sirozda yüksek saptanırken IL-1 anlamlı değildi (Tablo-5).

Tablo-5: Siroz ve kontrol grubunun IL-1, IL-6, TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

	Siroz(55)	Kontrol(n=30)	p
IL-1	3,4 $\pm$ 8,8	1,6 $\pm$ 3,5	0,29
IL-6	27,9 $\pm$ 51,6	3,3 $\pm$ 3,1	0,01
TNF- α	42,6 $\pm$ 33,2	25,3 $\pm$ 12,3	0,007

Çalışma ve kontrol grubu kemik yapım markırları açısından değerlendirildiğinde ALP istatistiksel olarak yüksek saptanırken IGF-1 ve osteokalsin düşük saptandı (Tablo-6).

Tablo-6: Siroz ve kontrol grubunun Osteokalsin, IGF-1 ve ALP düzeylerinin karşılaştırılması

	Siroz (55)	Kontrol(n=30)	p
Osteokalsin (ng/ml)	1,05±2,5	7,0±13	0,002
IGF-1 (ng/ml)	47,7±26,2	143,4±53,2	<0,001
ALP (u/lt)	109,2±57	62,6±32,5	<0,001

Çalışma ve kontrol grubu kemik yıkım markırları açısından değerlendirildiğinde 24 saatlik idrarda kalsiyum çalışma grubunda istatistiksel anlamda düşük iken Deoksipiridinolin/kreatinin ve Piridinolin/kreatinin düzeylerinde istatistiksel farklılık yoktu (Tablo-7).

Tablo-7: Siroz ve kontrol grubunun 24 st.lık idrarda Ca, Deoksipiridinolin/kreatinin ve Piridinolin/kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

	Siroz (55)	Kontrol (n=30)	p
24 st.lık idrarda Ca (mgr/dl)	169,6±227,2	287±168,6	0,003
Deoksipiridinolin/kreat.(pmol / μ mol	9,4±9,9	8,1±5,3	0,51
Piridinolin/kreat (pmol/ μ mol	51,3±66,6	29±25,8	0,08

Siroz ve kontrol grubunu kan kortizol, PTH, Vit D3 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistisel olarak fark bulunmadı (Tablo-8).

Tablo-8: Siroz ve kontrol grubunu kan kortizol, PTH, Vit D3 düzeyleri karşılaştırılması

	Siroz(55)	Kontrol(n=30)	p
Kortizol	11,1±4,8	12,6±4,3	0,15
PTH	42,7±38	34,8±10,9	0,27
Vit D3	18,6±13,3	18,4±8,9	0,95

Çalışma ve kontrol grubu arasında sedimentasyon, α FP, CRP düzeyleri açısından istatistiksel farklılık yokken PTZ (sec), direkt bilirubin açısından istatistiksel olarak yüksekti. Albümin düzeyi açısından ise çalışma grubunda anlamlı olarak düşüktü (Tablo-9).

Tablo-9: Çalışma ve kontrol grubu arasında sedimentasyon, α FP, CRP, PTZ(sec), direkt bilirubin karşılaştırılması

	Siroz(55)	Kontrol(n=30)	p
Albümün	2,5±0,5	4±0,4	0,001
PTZ(sec)	17,1±5,2	11,7±1,7	<0,001
Sedimentasyon	18,8±10,6	11,6±9,6	0.03
α FP	2,6±16,9	2,6±1,1	0,1
Direkt bilirubin	0,3±0,2	0,9±0,7	<0,001
CRP	5,8±5,9	5,4±11,3	0,8

Korelasyon Analizinin Sonuçları:

- 1-Her iki grupta Lumbal total BMD ile ALP düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$).
- 2- Her iki grupta femur total BMD ile ALP düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$).
- 3- Her iki grupta Lumbal total BMD ile IL-6 düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,01$).
- 4- Her iki grupta femur total BMD ile IL-6 düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,01$).
- 5- Her iki grupta Lumbal total BMD ile TNF- α düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (0,007).
- 6- Her iki grupta femur total BMD ile TNF- α düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (0,007).
- 7- Her iki grupta Lumbal total BMD ile osteokalsin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (0,002).
- 8- Her iki grupta Femur total BMD ile osteokalsin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (0,002).
- 9- Her iki grupta Lumbal total BMD ile IGF-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$).
- 10- Her iki grupta Femur total BMD ile IGF-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$).
- 11- Her iki grupta Lumbal total BMD ile direkt bilirubin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$).
- 12- Her iki grupta Femur total BMD ile direkt bilirubin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$).

