

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

SİROTİK HASTALARDA OSTEOPOROZ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)



Dr. Berkay Dertsiz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Akyüz

İSTANBUL – 2020

I. ÖNSÖZ

11 yıl önce adımımı attığım İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerek öğrencilik gerek asistanlığım süresince desteğini esirgemeyip usta çırak ilişkisi içerisinde sabırla eğitimime katkı veren tüm hocalarıma,

Gerek tez sürecinde gerek uzmanlık eğitimim sırasında her zaman yardımcı olup, hep çözüm odaklı iyimser yaklaşımı ile bana büyük destek veren hocam Sayın Prof. Dr. Filiz Akyüz'e,

Tezin hazırlanması ve şekillenmesi amacıyla kapısını her çaldığımda gerek teorik gerek pratik yönüyle tezin hazırlanmasına her aşamada katkı sunan hocam Doç. Dr. Ayşe Kubat Üzümlü'e,

Her zaman yardımsever tavrıyla ihtiyacım olduğunda yanımda olan Uzm. Dr. Bilger Çavuş'a,

Beni utandırma pahasına santrifüj için gittiğim endokrinoloji laboratuvarında her seferinde son derece yardımcı olan laboratuvar personeline,

Çalışmaya uygun hastaları bulmam ve sorgulamamda yardımcı olan başta Dr. Ceren Bağrıaçık, Dr. Aslı Kara İnci, Dr. Erdem Bektaş olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni iç hastalıkları uzmanlığı için teşvik eden, kendisinden görüp öğrenerek içimdeki bu heyecanı sayesinde diri tuttuğum merhum Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu'na,

Her kararımda arkamda olup beni destekleyen sevgili ailem ve eşim Dr. Ekin Kuntsal Dertsiz'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berkay Dertsiz

Kasım 2020, İstanbul

II. İÇİNDEKİLER

I.	ÖNSÖZ.....	i
II.	İÇİNDEKİLER.....	ii
III.	KISALTMALAR.....	iii
IV.	TABLolar.....	iv
V.	ŞEKİLLER.....	v
	1. ÖZET.....	1
	2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
	3. GENEL BİLGİLER.....	5
	A. KARACİĞER SİROZU.....	5
	1. Tanı.....	5
	2. Etyoloji.....	6
	3. Evreleme.....	8
	4. Komplikasyonlar.....	9
	B. OSTEOPOROZ.....	10
	1. Patofizyoloji.....	11
	2. Tanı ve sınıflama.....	12
	3. Sekonder Osteoporoz.....	15
	C. HEPATİK OSTEODİSTROFİ.....	17
	1. Patofizyoloji.....	18
	2. Tarama ve Tanı.....	20
	3. Tedavi.....	20
	4. HASTALAR VE YÖNTEM.....	23
	5. BULGULAR.....	26
	6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	39
	7. KAYNAKLAR.....	46
VI.	EKLER.....	55
VII.	ÖZGEÇMİŞ.....	65

III. KISALTMALAR

AACE:	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin transaminaz
ARFI:	Akustik radyasyon kuvveti impulsu
AST:	Aspartat transaminaz
AUROC:	Karar vericinin etkinliği eğrisinin altında kalan alan
DM:	Diabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DXA:	Dual enerji X-ışını absorpsiometri
EASL:	Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
FRAX:	Kırık riski değerlendirme aracı
FSFI:	Kadın cinsel işlev ölçeği
FSH:	Folikül uyarıcı hormon
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GGT:	Gama-glutamil transpeptidaz
IIEF:	Uluslararası erektil fonksiyon indeksi
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
INR:	Uluslararası normalleştirilmiş oran
IQR:	Çeyrekler arası aralık
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
MELD:	Son dönem karaciğer hastalığı için model
NAFLD:	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
PLT:	Trombosit
RANKL:	Nükleer faktör kappa-beta ligandın aktivatör reseptörü
SAİ:	Serbest androjen indeksi
TIPS:	Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
VKİ:	Vücut kitle indeksi

IV. TABLOLAR

Tablo 1: Erişkin hastalarda tanımlanan sekonder osteoporoz etyolojileri.....	15
Tablo 2: Hasta grubunda çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama ölçütleri.....	23
Tablo 3: Katılımcıların cinsiyete göre demografik, klinik ve laboratuvar verileri.....	28
Tablo 4: Osteoporoz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırması.....	30
Tablo 5: KMY ölçümüne göre normal, osteopenik ve osteoporotik bulunan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırması.....	32
Tablo 6: KMY ile korelasyon gösteren parametreler ve çok değişkenli regresyon analizi....	36
Tablo 7: Osteoporoz ilişkili faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi.....	37

V. ŞEKİLLER

Şekil 1: Karaciğer sirozu ve osteoporozda ilişki mekanizmaları.....	17
Şekil 2: Hastaların karaciğer sirozu etyolojisi.....	26
Şekil 3: Hastaların kemik mineral yoğunluklarına göre sınıflaması.....	27
Şekil 4: Normal, osteopenik ve osteoporotik hastalarda anlamlı farklılık izlenen laboratuvar parametreleri.....	34
Şekil 5: Düzeltilmiş serum kalsiyumun osteoporoz gelişimini belirlemede karar vericinin etkinliği eğrisi.....	37

1. ÖZET

Giriş ve amaç: Karaciğer sirozu, hastalık ilerledikçe çeşitli komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilen bir hastalıktır. Sirotik hastalarda gerek nakil gerek destekleyici tedavilerin artması ile metabolik kemik hastalıkları gelişimi de komplikasyonlar arasında giderek önem kazanmaktadır. Osteoporoz sıklığının sirotik hastalarda daha yüksek olduğu bilinmekte, hastaların bu açıdan taranması önerilmektedir. Güncel çalışmada da amacımız karaciğer sirozu tanılı hastalarda osteoporoz gelişimi üzerine etki edebilecek klinik ve laboratuvar faktörleri inceleyip belirlemektir.

Hastalar ve yöntem: Toplam 25 erkek ve 18 kadın karaciğer sirozu tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri sorgulanarak not edildi ve retrospektif olarak laboratuvar ve görüntüleme verileri kaydedildi. DXA ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümleri not edilerek hastalar normal, osteopenik ve osteoporotik olarak sınıflandırıldı. Aynı zamanda çalışmaya katılan hastaların uluslararası erektil işlev formu ve kadın cinsel işlev ölçeği formları aracılığıyla cinsel işlevleri sorgulandı.

Bulgular: Hastalarda osteoporoz olan ve olmayanlar arasında yaş ($p=0.028$), total testosteron ($p=0.015$), serbest androjen indeksi ($p=0.019$), östradiol ($p=0.004$), folikül uyarıcı hormon ($p=0.019$) ve albümin ile düzeltilmiş serum kalsiyum ($p=0.028$) düzeyleri arasında anlamlı derecede farklılık saptandı. Hastalar kemik yoğunluğuna göre normal, osteopenik ve osteoporotik olarak sınıflandırıldığında ise östradiol ($p=0.015$), folikül uyarıcı hormon ($p=0.023$), serum magnezyum ($p=0.014$) düzeyleri gruplar arasında anlamlı derecede farklıydı. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde serum kalsiyum ($B=3.68$, göreceli risk oranı:39.65) ve östradiol ($B=-0.09$, göreceli risk oranı 0.92) düzeyleri osteoporoz gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (model $R^2=0.34$).

Sonuç: Karaciğer sirozu tanılı hastalarda osteoporoz gelişimi ile ilgili faktörlere bakıldığında serum östradiol ve albümin ile düzeltilmiş serum kalsiyum değerleri öngördürücü parametreler olarak belirlenmiştir. Bu iki faktörün osteoporoz üzerindeki katkısı diğer faktörlerden bağımsız olarak bulunmuştur.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Cirrhosis is a disease which can manifest with various complications as it progresses. Due to increase in transplantation and supportive medicine and therefore in survival, metabolic bone disease gains significance among the complications. Osteoporosis is known to be more frequent in cirrhotic patients and scanning is recommended in this manner. This study aims to evaluate and demonstrate clinical and laboratory factors which might have an influence on osteoporosis development.

Patients and Method: 25 male and 18 female cirrhotic patients were enrolled in this study. Demographic and clinical features were questioned and noted, laboratory and imaging values were recorded retrospectively. Patients were classified as normal, osteopenic, osteoporotic in accordance with their bone mineral density measurements via DXA. Concurrently patients' sexual functions were assessed using international index of erectile function and female sexual function index.

Results: Age ($p=0.028$), total testosterone ($p=0.015$), free androgen index ($p=0.019$), estradiol ($p=0.004$), follicle stimulating hormone ($p=0.019$) and serum calcium levels corrected with albumin ($p=0.028$) were statistically distinctive between osteoporotic and non-osteoporotic subjects. The subjects were then classified in three different groups regarding their bone mineral densities as normal, osteopenic and osteoporotic and estradiol ($p=0.015$), follicle stimulating hormone ($p=0.023$) and serum magnesium ($p=0.014$) levels were statistically different between groups. Multivariate regression analyses showed serum calcium ($B=3.68$, $OR:39.65$) and estradiol ($B=-0.09$, $OR:0.92$) levels were independent determinants of osteoporosis development (Model $R^2=0.34$).

Conclusion: Among cirrhotics, serum calcium levels corrected for albumin and serum estradiol levels were determined as independent predictors of osteoporosis development.

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer işlevleri gereğince lipid, glikoz, protein metabolizmasına doğrudan etki eder ve detoksifikasyon, sindirim gibi birçok önemli fizyolojik süreçte rol almaktadır. Karaciğer sirozu, hepatosit hasarına yanıt olarak aktive olup miyoblast yapısına dönen stellat hücreler aracılığı ile bu organın geri dönüşümsüz olarak fibrozunu ve işlev kaybını ifade eder. Günümüzde kısmi de olsa geri döndürülebilir olarak kabul edilen bu sürecin ilerlemesi, çeşitli ilaç ve tedaviler ile kısıtlanabilse de temel tedavi karaciğer naklidir(1, 2).

Karaciğer sirozu ilerledikçe dekompanseasyon bulguları ve komplikasyonlar ile karşılaşılır. Dekompansasyon bulgularında en sık gördüklerimiz asit gelişimi, özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati ve sarılık gelişimi iken komplikasyonlar arasında hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, sirotik kardiyomiyopati, bakteriyel enfeksiyonlar, hepatosellüler karsinom gelişimi, kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği sayılabilir(3). Hepatik osteodistrofi, tanım olarak hem osteomalaziye hem de osteoporozu kapsamaktadır. Mekanizmaları tam aydınlatılamamak ile birlikte karaciğer sirozunun sıklıkla göz ardı edilen önemli komplikasyonlarından(4).

Osteoporoz genel toplumda post-menopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde ortaya çıkan, klinik olarak sessiz seyirli ve ancak gelişen kırıklar sonrası bulgu veren klinik bir tablodur. İleri yaş grubundaki bu hastalarda mevcut komorbiditeler dolayısı ile kırıkların iyileşmesi oldukça zor olmakta ve hatta bazı hastaları yatağa bağımlı kılabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre osteoporoz tanısı bu grupta DXA ile T-skoru -2.5'in altında bulunan kişilere konulmaktadır(5).

Kemik mineral yoğunluğu kaybı için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. İleri yaş, kadın cinsiyet, sedanter yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, malnütrisyon, kırık hikayesi, düşük VKİ'ye sahip olmak, ailede kalça kırığı hikayesi, çeşitli ilaçların kullanımı, eşlik eden hastalıklar osteoporoz gelişimi için bilinen önemli risk faktörlerindendir(6). Değiştirilebilir risk faktörlerinin düzenlenmesi erişkindeki zirve kemik kütlesini önemli oranda etkilediğinden günümüzde osteoporozdan korunmada temel hedeftir(7).

FRAX skoru, klinikte sıklıkla kullanılan, kişinin önümüzdeki 10 yıl içerisinde olası kırık riskini ön görmeye yarayan bir araçtır. Skorlama sırasında kişinin yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu, özgeçmişinde kırık varlığı, ebeveynde kalça kırığı hikayesi, sigara ve alkol kullanımı, femur başı KMY'si, eşlik eden romatoid artrit varlığı ve sekonder osteoporoz sebebi sorgulanarak hesaplama yapılır(8). Bu skorlamada bahsedilen sekonder osteoporoz sebeplerinden birisi de kronik karaciğer hastalığıdır.

2019 yılında yayımlanan EASL kılavuzuna göre sirotik hastaların lomber ve femoral DXA görüntülemeleri ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılması ve normal KMY'li hastalarda ölçümlerin 2-3 yılda bir tekrarlanması rutin olarak önerilmektedir(9). Osteoporoz tanısı konulan hastalarda tedavi seçenekleri sınırlı ve çalışmalar yetersizdir; günümüzde bisfosfonatların kullanımı en uygun seçenek olarak görülmektedir(10).

Literatürde sekonder osteoporozun patogenezinde birçok mekanizma tanımlanmış olsa da kronik karaciğer hastalıklar zeminindeki osteoporoz için risk faktörleri net olarak belirlenmiş değildir. Buna sebep olarak gerek karaciğer hastalığındaki heterojenite gerek mevcut çalışmalarda başta hasta popülasyonu olmak üzere kısıtlayıcı ek faktörler gösterilebilir. Genel popülasyon için tanımlanmış olan risk faktörlerinin bu hasta grubuna uygulanabilirliği kapsamlı bir şekilde test edilmemiştir. Kronik karaciğer hastalığı zeminindeki çeşitlilik nedeniyle KMY kaybında farklı hipotezler öne sürülmüştür(11-13). Bu çalışmada ise amacımız, siroz tanılı hastalarda osteoporoz varlığını araştırmak ve düşük KMY gelişimi için olası risk faktörlerini belirlemektir.

3. GENEL BİLGİLER

A. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu, kronik inflamasyon zemininde karaciğer hasarına yanıt olarak gelişen parankimin fibröz bantlarla bölünmesi ve rejeneratif nodüllerin gelişmesi olarak tanımlanır. Karaciğer kütlesinin çoğunluğunu oluşturan hepatositlerde madde alışverişi bozulur ve zamanla işlev kaybı gelişir. Bu sürecin ilerlemesi ile portal hipertansiyon ve son dönem karaciğer hastalığı klinik tabloya eklenir(1, 14). Günümüzde bu süreci sonlandıran kesin tedavi transplantasyon olarak değerlendirilmekte, sirotik hasta takibinde ilaçların birçoğu bu sürecin yavaşlatılmasında veya siroz komplikasyonlarının çözümünde kullanılmaktadır. Anti-fibrotik etkinliği in vitro ve hayvan çalışmalarında gösterilmiş ajanlar olsa da klinikteki karşılığı henüz net olarak ortaya konulamamıştır(15, 16).

1. Tanı

Karaciğer sirozunda biyopsi ve histopatolojik inceleme, günümüzde altın standart tanı yöntemi olarak hâlâ yerini korumaktadır; fakat işlemin uygulamasındaki zorluklar, nadir de olsa görülen komplikasyonların şiddeti ve hastaların çekimserliği nedeniyle non-invaziv güvenilir bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple günümüzde laboratuvar ve görüntüleme olarak çeşitli duyarlılık ve özgüllükte birçok non-invaziv yöntem geliştirilmiş ve klinikte zaman zaman uygulanmaktadır(17).