TARTIŞMA

Hepatik osteodistrofi, karaciğer sirozu olan hastalarda görülen önemli bir problemdir. Osteoporoz, sirozlu hastalarda %20-50 sıklıkta saptanmaktadır ve %5-20 oranda kırık görülmektedir (129). Bizim çalışmamızda da literatörle uyumlu olarak hastaların %37'sinde osteoporoz saptandı. Çalışmamıza dahil edilen kadın hastaların premenopozal olması sirozun osteoporoz üzerindeki etkisini sağlıklı olarak göstermesine yol açtı.

Diamond ve arkadaşlarının (130, 131) yaptığı iki ayrı çalışmada, değişik etyolojili kronik karaciğer hastalarında osteoporoz sıklığını %30-48, Rose ve arkadaşları ise (132) %22 oranında bulmuşlardır. Hernandez ve arkadaşları ile Gallego-Rajo ve arkadaşları yaptıkları iki ayrı çalışmada, karaciğer sirozu zemininde gelişen osteoporozun daha ziyade trabeküler kemiği etkilediğini gösterdiler (133, 134).

Hepatik osteodistrofi kronik karaciğer hastalığıyla ilişkili kemik hastalıkları olarak tanımlanmaktadır (85,86). Karaciğer sirozlu hastalarda görülen hepatik osteodistrofi gelişiminde yer alan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Kolestatik karaciğer hastalarında, kronik viral hepatitlerde, alkolik karaciğer hastalarında, hemokromatozislielerde ve karaciğerin primer benign ve malign tümörlerinde osteoporoz rapor edilmiştir (135-137).

Çalışmamızda osteoporoz prevalansı lomber vertebrada T-skoru yönünden %37 bulundu. Kronik karaciğer hastalığında ve sirozda artmış sitokin seviyesi hepatik osteodistrofi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Biz, çalışmamızda siroz ve kontrol grubunun, kemik mineral dansitesi, sitokinlerle birlikte karşılaştırdık. Siroz hasta grubunda lumbal total BMD T-skoru ve Z- skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük çıktı ($p<0,001$). Siroz hasta grubunda, femur total BMD T-skoru ve Z- skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük çıktı ($p=0,003$).

Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki kontrol mekanizmasındaki sinyaller komplekstir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak osteoblastların ve osteoklastların büyüme faktörleri ve sitokinlerle etkileşimini içerir (122). IL-1, IL-6 ve TNF- α sitokinleri postmenopozal osteoporozda en sık ilişkili olan sitokinlerdir (123). Bu sitokinler osteoklast oluşumunu artırarak (123) veya osteoklast aktivitesini artırma yoluyla (124) kemik metabolizmasını etkileyebilmektedir. Sitokinler aynı zamanda direkt olarak osteoblast fonksiyonunu bloke edebilmektedir (125). Bu sitokinler aynı zamanda diğer sitokinlerin oluşumunda artırmaktadır (126).

Alkolik hepatit ve sirozda IL-1,IL-6 ve TNF- α seviyesi cins ve yaş olarak kontrol grubuna göre daha yüksektir (3). Kronik hepatit ve intestinal hastalıklarda osteoporoz insidansı ve ağırlığı artmıştır. Bunda beslenme yetersizliği, kullanılan steroidler ve sitokinlerin rolu vardır (69).

Khourts ve arkadaşları kronik karaciğer hastalığında sıklıkla TNF- α seviyesinin yüksek olduğu saptamışlar. Pheilschifter ve arkadaşları bu sitokinin kuvvetli bir rezorptif ajan olduğunu saptamışlar (157).

Bizim çalışmamızda IL-6 ve TNF- α seviyesini sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu.. Artmış IL-6 seviyesi karaciğer sirozlu hastalarda hepatik osteodistrofi gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir (p=0,01). Artmış TNF- α seviyesi karaciğerli sirozlu hastalarda hepatik osteodistrofi gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir. (p=0,007)

Menon ve arkadaşları serum bilirubin düzeyi ile kemik yıkım oranı arasında korelasyon olduğunu saptadı (138). Çalışmamızda da osteoporozlu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda artmış serum bilirubin düzeyleri literatörü destekler niteliğindedir.