Fibroz belirteci olarak serumda bakılan parametreler direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılmaktadır. Sınıf 2 olarak tanımlanan indirekt belirteçler içerisinde hepatosit hasarı için AST, ALT, kolestaz için GGT, bilirübinler, karaciğer işlevleri için INR, kolesterol ve portal hipertansiyon için PLT değerleri bakılmaktadır(18). Bu belirteçler kullanılarak çeşitli skorlamalar geliştirilmiş ve bireysel olarak her kişide geçerli olmamakla beraber genel popülasyonda fibroz varlığını belirlemede kullanılabilir oldukları görülmüştür. Bu skorlamalar içerisinde en sık kullanılanlar FIB-4 ve APRI skorudur. APRI skorunda AST ve PLT değerleri üzerinden hesaplama

yapılırken FIB-4 skorunda hastanın yaşı, AST, ALT ve PLT değerleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda siroz tanısında APRI skoru ile AUROC: 0.83, FIB-4 skoru ile 0.765 olarak bulunmuştur (19, 20). Sınıf 1 olarak tanımlanan direkt belirteçler ise karaciğer matriksi içeriğini doğrudan göstermeyi amaçlar, fakat şu ana kadar tespit edilen belirteçlerin zayıf olduğu bildirilmektedir. Bu belirteçlere örnek olarak N-terminal tip 3 kollajen pro-peptit, N-terminal tip 1 kollajen pro-peptit, metalloproteinaz doku inhibitörü, kitinaz-3 benzeri protein-1 gösterilebilir(21).

Siroz tanısında başvurulacak bir diğer yöntem ise görüntülemedir. Makroskopik olarak karaciğer parankimde heterojenite, konturlarda düzensizlik ve lobülasyon, kaudat ve sol lob hipertrofisi ile sağ lob atrofisi, rejeneratif nodüller ve portal hipertansiyon bulguları gözlenebilir(21). Ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi gibi konvansiyonel yöntemlere ek olarak son yıllarda MR elastografi, MR spektroskopisi, US elastografi, transient elastografi, ARFI elastografi gibi yeni teknikler de geliştirilmiştir(22).

2. Etiyoloji

Kronik karaciğer hastalığı zemininde siroz tablosuna yol açan hastalıklara baktığımızda alkolizm, kronik viral hepatitler, otoimmün hepatit, nonalkolik steatohepatit, biliyer siroz, kardiyak siroz, kalıtsal metabolik karaciğer hastalıkları ve kriptojenik siroz sayılabilir(23).

Karaciğer, etanol metabolizmasının ana merkezi olduğundan şiddetli alkol tüketiminden en çok etkilenen organdır. Yoğun alkol kullanımı ile lipogenez artıp lipoliz azalmakta ve önce steatoz, steatohepatit ve sonrasında fibroz gelişmektedir, 10 yılı aşan sürelerde erkekler için 60 gram/gün, kadınlar için ise 20 gram/gün üzerindeki tüketim anlamlı olarak artmış siroz riski ile ilişkilidir(24). İleri evre karaciğer hastalığı gelişimi için belirlenmiş çeşitli risk faktörleri arasında alkol kullanım paterni, cinsiyet, yaş, etnik köken, genetik faktörler, beslenme, ilaçlar, obezite, sigara ve eşlik eden viral enfeksiyon tabloları sayılabilir(25).

Hepatit C ve hepatit B virüsleri kronik inflamasyon zemininde hepatosit hasarına yol açarak fibroz ve siroza ilerleyen yolağı tetikler. Günümüzde HCV tedavisi için kullanılan direkt etkili antiviraller aracılığı ile viral klirens çok yüksek oranda sağlanmakta, bu sayede fibroz progresyonu engellenmektedir; fakat hepatosellüler karsinom gelişimi için kısa dönem takiplerde olumlu bir etkisi tespit edilememiştir(2, 26-28). DSÖ tarafından ülkemizde prevalans açısından %4-5 ile orta

zonda değerlendiren hepatit B virüs infeksiyonu için primer korunmada oldukça faydalı aşı kullanımının rutin pratiğe girmesi ve yaygınlaşması ile HBV infeksiyonu hızla azalmaktadır(29, 30). Bu gelişmelere bağlı olarak gelecekte viral etyolojilere bağlı siroz sıklığının oldukça azalacağı öngörülmektedir(31, 32).

Otoimmün hepatit, akut alevlenme tablosu ile de klinikte karşılaşılabilen, siroza kadar ilerleyebilen otoantikörler ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklığı giderek artmakta olduğu bildirilen bu tabloda ana tedavi immünsüpresifler olup klinik seyri oldukça değişkenlik göstermektedir(33).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı günümüzde sedanter yaşam tarzı, kötü beslenme, obezite, metabolik sendromdaki artış nedeniyle giderek önem kazanmaktadır. Patogeneğinde sırasıyla steatoz, steatohepatit, fibroz ve siroz şeklinde ilerleyen bu hastalıkta etkili bir ilaç tedavisi bulunmamakta, ön planda yaşam tarzı değişiklikleri, eşlik eden hastalıkların etkili yönetimi önerilmektedir(34). Güncel olarak Dünya’da 1 milyar insanın NAFLD’dan etkilendiği düşünülmektedir(35).

Biliyer siroz tablosuna yol açan hastalıklara baktığımızda primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün kolanjiyopati en sık nedenler olarak gözükmekte ve bunlardan ilk ikisi klinikte daha yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Kolestaz zemininde ortaya çıkan bu hastalıklarda hepatositlerde ksantomatoz transformasyon, bakır birikimi, interfaz hepatit, kronik portal ve lobüler inflamasyon ve irregüler fibroz ortak olarak görülmektedir(36-38). Çeşitli antikörler, görüntüleme ve klinik özellikler ile bu tablolar birbirinden ayrılmaktadır(39).

Sağ kalp işlevlerinin bozulması sonucunda dolaşımda geriye dönük venöz sistemlerde göllenme gerçekleşir ve vena cava inferiorun son çıkış noktası olan karaciğerde bu konjesyon oldukça belirgindir. Benzer konjesyon Budd-Chiari sendromunda da görülür. Günümüzde sağ kalp yetmezliğinin yönetiminde başarının giderek artması ile kardiyak/konjestif hepatopati ve kardiyak siroz vakalarının azalma göstermesi beklenmektedir(40). Mekanizması net bilinmemekle birlikte doku hipoksisi ve düşük karbonmonoksit düzeylerinin patofizyolojide rol oynadığı düşünülmüştür(41).

Kalıtsal metabolik karaciğer hastalıkları içerisinde hemokromatoz, Wilson hastalığı, alfa-1 anti-tripsin eksikliği ve kistik fibroz öne çıkmaktadır(42). Bahsedilen ilk iki hastalık vücutta birçok

yapıda sırasıyla demir ve bakır birikimi ile seyredirken alfa-1 antitripsin eksikliğinde α 1-AT proteini yıkılamamakta ve hepatositlerde birikmektedir, fakat biriken bu proteinin karaciğerde hasara yol açma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Kistik fibroz tablosu ise biliyer hastalıklara benzer şekilde kolestaz zemininde karaciğer hasarına yol açar(43).

Kriptojenik karaciğer sirozu ise azımsanmayacak derecede bir sıklık ile karşılaşılan, yukarıda bahsedilen diğer etyolojilerin dışlandığı fakat karaciğer hasarına yol açan belirgin bir etkenin tespit edilemediği tabloları ifade eder. Çeşitli vaka serilerinde %5-30 arasında tespit edilen bu tablonun yönetiminde öncelik siroz progresyonu ve komplikasyonlarının izlenmesi ve önlenmeye çalışılmasıdır(44-46).

3. Evreleme

Karaciğer sirozu temel olarak kompanse ve dekompanse şeklinde iki ana döneme ayrılır. Kompanse dönemde, artmış portal hipertansiyon ve azalmış karaciğer işlevlerine rağmen vücutta siroz ve komplikasyonlarına dair patolojik bulgu gözükmez iken dekompanse karaciğer sirozunda bu tablolara bağlı uç organ hasarı ve komplikasyonlar gözükür. Karaciğerin dekompanse bulguları temel olarak asit gelişimi, kanama, sarılık ve ensefalopati olarak sayılabilir(16).

Karaciğer sirozu evrelendirmesinde klinikte en sık kullanılan skorlamalar MELD ve Child-Pugh skorlarıdır. İlk olarak 1964'te kullanıma başlanılan Child-Pugh skoru ile hastaların özellikle girişim sonrası mortaliteleri hakkında öngörücü bilgi edinilmeye başlanmıştır(47). Hastada klinik olarak ensefalopati ve asit varlığı, laboratuvar olarak ise bilirübin, INR ve albümin değerlerinin bakıldığı bu skorlama sınıf A-B-C olarak üç gruba ayrılır ve sınıf C mortalitenin en yüksek olduğu grup olarak tanımlanır(48). MELD skoru ise ilk olarak 2001 yılında TIPS işlemi uygulanacak hastalar için geliştirilmiş olup 2016 yılında güncellenmiştir(49, 50). Son 2 haftada diyaliz ihtiyacı, kreatinin, bilirübin, INR ve serum sodyum düzeyleri kullanılarak hesaplanan bu skorlama ile kısa dönem siroz mortalitesi belirlenmeye çalışılmaktadır. Günümüzde, kısıtlamaları bulunmakla birlikte hem prognoz hem de karaciğer nakli aşamasında değerlendirme açısından kullanılması büyük önem taşımaktadır(51, 52).

4. Komplikasyonlar

Karaciğer sirozu ilerledikçe karşımıza dekompanse bulguları ve komplikasyonlar gelmektedir. Majör komplikasyonlar içerisinde portal hipertansiyona bağlı gastroözofageal varisler, portal hipertansif gastropati, splenomegali ve hipersplenizm, asit ve spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, malnütrisyon, koagülasyon bozuklukları, kemik metabolizma hastalıkları ve hematolojik anormallikler sayılabilir(23).

Gastroözofageal varis ve portal hipertansif gastropatinin en önemli sonucu kanamalar olup sirozda önemli bir mortalite nedenidir. Kanamayı önlemek için kullanılan medikasyonda temel hedef portal venöz sistemde basıncın düşürülmesi ve bu sayede kanama sıklık ve şiddetinin azaltılmasıdır. Aktif kanama tablosunda özofagus varisleri için bant ligasyon veya skleroterapi işlemi sıklıkla uygulanmaktadır. Tekrarlayan kanamalar ile komplike olan veya kanaması durdurulamayan hastalarda, hepatik ensefalopati riskini arttırmasına rağmen cerrahi şant açılması veya TIPS tercih edilebilir(53).

Portal sistemde kan birikimi ve basıncın artmasıyla dalakta göllenme artar, sonuçta splenomegali ve hipersplenizm gelişir. Hematolojik komplikasyonlarda yer alan sitopenilerin gelişmesinde birincil mekanizma bu şekilde açıklanabilir. Hipersplenizme bağlı derin trombositopenik olgularda özellikle laparoskopik splenektomi uygulanabilmektedir(54, 55).

Hepatorenal sendrom, splanknik alanda konjesyonda artışa cevap olarak santral volümde azalma ve böbrekte ciddi vazokonstriksiyon ile seyreder ve nihai olarak akut böbrek hasarı gelişir. Genellikle son dönem siroz hastalarında görülen bu tabloda tedavi santral volümü düzeltmeye yönelik terlipressin ve albümin uygulanması iken tekrarlayan tablolarda diyaliz veya TIPS düşünülebilir(56).

Hepatik ensefalopati, şiddetli tablolarda koma tablosuna kadar ilerleyebilen öncelikle vücutta amonyak artışına bağlı olduğu düşünülen geri döndürülebilir fakat ölümcül bir tablodur. Önlenmesi ve tedavisinde bağırsak mikrobiyatasının düzenlenmesi, amonyak düzeylerinin düşürülmesi ve gerektiğinde tespit edilen şantların kapatılması yer alır(57). Portal hipertansiyon bulgularının düzeltilmesi için yapılan TIPS işleminin ensefalopati riskini arttırdığı bilinmektedir(58).

Hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyon öncelikle karaciğer tarafından klirensi sağlanamayan vazoaktif maddelerin akciğer yatağında etkinlik göstermesi ile ortaya çıkmaktadır. HPS patofizyolojisinde ön planda şantların etkin olduğu düşünülürken portopulmoner hipertansiyonda vasküler remodeling ve vazokonstriksiyon sorumlu tutulmaktadır(59).

Karaciğer, koagülasyon faktörlerinden 2, 7, 9 ve 10'un üretiminde önemli bir basamaktır. K vitaminiyle etkinlik gösteren gamma-glutamil karboksilaz aracılığıyla bu faktörlerin üretimi gerçekleşir. Gerek hepatosit fonksiyon bozukluğu gerek malnütrisyon ve kolestaz gibi sebepler ile K vitamini eksikliği dolaylı olarak koagülasyon bozukluğuna yol açar ve hastalarda kanama eğilimi artar(60).

Kronik karaciğer hastalıklarında mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamayan metabolik kemik hastalıkları görülür. Hepatik osteodistrofi olarak tanımlanan bu tablo osteoporoz ve osteomalaziye birlikte kapsar. Kemik patolojilerinin patofizyolojisinde sirozun etyolojisinin de önemli yer tuttuğu ifade edilebilir(12).

Endokrin bozukluklar da kronik karaciğer hastalıklarına eşlik eder. Özellikle hipofiz ve adrenal aksın hormonal bozuklukları ve primer hipogonadizm sıklıkla görülür. Erkeklerde sarkopeni, feminizasyon bulguları, kadınlarda amenore, infertilite gibi problemler ile sıklıkla karşılaşılır(61, 62).

B. OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik mikroyapısında bozukluklar ve kemik kütlesinde kayıp ile giden, nihai olarak fragilite kırıkları ile ortaya çıkan, genel sağlıklı toplumda dahi post-menopozal kadınlar ve ileri yaş erkeklerde görülebilen, yol açtığı kırıklar ve mobilizasyon kusurları nedeniyle yaşam kalitesini ciddi anlamda düşürebilen sessiz kronik bir hastalıktır. Yönetiminde en önemli basamağın kişinin zirve kemik kütlesine ulaşması ve kemik kütlesinde azalmaya yol açacak faktörlerden kaçınılması olan bu tablo küresel olarak yaşlanan popülasyon göz önüne alındığında sağlık sistemleri için önemli bir yük oluşturmaktadır(63).

1. Patofizyoloji

Kemik dokusu, yaşam boyunca sürekli yapım ve yıkımın gerçekleştiği ve bu döngüde belli bir dengenin sağlandığı bir yapıdır. Otuz yaşına kadar kişilerde zirve kemik kitlesine ulaşmak için mineral yoğunluğunda artış görülürken, ileri dönemde bu zirve kemik kitlesinin korunmasına çalışılır. Kemik dokuda mineral matriksi sentezinden sorumlu osteoblastlar ile yıkımından sorumlu osteoklastların aktiviteleri kemikteki mineral yoğunluğunu ve dolayısı ile doku fragilitesini etkiler. Bu dengenin yıkım lehine bozulması ve kemik mineral yoğunluğunun azalması ile osteoporoz gelişir.