Gillberg ve arkadaşları erkekte idyopatik osteoporozu, azalmış IGF-1 düzeyi birlikte olduğunu saptamış (156). Sirozlu hastalarda insulin benzeri büyüme faktörlerinin azalması veya bilirubin gibi büyüme inhibitörlerinin fazla bulunması osteoblastik fonksiyon bozukluğu yaptığı düşünülmektedir (4). Yaptığımız çalışmada IGF-1 düzeylerini siroz hasta grubunda istatistiksel anlamda düşük bulduk (p<0,001). Yine bu çalışmamızda direkt bilirubin düzeyleri istatistiksel anlamda yüksek bulundu. (p<0,001)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda PBS'li hastalarda Ca, fosfor, D vitamini metabolizmasında beklenenin aksine anormallik olmadığı bildirilmiştir (26,139). Bazı çalışmalarda ise D vitamininin düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak D vitamini seviyeleri sağlıklı gruptan yüksek olmaması siroz hasta grubunda D vitamini metabolizmasının normal olduğu düşüncesi uyandırmaktadır.

Hodgson ve arkadaşlarının PBS hastalarında, Resch ve arkadaşlarının alkolik karaciğer sirozu hastalarında yaptıkları çalışmalarda, her iki hasta grubunda da OP gelişiminde osteoblastik aktivite azalmasının rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda osteoklastik aktivitede belirgin bir artış gözlenmemiştir. Bu mekanizma, yaşlı insanlarda görülen ve azalmış kemik dönüşümü ile seyreden OP'a benzemektedir. Ancak yaşlılığa bağlı OP'da şiddetli kortikal kemik tutulumu gözlenmekte iken, HOD'de esas olarak trabeküler kemikler tutulmaktadır.

Karan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 24 hepatit sonrası gelişen sirozlu hasta ile ve 22 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte osteokalsin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (140). Capra ve ark.'nın çalışmasında; 20 sirozlu ve 22 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Sirozlu grupta, kontrol grubuna göre osteokalsin oldukça düşük tespit edilirken, plazma kalsitonin düzeyi kontrol grubuna göre sirozlu grupta daha yüksek bulunmuştur. (141).

Yapılan çalışmaların çoğunda kronik karaciğer hastalarında ALP düzeyi yüksek tespit edilmiştir (142-145). Karan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sirozlu hasta grubunun ALP düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (140).

Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan enzim fraksiyonunu (kemik alkalin fosfataz) ölçmek gereklidir. Serum total ALP düzeyleri eğer karaciğer-safra bozuklukları dışlanabilirse sadece kemik yapımının bir indeksi olarak kullanılabilir. Buna karşılık ALP'nin kemik spesifik izoenzimi (BAP) yalnızca osteoblast membranına yerleşiktir ve osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. Bu nedenle BAP'nin ölçümü, kemik dışı patolojilerden daha az etkilenir (146).

Kronik karaciğer hastalarında düşük kemik formasyonu ve yüksek rezorpsiyon oranı osteoporozla sonuçlanır. Osteoblast fonksiyonundaki azalmaya bağlı serum osteokalsin azaldığı gösterilmiştir. Serum osteokalsin düzeyindeki azalma ve idrar DPD düzeyindeki artma düşük kemik dönüşümü ile izah edilebilir (4,5,6,7).

Monegal ve arkadaşları PBC'li hastalarda serumda sınırdan düşük osteokalsin saptamıştır. Kemik formasyonunda azalma ilgili olduğunu vurgulamıştır (133). Guanabenz ve arkadaşları PBS'li kemik formasyonundaki baskılanmayla kemik hacminde olan azalmayı buldu (147).

Premenopozal PBS'li kadınlarda osteoklastik aktivite artmış olabilir. Bunlarda yeni kemiğin oluşumunda bozukluk vardır. PBS'li anikterik hastalarda kalsiyum ve D vitamini metabolizması sıklıkla normaldir (9). Osteoporoz kolestatik karaciğer hastalığının yaygın bir komplikasyonudur. PSC'de osteoporoz nedenleri multifaktöriyeldir. Kolestatik hastalıkta osteoporoz tablosunun patofizyolojik mekanizması net olarak tanımlanamamıştır (10).

Biz çalışmamızda kemik yapım olarak osteokalsin ve ALP çalıştık. Osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna düşük saptandı iken ($p=0,002$), ALP düzeyleri istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Düşük osteokalsin düzeyleri osteoblastik aktivite düşüklüğünü göstermektedir. Kemik yapım markırı olan ALP düzeyindeki yükseklik kolestaza bağlı

olabilir. Serum osteokalsin düzeylerindeki düşüklük kemik yapımında olan azalmayı düşündürmektedir.