Kemik yoğunluğunun azalması ön planda iki şekilde gerçekleşir: Kemik yapımının azalması ve kemik yıkımının artması. IGF-1'in azalması, kalsiyotropik hormonlar olan D vitamini ve parathormonun azalması, bilirubin veya sklerostin düzeylerinin yükselmesi osteoblast inhibisyonu aracılığı ile kemik yapımını azaltır. IGF-1 birçok dokuda olduğu kemik üzerinde de anabolik etkiye sahiptir, Wnt/ β -katenin yolağını aktifleştirerek osteoblast apoptozunu azaltır ve osteoblastogenezi indükler ve eksikliğinde kemik yapımında azalma gerçekleşir. Osteositlerden salınan sklerostin ise tam tersi olacak şekilde Wnt/ β -katenin yolağını inhibe ederek osteoblast farklılaşmasını engeller. Artmış bilirubin düzeylerinin de osteoblast proliferasyonunu kısıtladığı bildirilmiştir(64). 1-25 dihidroksi D vitamini kollajen, osteokalsin, osteopontin ve matriks Gla protein gibi kemik matriks proteinlerinin üretimini arttırıcı etkiye sahiptir. Aynı zamanda osteoblastlarda wnt/ β -katenin yolağı üzerinden osteoblastlar üzerinde doğrudan etki de göstermektedir. 1-25 dihidroksi D vitamini ek olarak bağırsak ve böbreklerdeki kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırarak kemik matriksi oluşumundaki en önemli yapıtaşının teminini sağlar(65). Parathormonun vücutta kemik doku üzerine hem anabolik hem katabolik etkileri söz konusudur, intermittan salınımı özellikle erken evrede kemik yapımını indükler iken devamlı salınımı kemik rezorpsiyonunu arttırır. Osteoblastlarda bulunan reseptörü aracılığıyla farklılaşmayı sağlar ve apoptozu engeller(66). Aynı zamanda osteositlerden sklerostin salınımını engellediği gösterilmiştir(67).

Östrojen eksikliği, vücutta artmış endojen veya eksojen kaynaklı glukokortikoid düzeyi, inflamatuvar sitokinler ve intestinal sistemdeki flora bozuklukları ise osteoklast aktivasyonu yaparak kemik rezorpsiyonunu arttırır(13). Osteoblastlardan eksprese edilen RANKL, osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasında ana düzenleyici role sahiptir. RANKL aracılığı ile aktifleşen osteoklastlardan salınan katepsin-K ve metalloproteinazlar da kemik rezorpsiyonuna yol açar.

Östrojen kemik üzerindeki doğrudan etkilerine bakıldığında dokuda osteoklast apoptozunu indükler ve RANKL ilişkili osteoklast farklılaşmasını baskılar. Östrojenin RANKL üretimini baskıladığı ve RANKL için tuzak reseptör olan osteoprotegerin üretimini arttırdığı gösterilmiştir(68). Osteoprotegerinin artmasıyla RANKL-RANK bağlanması azalır ve kemik rezorpsiyonu baskılanır. Glukokortikoidlerin kemik doku üzerindeki ana etkisi kemik yapım hızı ve osteoblast sayısında azalmadır. Glukokortikoidler doğrudan Wnt protein yolağını baskılayarak ve adipogenetik transkripsiyon faktörlerini indükleyerek osteoblast farklılaşmasını azaltır ve kaspaz 3 aracılığı ile apoptoza yol açar. Ek olarak RANKL üretimini artırır ve osteoprotegerin üretimini düşürür(69). Vücutta artmış inflamatuvar yanıt olduğunda aktifleşen immün hücreler de ayrıca RANKL salgılar. Ek olarak $TNF\alpha$, $IL1\beta$, $IL6$ gibi proinflamatuvar sitokinlerin osteoklast farklılaşmasını ve bu yolla kemik rezorpsiyonunu arttırdığı bilinmektedir. İntestinal mikrobiyotanın ise doğal bağışıklık sistemini indükleyerek $TNF\alpha$ ve RANKL aracılığı ile kemik rezorpsiyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir(70).

2. Tanı ve sınıflama

Osteoporoz teşhis ve sınıflamalarında DSÖ'nün tanımları kullanılır ve teşhis için anahtar yöntem DXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesidir. Post-menopozal kadınlar ve 50 yaşın üzerindeki erkeklerde T skor, pre-menopozal kadınlar ve 50 yaşın altındaki erkeklerde Z skor ile tanı konulur. Bu skorlar aslen kişinin KMY'sinin referans gruba göre standart sapmasıdır. T skorunda kişinin 30 yaşındaki sağlıklı bireylerin ortalaması ile kıyaslaması yapılırken Z skorunda kişinin kendi yaş grubundaki sağlıklı bireylerin ortalaması ile kıyası yapılır(71).

Kişiler DXA ölçümlerine göre 3 ana sınıfta değerlendirilir, KMY'si 0 ile -1 standart sapma değeri arasında olanlar normal, -1 ile -2.5 arasında olanlar osteopeni ve -2.5'tan daha düşük olanlar osteoporoz olarak tanımlanır. Dördüncü sınıf olan ciddi osteoporoz ise -2.5'tan daha düşük KMY değeri ile buna eşlik eden 1 veya daha çok fragilite kırığı olarak nitelendirilir(71). Fragilite kırığı DSÖ'ye göre kişinin kendi boyu ve daha alçak bir yükseklikten düşmesi sonucu kırık gelişmesi olarak tanımlanır ve normal kişide kırığa yol açmayacak düşük enerjili travma sonrası gelişir(71).

DXA yöntemi ile yapılan kemik ölçümlerinde değerlendirilen ana bölgeler kalça ve lomber vertebralardır. Hiperparatiroidizmin belirgin olduğu özel hasta gruplarında kortikal kemik kütlelerini

daha iyi yansıttığından ön kol ölçümü de yapılmaktadır. Vertebralar trabeküler kemiğin yoğun olduğu alanlar olduğundan post-menopozal (tip 1) osteoporozda belirgin olarak etkilenen alanlardır. Senil (tip 2) osteoporozda ise hem kortikal hem trabeküler kemik kaybı söz konusudur; femur hem kortikal hem trabeküler kemik içeriğine sahiptir. Kadınlarda östrojen trabeküler ve kortikal kemik kaybını önlerken erkeklerde testosteron trabeküler kemiği, östrojen kortikal kemiği korur(72).

Frajilite kırığını öngörmeye kemik mineral yoğunluğu ölçümü belirleyici olsa da kemik mineral yoğunluğundan bağımsız risk faktörleri de saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, önceki kırık hikayesi, ebeveyndeki kırık hikayesi, sigara, alkol, steroid kullanımı, romatoid artrit varlığı bilinen önemli risk faktörleridir. Bu parametreler ve olası sekonder osteoporoz sebeplerinin de eklendiği FRAX skoru klinikte 40 yaş ve üzeri kişilerde 10 yıllık fragilite kırık riskini ön görmede kullanılır. Kalça KMY'sinin kullanıldığı bu skorlamada sekonder osteoporoz sebepleri olarak tip 1 diabetes mellitus, osteogenesis imperfekta, organ nakli, immobilizasyon, hipertiroidizm, hipogonadizm, erken menopo, malnütrisyon, malabsorpsiyon ve kronik karaciğer hastalığı kullanılsa da tanımlanmış sekonder osteoporoza yol açan birçok ek patoloji mevcuttur(8).

Beslenme, sadece malnütrisyon olarak değil, besin içeriği açısından da osteoporoz için risk oluşturmaktadır. Günümüz toplumunda tuz kullanımının artması bilinen bir durum olup aşırı tuz tüketimi kemik rezorpsiyonunda artış ve düşük KMY ile ilişkilendirilmiştir. Diyetteki yüksek sodyumun kalsiyum metabolizmasını etkileyerek hiperkalsiüriye yol açtığı bilinmektedir(73). Kahve tüketiminin de hiperkalsiüriye yol açtığı bilinmekle birlikte çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş, kahve tüketiminin osteoporoz gelişimi açısından nötr olduğunu, hatta koruyucu etkisi olabileceğini de bildiren çalışmalar yayımlanmıştır(74-77).

Güneş ışığı ve bu aracılıkla alınan UV radyasyonun etkisiyle deride kolekalsiferol üretimi gerçekleşir, takiben karaciğerde kalsidiol ve böbreklerde D vitaminin aktif formu olan kalsitriole dönüşür. Yapılan çalışmalarda güneş ışığı maruziyeti arttıkça genç erişkinlerde zirve kemik kütlelerinin de paralel olarak arttığı gösterilmiştir(78). 25-hidroksi D vitamini düzeyleri de güneş ışığı maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur ve maruziyet bu hormonun eksikliği için en önemli öngördürücülerden biridir. D vitamini eksikliğinde de lomber kemik mineral yoğunluğunu azaldığı gözlenmiştir(79).