Çalışmamızda siroz ve kontrol grubunun 24 st.lık idrarda kalsiyum düzeyleri, Deoksipiridinolin/kreatinin ve Piridinolin/kreatinin düzeylerinin karşılaştırılmasını yaptık. Sirozlu hasta grubunda 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyleri istatistiksel anlamda düşük bulundu. Bu düşüklük, sirozlu hastalarda beslenme yetersizliğiyle ilişkili olabildiği gibi sirozda osteoklastik aktivitenin artmadığını hatta kemik yapımındaki azalmayı kompanze etmek için azalması ile ilgili olabilir.

Üriner deoksipiridinolin/kreatinin ve piridinolin/kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında siroz hasta grubunda artış olmakla birlikte istatistiksel anlamda fark yoktu. İstatistiksel anlamda bir fark olmamasına rağmen yinede bir artışın olması normalden fazla bir kemik rezorpsyonu olduğunu düşündürmektedir. Hem insulin hem de IGF-1'in osteoblastların replikasyonu ve fonksiyonları üzerinde etkileri vardır. Bunlar kemik yapımına katkıda bulunurlar (77).

Çalışmamızda IGF-1 düzeyleri, siroz grubunda istatistiksel olarak düşük saptandı ($p<0,001$). Düşük IGF-1 düzeyleri hepatik osteodistrofinin progresyonu için önemli olduğunu ifade etmektedir.

Paratiroid hormon; hem kemik rezorpsiyonunu hem de kemik formasyonunu stimüle eder, ancak sürekli yüksekliğinde osteoklastlar stimüle olurken, osteoblastların inhibe olduğu bilinmektedir (49). Bazı otörler hepatosellüler disfonksiyonun serum PTH seviyesini yükselttiğini (150-152), bazıları da değiştirmedığını (153,154), bazıları ise düşürdüğünü (94, 99, 155) bildirmişlerdir.

Karaciğer sirozlularda, serum PTH düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildiren çalışmalar yanında (70) serum PTH düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu gösteren çalışmalarda vardı (144, 68).

Yaptığımız çalışmada siroz grubundaki PTH düzeylerinde artış olmakla beraber istatistiksel anlamda fark bulunmadı. Bu da gösteriyor ki PTH düzeyi ile kronik karaciğer hastalığında değişik düzeylerde olabilir.

Kemik metabolizması kemik rezorpsiyonunu sağlayan osteoklastlarla, kemik oluşumunu

sağlayan osteoblastlar arasındaki denge ile sağlanır. Aradaki bu denge birçok faktörün üretiminin ve salınımının modülasyonu ile korunmaktadır. Çok sayıda kontrollü çalışma karaciğer hastalığına bağlı olarak osteopeninin gelişebileceğini göstermiştir. Yine veriler göstermiştir ki post hepatik siroz osteopeni yapmakta ve siroz bunda direkt ve indirekt olarak etkili olmaktadır (140).

Özellikle sirozun ileri evrelerinde üriner hidroksiprolin/kreatinin oranında artış vardır (148). HCV'ye bağlı siroz zemininde gelişen yüksek döngülü osteoporozda üriner deoksipiridinolin/kreatinin oranında ve serum kemik ALP düzeyinde artış olmaktadır (4). Osteoprotegerin sisteminin artmış aktivitesi artmış TNF- α , IL-6 seviyesi ile ilgili olabilir (49).

Sonuç olarak;

- 1- Metabolik kemik hastalıkları kronik karaciğer hastalığının önemli bir komplikasyonudur.
- 2- Karaciğer sirozu olan hastalar, daha düşük kemik mineral dansitesine sahiptir.
- 3- Karaciğer sirozu olan hastalarda azalmış osteokalsin seviyesi azalmış kemik yapımını göstermekte. Azalmış kemik yapımı osteoporoz gelişimine katkıda bulunuyor olabilir.
- 4- Sirozlu hastalarda artmış TNF- α , IL-6 seviyeleri hepatik osteodistrofi gelişimine katkıda bulunuyor olabilir.
- 5- Karaciğer sirozu olan hastalarda azalmış IGF-1 seviyeleri osteoporoz gelişimine katkıda bulunuyor olabilir.
- 6- Karaciğer sirozu olan hastaların osteoporoz yönünden taranarak erken teşhisi, ilerde osteoporoz sebebiyle oluşacak morbidite ve mortalite riskini azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Van den Bogaerde J.B., Beynon H.L.C. Musculoskeletal problems in liver disease. In: McIntyre B., ed. Oxford textbook of hepatology, 2nd ed. Oxford: OUP, 1998; 54: 842-845
2. Chen C., Wang S., Jeng F., Lee S. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? J. gastroenterology Hepatol 1996; 11: 417-421.
3. A. Khoruts, L. Stahnke, C. J. McClain, G. Logan and J. I. Allen, Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. Hepatology 13 (1991), pp. 267-276.
4. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz Torres, Mundi J, 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: 695-699.
5. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. Gastroenterology 1989; 96: 213-21.
6. Bonkousky HL, Hawkin SM, Steinberg R et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. Hepatology 1990; 12: 273-80.
7. Hodgson JF, Dickson ER, Wahner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblastic function in primary biliary cirrhosis. Ann Int Med 1985; 103: 850-60.
8. Stellan Aj, Webb A, Compston JE. Bone histomorphometry and structure in corticosteroid-treated chronic active hepatitis. Gut 1988; 29: 378-84.
9. Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and liver transplantation. J. Hepatol 2003; 38: 856-865.
10. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 920
11. Chapman RW. The management of primary sclerosing cholangitis. Curr. Gastroenterol Rep 2003; 5: 9-17.
12. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. Disease of the Liver and Biliary System. 2th ed, London, Blackwell scientific pub. 2002; 365-377.
13. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S ve arkadaşları. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. Tr J Gastroenteroloji 1997; 8 (suppl): 9.
14. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company, 1999: 549-558.

15. Raymond T. Chung, Daniel V. Podolsky. Cirrhosis and it's complications. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005; 1858-1859.
16. Sherlock S. Dooley J, eds. Hepatic cirrhosis. Disease of the Liver and Biliary System. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365–380.
17. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; 449-50.
18. Caldwell SH, Oelsner DH, et al. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999;29(3):664-9.
19. Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. J Gastroenterology and Hepatology 2004; 19: 369-371.
20. Friedman SL, Maher JJ, Bissel DM, Mechanizm and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single topic Basic Research Conference. Hepatology 2000;32:1403-8.
21. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(16): 6-18.
22. Arthur MJ, Iredale JP, Mann DA, Tissue inhibitors of metalloproteinases; role in liver fibrosis and alcoholic liver disease. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1999;23:940-3.
23. Iredale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. Semin Liver Dis 2001;21:427-36.
24. Friedman SL, Cellular Networks in Hepatic fibrosis, Digestion 1998;59:368-1.
25. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J Hepatology 1997; 27(6): 1120–32.
26. Hodgson SF, Döckson ER, Eastell R et al. Rates of cancellous bone remodeling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. Bone 1993; 14; 819-27
27. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002; 343-361
28. Sherlock S, Dooley J. Chronic Hepatitis, Disease of the Liver and Biliary System, 10. Baskı, London: The Blackwell science, 1997: 303-335
29. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2(4): 345–9.
30. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. Friedman Gastroenterology 2nd edition. New York: McGrawHill 2003: 639–63.
31. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut 2000; 46(1): 1–4.

32. F. Memik, Dolar E. Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevi 2005; Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49: 626-653.
33. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002; 343-361.
34. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124: 91.
35. Fibrozis, cirrhosis and portal hipertansiyon. In: Forbes A, Misiewicz JJ, Compton CC et al Eds. Atlas of Clinical Gastroenterology. 3'nd Ed. 2005
36. Marchesini G, Bianchi GP, Zoli M, Chechia GA. Glucose homeostasis in cirrhosis. In: Tygstrup N, Orlandi F, eds. Cirrhosis of the liver: methods and fields of research. Amsterdam: Elsevier, 1987: 165-176
37. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company, 1999: 549–558
38. Martini GA. Extrahepatic manifestation of cirrhosis. Clin Gastroenterology, 1975; 4: 439
39. Christensen E, Schlichting P, Anderson P.K. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time dependent variables. Scand J Gastroenteroloji 1986; 21: 163-168
40. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company, 1999: 549–558.
41. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company, 1999: 549–558.
42. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. J Hepatology 1997; 27(6): 979–85.
43. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: Evaluation of their precancerous potentiality. Hepatology 1990; 12 (3Pt1): 592–8).
44. Fattovich G, Giustina G; Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463–72.
45. Uygun A, Sirozun laboratuvar tanısı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007.