Kemik matriks tabakasında en önemli yapıtaşı olan kalsiyum gıdalarla alınmakta ve günümüzde diyet aracılığıyla kalsiyum alımında eksiklik ile sık karşılaşilmektedir. Günlük 1000 mg kalsiyum alımı rutin olarak herkese önerilmektedir(80). Çalışmalarda günlük 400 mg'den daha düşük düzeyde alımın kemik mineral yoğunluğunu düşürebileceği gösterilmiş; fakat 1200 mg'ı aşan alımlarda da kalça kırığında artış izlendiği bildirilmiştir(81, 82).

AACE'nin önerilerine göre 65 yaş ve üzeri tüm kadınlar, radyografik olarak osteopenik olduğu görülen, majör travma olmadan kırık gelişen veya uzun dönem steroid kullanımı planlanan tüm post-menopozal kadınlar, sekonder osteoporoza neden olan bir klinik tablosu bulunanlar veya VKİ<20, uzun dönem kortikosteroid tedavisi almış, soygeçmişinde osteoporotik kırık hikayesi olan, erken menopoz hikayesi olan, sigara içen veya aşırı alkol kullanımı olan tüm peri/post-menopozal kadınlar osteoporoz açısından dansitometri ile taranmalıdır.(80, 83).

Kemik dokusu içerisinde osteoblast ve osteoklastlar aracılığı ile yürütülen devamlı bir yapım-yıkım döngüsü mevcuttur. Osteoporoz tablosunda bu döngü yıkım lehine bozulur. Bu yapım-yıkım işlemleri sırasında ortaya çıkan bazı moleküller kişinin kanında tespit edilebilir ve bunlar kemik döngüsü belirteçleri olarak adlandırılır. C ve N-terminal telopeptitler, piridinolin, hidroksiprolin, tartarat-dirençli asit fosfataz, alkale fosfataz, osteokalsin, prokollajen tip 1 propeptit gibi belirteçler kırık riskinin belirlenmesi ve tedavi izleminde kullanılabilir; fakat osteoporoz tanısında bu belirteçlerin yeri bulunmamaktadır(83).

Osteoporoz sonucu artan fragilite ve gelişen kırıklar ile kişide boy kısalması, kifoz, toraks ve batında iç organlarda restriksiyona bağlı bulgular, yürüme güçlüğü, immobilité ve nihai olarak mortalite söz konusu olabilir. Özellikle yaşlı ve pek çok komorbid durumu olanlarda ortaya çıkan bu tablo ile yaşam kalitesi düşmekte ve sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yük artmaktadır(63). Bu sebeple uygun popülasyonun taranması ile erken tanı ve koruyucu önlemlerin alınması oldukça önemlidir.

Post-menopozal, idyopatik, juvenil ve senil osteoporoz harici diğer gruplarda osteoporozun ikincil bir sebebi bulunabilir. Sekonder osteoporoz açısından bazı hasta gruplarında ek taramalar yapılmalı, gereğinde osteoporozun tedavisi yanında primer etyoloji de tedavi edilmelidir(80).

3. Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporoz endokrin veya metabolik nedenlere, beslenme bozukluğu veya gastrointestinal problemlere, ilaçlara, kollajen metabolizma bozukluklarına ve bazı multisistemik hastalık tablolarına bağlı gelişebilir, sekonder osteoporoz nedenleri tablo 1’de özetlenmiştir(83).

Osteoporoz tanısı konulduktan sonra bakılan rutin tetkiklerde kreatinin yüksekliği böbrek hastalıkları, transaminaz yükseklikleri karaciğer hastalıkları, hiperkalsemi primer hiperparatiroidizm veya malignite, hipokalsemi malabsorpsiyon veya D vitamini eksikliği, hipofosfatemi osteomalazi, alkale fosfataz yüksekliği karaciğer hastalıkları, Paget hastalığı, kırık veya diğer kemik patolojileri, hipoalbuminemi malnütrisyon, tiroid stimulan hormon düşüklüğü hipertiroidi, anemi veya yüksek sedimentasyon değeri multipl myelom, hipokalsiüri ise malabsorpsiyon veya D vitamini eksikliği açısından uyarıcı olmalıdır(84).

Tablo 1: Erişkin hastalarda tanımlanan sekonder osteoporoz etyolojileri

Erişkinde Sekonder Osteoporoz Nedenleri	
Endokrin veya metabolik nedenler	• Akromegali • Diabetes mellitus (Tip 1 ve 2) • Büyüme hormonu eksikliği • Hiperkortizolizm • Hiperparatiroidizm • Hipertiroidizm • Hipogonadizm • Hipofosfatazya • Porfiri • Gebelik
Beslenme veya gastrointestinal durumlar	• Alkolizm • Anoreksiya nervoza • Kalsiyum eksikliği • Kronik karaciğer hastalığı • Malabsorpsiyon sendromları / malnütrisyon (Çölyak hastalığı, kistik fibroz, Crohn hastalığı, gastrik rezeksiyon veya by-pass dahil) • Total parenteral beslenme • D vitamini eksikliği
İlaçlar	• Anti-epileptik ilaçlar (fenobarbital, fenitoin, pirimidon, valproat, karbamazepin) • Aromataz inhibitörleri • Kemoterapi / immünsüpresifler • Medroksiprogesteron asetat • Glukokortikoidler • Gonadotropin salgılayıcı hormonal ajanlar • Heparin

Tablo 1: Erişkin hastalarda tanımlanan sekonder osteoporoz etyolojileri (devamı)

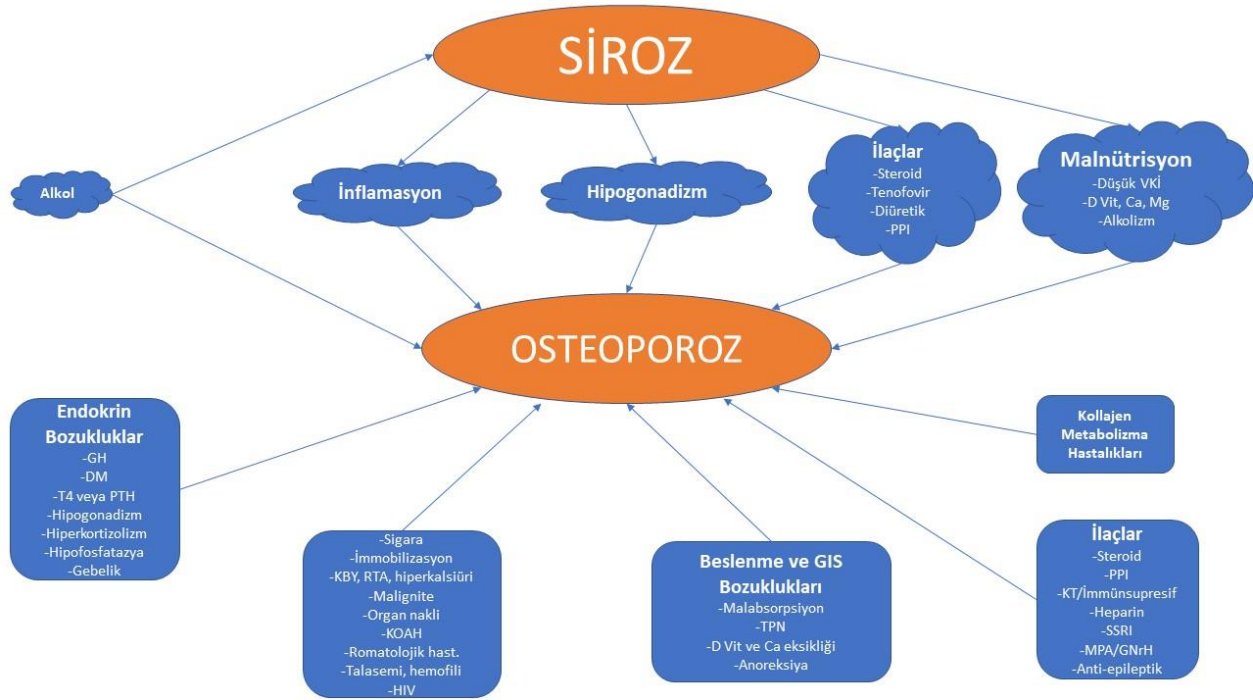
İlaçlar (devamı)	• Lityum • Proton pompa inhibitörleri • Selektif serotonin geri alım inhibitörleri • Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri • Tiazolidindionlar • Tiroid hormonu (fizyolojik sınırın üzerindeki dozlarda)
Kollajen metabolizma bozuklukları	• Ehlers-Danlos sendromu • Sistatyonin eksikliğine bağlı homosistinüri • Marfan sendromu • Osteogenezis imperfekta
Diğer	• Edinsel immünyetmezlik sendromu/İnsan immünyetmezlik virüsü • Ankilozan spondilit • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • Gaucher hastalığı • Hemofili • Hiperkalsiüri • İmmobilizasyon • Majör depresyon • Myelom ve bazı kanser türleri • Organ nakli • Böbrek yetmezliği • Renal tübüler asidoz • Romatoid artrit • Sistemik mastositoz • Talasemi