46. Aydıngöz Ö. Sırt ve Göğüs Bölgeleri Biyomekaniği. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Mezuniyet Sonrası TıpEğitimi Etkinlikleri 1. Sırt ve Göğüs Ağrıları Sempozyumu Program ve Özet Kitabı. İstanbul, 2001; 13-18
47. Merih E. Osteoporoz.Cerrahpaşa sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. İstanbul, 1999; 55-60
48. Kannis JA. Diagnosis of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am:1998;27:325-48.
49. Nagano T, Yamamoto K, Matsumoto S, Okamoto R, Tagishara M, İbuki N. Et al. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis. J Clin İmmunol 1999; 19:422-427.
50. WHO. Assesment of osteoporotik fracture risk and role in screeting for postmenopausal osteoporosis.Gneva, Who Technical report, 1994; 4(6): 368-81.
51. Nordin BEC.The definition and diagnosis of osteoporosis. Calfied Tissue International 1987;40(2):57-58.
52. Bayraktar M. Epidemiyoloji ve Klinik. Yılmaz C (Ed). Tüm Yönleriyle Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1997; 51-66.
53. Bernhardt.M, Bridwell KB. Segmental analysis of the sagittal plane alingment of normal thoracic and lumbar spines and thoracolumbar junction. Spine 1989; 14 717-721.
54. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. In: Kutsal YG.(ed) Osteoporoz, İstanbul, Roche Tic AŞ Yay., !998:1-7.
55. Sarıdoğan Eryavuz M.Osteoporozun tanımı, sınıflandırılması ve epidemiyolojik çalışmalar. Türkiye klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2002;2(1):1-10.
56. Harper KD, Webwe TJ. Secondary Osteoporosis. Endocrinol Metab North Am: 1998;27:325-48.
57. Hayes FJ.Seminara SB,Crowley WF, Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocrinol Metab North Am: 1998;27:739-63.
58. Lukert BP,Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann intern Med 1990;112:352-64.
59. Sambrook P. Birmingham J,Kempler S et al. Coticosteroid effects on proximal femur bone loss. J Bone Miner Metab 1990;5:1211-6.
60. 17 Aiba N, Okita H, Yata Y. Development of non-cirrhotic. Hepatic encephalopathy due to enormous portal systemic shunt. Hepatology 1997, 26: 470A.

61. Mohapatra MK, Mohapatra AK, Acharya SK,. Encephalopathy in patients with extrahepatic obstruction after lienorenal shunts. Br J Surgery 1992, 79: 1103 –1105.
62. Tüzün F. Osteoporoza genel bakış.Tüzün F (ed).Kemik eklem dekadında osteoporoz ve kemik mineral kalitesi. İstanbul,And yayınevi, 2003:1-12.
63. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
64. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. Perspective:The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-41.
65. Boseker EH, Moe JH, Winter RB, Koop SE. Determination of “normal” thoracic kyphosis: a roentgenographic study of 121 'normal' children. J Pediatr Orthop 2000; 20 (6): 796-798.
66. Faulkner KG: Update on bone density measurement. Rheum Dis Clin N Am 2001; 27(1): 81-9.
67. Yeşim G.K. Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş kitabevi,Ankara,2004, p 1872-1893
68. Attila G, Matyar S. Plazma enzimlerinin tanısal değerleri. Mersin Ün.Tıp Fak. Derg. 2002;1:73-82.
69. Lorenzo JA. Canalis E, Raisz LG: Metabolik bone diseases. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS,Larsen PR, eds, Williams Textbook of Endocrinology, Saunders, Philadelphia, 2008, p 1269-1310G.
70. Zhang ZY, Chen X. A clinical analysis on the variance of bone density in patients with cirrhosis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 1994; 33: 817-20.
71. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002; 359 (9322):2018-2026.
72. Dawson-Hughes B. Prevention. Riggs BL, Melton III LI (Eds.). Osteoporosis:Etiology, Diagnosis, and Management. Lippincott- Raven 1995; 335-350.
73. Nielsen HE; Mosekilde L; Charles P. SO, Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol 1979;18(2):122-8.
74. Faulkner KG: Update on bone density measurement. Rheum Dis Clin N Am 2001; 27(1): 81-9.
75. Compston JE. Epidemiology. Compston JE, Rosen CJ (eds). Osteoporosis. Oxford, Health Pres, 1997: 7-10.