Kaynak: Camacho, P.M., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update*. Endocr Pract, 2020. 26(Suppl 1): p. 15.

Sekonder osteoporoz sıklığı konusunda farklı bildiriler olsa da erkeklerde %30-60, perimenopozal kadınlarda ise %50'nin üzerinde saptanabildiği unutulmamalı ve maliyet-etkinlik de göz önünde bulundurularak bu açıdan şüpheli hastalarda gerektiğinde ek tetkikler istenmelidir(85). Rutin tetkikler dışında anamnez ve fizik muayene ile gelişen şüphe varlığında özgül patolojilerin değerlendirilmesi adına hipogonadizm için luteinizan hormon ve folikül uyarıcı hormon, ayrıca erkeklerde testosteron ve kadınlarda östrojen, hipertiroidizm için T4, hiperparatiroidizm için parathormon, D vitamini eksikliği için 25-hidroksikalsiferol, hemokromatoz için ferritin ve serum demiri, çölyak için serumda antikorlar ve endoskopik biyopsi, Cushing sendromu için tükrük kortizolü, 24 saatlik idrar kortizolü ve deksametazon supresyon testi, multipl myelom için protein elektroforezi ve immünfiksasyon incelemeleri, sistemik mastositoz için kemik biyopsisi yapılabilir(84).

C. HEPATİK OSTEODİSTROFİ

Hepatik osteodistrofi, kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen kemik mineral bozukluklarını, özellikle de osteomalazi ve osteoporozu kapsamaktadır ve günümüzde terim olarak kullanımı sınırlıdır. Yirminci yüzyılda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği ve osteomalazinin daha sık olduğu düşünülmekte iken sonradan aslında bu durumun tersi olduğu ve osteopeni-osteoporozun daha sık izlendiği anlaşılmıştır. Kronik karaciğer hastalığı etyolojisinde birçok faktör bulunduğundan bu tablonun da patofizyolojisinde farklı teoriler mevcuttur. Güncel bilgilerin edinildiği çalışmaların çoğunluğu primer biliyer kolanjit üzerinedir ve hasta yönetimi için hazırlanan rehberlerdeki ana kaynağı bu hasta grubu oluşturur(12, 13, 85). Şekil 1’de iki tablo arasındaki etkileşimi içeren olası mekanizmaları ve sekonder osteoporozun diğer nedenleri gösterilmiştir.



Şekil 1: Karaciğer sirozu ve osteoporozda ilişki mekanizmaları

Kısaltmalar: PPI: proton pompa inhibitörü, VKİ: vücut kitle indeksi, D Vit: D vitamini, Ca: kalsiyum, Mg: magnezyum, GH: büyüme hormonu, DM: diabetes mellitus, T4: tiroksin, PTH: parathormon, KBY: kronik böbrek yetmezliği, RTA: renal tübüler asidoz, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HIV: insan immün yetmezlik virüsü, GIS: gastrointestinal sistem, TPN: total parenteral nütrisyon, SSRI: selektif serotonin geri alım inhibitörü, MPA: medroksiprogesteron asetat, GnRH: gonadotropin salgılayıcı hormon

1. Patofizyoloji

Kronik karaciğer hastalığı ve siroz tablosunda, genel toplumda osteoporoz için risk faktörü olarak tespit edilen birçok patoloji sıklıkla mevcuttur. Etyolojiden bağımsız olarak hastalarda sıklıkla kötü beslenme, alkol kullanımı, hipogonadizm ve kortikosteroid kullanımı ile karşılaşılır; ek olarak hastaların çoğu ileri yaştadır(4). Hipogonadizmin hastalık şiddetiyle ilişkili fakat etyolojiden bağımsız olduğu saptanmıştır(86).

Kronik alkol kullanımında hastalarda genel olarak eşlik eden malnütrisyon ve düşük VKİ bulunur. Alkoliklerde sık gelişen magnezyum eksikliği, hipokalsemiye, bozulmuş paratiroid salınımına ve D vitamini eksikliğine yol açar. Kronik karaciğer hastalığında azalmış hidroksilasyon dolayısı ile de azalmış total 1,25-dihidroksivitamin D saptanır. Osteoporoz için önemli bir risk faktörü olan sigara kullanımı da alkolik popülasyonda daha sıktır. Ek olarak protein sentezinde ve kemik metabolizmasında önemli yeri bulunan IGF-1'in alkoliklerde azaldığı saptanmıştır(87). Alkolik karaciğer hastalığında etanolün kemikler üzerine direkt toksik etkisinden bahsedilebilir. Kronik alkol tüketiminin osteoblast farklılaşmasını baskıladığı gösterilmiştir(88). Hafif miktarda alkol tüketiminin kemik mineral kaybı üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilse de ağır alkol tüketiminde kırık riskinin arttığı, kemik kalitesinin düştüğü ve KMY üzerine negatif etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Non-sirotik ve yüksek miktarda alkol tüketen popülasyonda da azalmış KMY bildirilmiştir(89). Ayrıca etanol, gonadlar üzerine de toksik olduğundan hipogonadizme ve bu yolla indirekt olarak osteoporoza zemin hazırlayabilir(90).

Kronik viral hepatitlere baktığımızda hem hepatit B hem hepatit C virüslerinin, sirozdan bağımsız olarak infekte ettiği kişilerde osteopeni ve osteoporoz sıklığını arttırdığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (91-93). Bu grupta tenofovir, ribavirin ve interferon gibi uygulanan bazı ajanların osteoporoza yol açmakta olduğu bilinse de kronik inflamasyonun da olası etkisinden bahsedilebilir. IL-6, TNF α gibi bazı sitokinlerin viral hepatit tablosunda arttığı ve nükleer faktör kappa-B ligandı aktive ederek osteoklastogenezi stimüle ettiği düşünülmüştür. Osteoblast işlevini baskılayan onkofetal fibronektinin de HCV, primer biliyer kolanjit gibi tablolarda arttığı bilinmektedir (94-96).

Otoimmün hepatit tablosunda sıklıkla kullanılan glukokortikoidler sekonder osteoporozun en net tanımlanmış etyolojileri arasındadır. 3 aydan uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanacak hastalarda tedavi sırasında mutlaka kalsiyum ve D vitamini desteği verilmesi

önerilir(80). Otoimmün hepatit tanısı konulan kişilerde tedavi öncesi KMY ölçümü yapılması önerilmektedir(97). Otoimmün hepatitte kemik mineral patolojilerindeki patogenez hakkındaki literatürde bilgi kısıtlıdır(98).