76. Sepici V. Osteoporozda tanı yöntemleri. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). Menopoz ve osteoporoz. İstanbul, ulusal menopoz ve osteoporoz Derneği Yay., 2000:391-406.
77. Hock J.M., Centrella M., Canalis E. İnsulin like growth factor I has independent effects in bone matrix and cell replication. *Endocrinology* 1988; 122:254-260.
78. North American Monopause Society. The role of calcium in peri-and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Monopause Society. *Monopause* 2006; 13:862-77.
79. Feskanich D, Willet W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women, *JAMA* 2002;288:2300.
80. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL: Sex steroid and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002,57:385-409.
81. Stafford RS, Drieling RL, Hersh AL, National trends in osteoporosis visits and osteoporosis treatment, 1988-2003. *Arch Intern Med* 2004; 164; 1525.
82. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women, *JAMA* 2002;288:321-33.
83. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
84. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
85. Dempster D.W., Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:797-801
86. Diamond T., Stiel D., Lunzer M., Wilkonson M., Roche J., Posen S. Osteoporosis and skeletal fracture in chronic liver disease. *Gut* 1990;31:82-875.
87. Chen C., Wang S., Jeng F., Lee S. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterology Hepatol* 1996;11:417-421.
88. Julian MR, Papaionnudo A, Jonathan D, Rational use Oral Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis, *Current osteoporosis Reports* 2004;2:17-23.
89. Rissoli R.A New treatment for postmenopausal osteoporosis.: strontium ranelate. *J Endocrinol Invest* 2005;28:50-7.

90. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: result from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
91. Craney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:513S-9S.
92. Kınıklı G, Turgay M. Tedavi Yöntem in: Tokgöz G, (ed.). *Klinik İmmünoloji*. 1.baskı, Ankara: Antip A,Ş. Yayınları, 1997:277-8.
93. Aderem AA. How Cytokine Signal messages Within Cells. *J Infect Dis* 1993;167(suppl 1):2-7.
94. Kalef-Ezra JA, Merkoupoulos MH, Challa A, et al. Amount and composition of bone minerals in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:1008-13.
95. Aydınтуğ O. Sitokinler. In Tokgöz G, (Klinik immünoloji). 1.baskı, Ankara Antip A,Ş. Yayınları, 1997;85-100.
96. O'Garra A. Interleukins and the immune system *Lancet*. 1989;29:943-6.
97. Lichtman AH, Cytokines in cellular and molekular İmmunology. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS(ada), W.8. Saunders Company 1991;11:225-43.
98. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspect of interleukin-6. *Immunol Today* 1990;11:443-9.
99. Suzuki K, Arakawa Y, Chino S, et al. Hepatic osteodystrophy. *Nippon Rinsho*. 1998;56:1604-8.
100. Old LJ, Tumor necrosis factor. *Science* 1985;230:630.
101. Beutler BA.: The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999 May;26 Suppl 57:16-21.
102. Wanidworanun C, Strober W: Predominant role of TNF- α in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993;151:6853-61.
103. Borish Li Rossenwasser LJ. Update on cytokines *J. Allergy Clinical Immunology* 1996;97:719-34.
104. Delmas DP., Biochemical Markers of Bone turnover. *Journal of Bone and mineral Research* 1993 vol 8, suppl 2, 549-555.
105. Nishikawa Y, Kanda T. et al; Cellulose acetate electrophoretic determination of bone phosphate activity in healthy subject and diabetic patient with and without osteopenia. *Clinica Chimica Acta*, 1992; 210, 13-22.

106. Ebeling P, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best prac Res Clin Rheumatol* 2001; 15:385-400.
107. Szulc P, Delmas PD. Biochemical Markers of Bone turnover in osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, eds. *Osteoporosis*. 3rd ed Volume II. USA. Elsevier Academic press; 2008.p.1519-45.
108. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C Chaupy MC, Meunier PJ. Serum bone Gla protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984;1:1091-1093.
109. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Biochem Rew* 2005;26:97-122.
110. Vasikaran S. Utility of biochemical markers to bone mineral density management of osteoporosis . *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:21-58.
111. Breadworth L.J., eyre D:R., Dickson I.R., Changes with age in the extrection of lysyl and hydroxiprolin; two new markers of bone kollagen turnover. *J. Bone min. Research* 1990;5:671-676.
112. Schlemmer A., Hassauer C., Jensen M.J., Marked clinical veryation in uriner exretion postmenopausal women. *Jour. Clin Endoc. Met* 1992;74:476-480.
113. Hodgson SF, DÖ ckson ER, Eastell R et al. Rates of cancellous bone remodeling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. *Bone* 1993;14:819-27
114. Le Gars L. Bone involvement in patients with chronic cholestasis. *Joint Bone Spine* 2002; 69:373-8.
115. Glasova H, Beuers U. Extrahepatic manifestations of cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:938-48.
116. Hodgson SF, Dickson ER, Eastell R, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103:855-60 1985; 103:855-60.
117. Guanabens N, Pares A, Marinoso L, Brancos A, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1356-62.
118. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7:137-42.

119. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, et al. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 412-16.
120. Stellon AJ, Webb A, Compson J et al. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7: 137-42.
121. Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 27-83.
122. B. Abrahamsen, K. Bendtzen and H. Beck-Nielsen, Cytokines and T-lymphocyte subsets in healthy post-menopausal women: estrogen retards bone loss without affecting the release of IL-1 or IL-1ra. *Bone* 20 (1997), pp. 251–258.
123. R. B. Kimble, Alcohol, cytokines, and oestrogen in the control of bone remodeling. *Alcohol Clin Exp Res* 21 (1997), pp. 385–391.
124. M. Gowen and G. R. Mundy, Actions of interleukin-1, interleukin-2 and interferon γ on bone resorption in vitro. *J Immunol* 136 (1986), pp. 2478–2482.
125. L. Nguyen, F. E. Dewhirst, P. V. Hauschka and P. Stashenko, Interleukin-1 β stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Lymphokine Cytokine Res* 10 (1991), pp. 15–21.
126. G. Girasole, G. Passeri, R. L. Jilka and S. C. Manolagas, Interleukin-11: A new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest* 93 (1994), pp. 1516–1524
127. Lawrence G. Raisz: Pathogenesis of osteoporosis: concepts and prospect. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-3325.
128. A. Floreani, F. Zappala and W. Fries, A 3-year pilot study with 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. *J Clin gastroenterol* 24 (1997), pp. 239–244.
129. Collier J, Ninkovic M, Compston J. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50 [Suppl 1]:1-9.
130. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-7.
131. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 213-21.
132. Rose JDR, Crawley EO, Evans WD. Osteoporosis in chronic liver disease. *Bone* 1987; 8: 53.

133. Gallego- Rojo FJ, Gonzales-Calvin JL, Guillarte J, et al. High bone turnover osteoporosis in viral cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26 (supply 1): 241.
134. Mobarhan JA, Russel RM, Recker RR. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: A comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hydroxy vitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4: 266-73.
135. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-7.
136. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis, iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Int Med.* 1989; 110: 430-6.
137. Stellan AJ, Davies A, Compston JE, et al. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. *Gastroenterology* 1985; 89: 1078-83.
138. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KT,. Bone disease primary biliary cirrhosis: Independent indicators and of rate progression. *J. Hepatol* 2001; 53:316-323
139. Diamond TH, Stiel D, Mason R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in liver disease. *J Clin. Endocrinol Met* 1987; 69: 1234-9.
140. Karan MA, Erten N, Tascioğlu C, et al. Osteodystrophy in Posthepatic Cirrhosis. *Yonsei Medical Journal* 2001;42:547-52.
141. Capra F, Casaril M, Gabrielli GB, et al. Plasma osteocalcin levels in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:124-7.
142. Zhang ZY, Chen X. A clinical analysis on the variance of bone density in patients with cirrhosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1994; 33: 817-20.
143. Tabassum F, Khurshid R, Karim S, et al. Metabolic effects of alcoholism and Ayup *Med Coll Abbottabad.* 2001; 13:19.
144. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-9.
145. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, et al. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1022-7.
146. Magnusson P, Hager A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatr Res* 1995;38:955-61.

148. Monegal A, Navasa M, Ganabens N, Peris B, Pons F, Martinezde osaba MJ. Et el. Osteoporosis and bone metamolism disorders in cirrhotic patients. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:148-154
149. Doherty GM, Wells SA. Parathyroid glans. In *Surgery*. Greenfield LJ (ed). Second ed. Lippincott-Raven. Philadelphia. Pp:1308
150. Louboutin JY, Feullu A. Hyperparathyroidism secondary to cirrhosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1980;47:707.
151. Kirch W, Hofig M. Parathyroid hormone and cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1561-6.
152. Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:873-7.
153. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985;103:855-60.
154. Pietschmann P, Resch H. Decreased serum osteocalcin levels in patients with liver cirrhosis. *Bone Miner* 1990;8:103-8.
155. Chen CC, Wang SS. Metabolic bone disease of liver cirrhosis is a parallel to the clinical severity of cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:417-21.
156. Gillberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4900-4906.
157. Pfeilschifter J: Role of cytokines in postmenopausal bone loss. *Curr Osteoporos Rep* 2003;1:53-58.