Non-alkolik yağlı karaciğer tablosuna sıklıkla eşlik eden diabetes mellitus önemli bir sekonder osteoporoz nedenidir. Bu hasta grubunda VKİ genelde yüksektir ve obezite bazı çalışmalarda osteoporoz açısından koruyucu olarak saptanmıştır(99). Hepatik inflamasyonun indirekt göstergesi olan transaminazlara bakıldığında, yüksek ALT düzeyleri ile korele şekilde düşük KMY izlenmiştir(100). Benzer şekilde NAFLD tablosunun düşük KMY ile ilişkili olduğu görülmüştür(101). Mekanizması net olarak belirlenemese de IL-6 ve TNF α gibi sitokinlerin artışının ön planda olduğu düşünülmektedir(102).

Kolestatik karaciğer hastalığı zeminindeki kemik mineral bozuklukları literatürde en çok çalışılan hastalık grubunu oluşturmaktadır. Genel popülasyondaki risk faktörleri kolestatik tablolar için de tanımlanmakla beraber OPG’de artış ve osteokalsin ile RANKL’da düşüş bu grupta dikkat çekmektedir, fakat bu değerlerin osteoporoz gelişimi ile ilişkisi ortaya konulamamıştır. Kolestaz zemininde yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğu, D vitamini reseptör gen polimorfizmi gibi ek faktörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir; K vitamini desteği ile kemik kaybının önlenemediği görülmüştür(103).

Kronik kalp yetmezlikli hastalarda KMY daha düşük olarak gösterilmiştir; üstelik fonksiyonel kapasite ile KMY arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu hasta grubunda D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm, artmış OPG ve düşük RANKL düzeylerinin de etkili olabileceği düşünülmektedir(104).

Kalıtsal hastalıklara bağlı siroz tablolarına bakıldığında kistik fibrozda gözlenen tablonun kolestatik etyolojiler ile benzerlik gösterdiği düşünülmektedir; ek olarak bu hasta grubunda düşük VKİ, tekrarlayan infeksiyonlar zemininde inflamasyon da etkili olabilir(105). Wilson hastalığında renal tübüler asidoz, hiperfosfatüri ve hiperkalsiüri, kardiyomiyopati, düşük serüloplazmine sekonder demir aşırı yükü gibi teorilerin varlığı düşünülmek ile birlikte dokulardaki bakır birikiminin kemik mineralizasyon üzerindeki direkt etkisi bilinmemektedir(106). Mekanizması bilinmemekle birlikte alfa1 anti-tripsin eksikliğinde sağlıklı popülasyona göre osteoporoz daha sık tespit edilmiştir, üstünde durulan ana hipotez hipogonadizmdir(107). Hemokromatoz kalıtsal karaciğer hastalıkları içerisinde kemik sağlığı üzerine en çok çalışılan gruptur. Demir birikimi ile

osteoblast inhibisyonu, hipogonadizm ve hipogonadizm ile ilişkili olarak osteoklast aktivasyonu, erken menopoza gibi sonuçlar gelişmekte ve KMY'de azalmaya yol açmaktadır(102, 108).

2. Tarama ve tanı

Siroz tanısı konulan her hastanın osteoporoz açısından taranması önerilmiştir(9). Ayrıca sirotik hastalarda frajilite kırığı hikayesi, glukokortikoid tedavisi, kolestatik karaciğer hastalığı saptanması, hemokromatoz, alkol kötüye kullanımı ve osteoporoz için majör risk varlığı da KMY ölçümü için endikasyonları oluşturmaktadır. Osteoporoz için majör risk faktörleri postmenopozal kadın hastalar, erken premenopoz, sekonder amenore, erkek hipogonadizmi, düşük VKİ sayılabilir. Karaciğer nakli öncesi ve sonrasında da DXA ile KMY ölçümü önerilmektedir(109, 110). Asit varlığı ölçümleri bozabileceğinden işlem öncesi asit boşaltımı önerilmekte, 4 litrenin üzerindeki asit varlığında DXA önerilmemektedir(111).

Sirotik hastalarda DXA ölçümleri yorumlanırken DSÖ'nün genel popülasyon için belirlediği standartlara göre hareket edilir. Bundan dolayı -1 ile -2.5 arasındaki T skoru osteopeni olarak değerlendirilir iken -2.5 ve daha düşük değerler osteoporoz olarak kabul edilir. DXA ile tarama yapılacak hastalarda eş zamanlı D vitamini, transaminazlar ve alkalen fosfataz bakılması önemlidir. Kemik mineral bozuklukları için altın standart yöntem histopatolojik inceleme olsa da invaziv olduğundan günümüzde önerilmemektedir. Kırık riskinin belirlenmesinde FRAX skoru kullanılabilir (102).

3. Tedavi

Birçok tabloda olduğu gibi hekimliğin birincil görevi olarak tedavide ana hedef hastalığın önlenmesidir. Bu sebeple hastalığın bilinen risk faktörleri arasında yer alan yaşam tarzı değişiklikleri, sigara ve alkol tüketimi, beslenme, güneş ışığı maruziyeti değerlendirilmeli, riskli hastalarda D vitamini düzeyi ve kalsiyum alımına göre takviye yapılmalıdır. Hastaların ilaç kullanımları sorgulanmalı, kemik mineral kaybı açısından riskli ilaçlar mümkün olduğunca değiştirilmelidir.

Patogenezi, tarama, tanı, risk faktörlerinin belirlenmesi konularında olduğu gibi tedavide de hepatik osteodistrofide en çok araştırılan grup primer biliyer kolanjit hastalarıdır. Sirotik hastalarda osteoporoz tedavisi için çok merkezli, randomize ve çift kör büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Güncel pratik yaklaşımda çok sayıda küçük çaplı çalışmalardan elde edilen veriler derlenerek bir yönetim şeması oluşturulabilmiştir ve bu çalışmaların birçoğu genel popülasyona verilen tedavilerin sirotik hastalarda uygulanabilirliğini test etme amacını taşımaktadır. (10, 102).

DSÖ'nün genel toplum için önerileri göz önüne alınarak karaciğer sirozu ile osteoporoz birlikteliğinde de tedavinin T skoru -2.5'in altında iken başlanması önerilmektedir. Tedavi sınırlı süre ile verilmelidir ve ideal süre 2-5 yıl arası olarak kabul edilmektedir. PBK hastalarında yapılan bir çalışmada femoral veya lomber T skorunun -1.5'un altında olması artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur(112). Ayrıca transplantasyon sonrası erken dönemde şiddetli kemik mineral kaybı ve kırıkların izlendiği bilinmektedir(113, 114). Bu iki hasta grubunda osteoporoz tedavisi için daha agresif, preemtif bir strateji tercih edilebilir.

Osteoporoz tanısı olsun veya olmasın her hastanın yeterli miktarda günlük D vitamini ve kalsiyum aldığından emin olunmalıdır. Osteoporoz için ilaç tedavisi gereksinimi olan hastalarda başta bisfosfonatlar ve hormon replasman preparatları olmak üzere sodyum florür, raloksifen, K vitamini, kalsitonin gibi preparatlar da çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bisfosfonatlar, özellikle oral alım sonrası yaptığı özofajit tablosu nedeniyle portal hipertansif hastalarda kullanımından çekinilen ilaçlardan olmakla birlikte varis kanamalarının veya olası diğer ciddi advers etkilerin bu tedavi ile arttığını gösteren bir çalışma mevcut değildir. Günümüzde siroz hastalarında osteoporoz varlığında birinci basamak olarak tercih edilen bisfosfonat grubunda en çok kullanılan maddeler ibandronat ve alendronattır; fakat KMY artışı izlenmesine rağmen bu ilaçların kırık insidansını azalttığına yönelik bir veri elde edilememiştir(115-117). Östrojen içerikli hormon preparatları bu endikasyonla kullanılan diğer ana ilaçlardır; östrojenin kemik üzerine koruyucu etkisi bilinmekle birlikte bu grupta kolestaz tablosunda kötüleşmeden çekinilmiş, fakat çalışmalarda bunu destekleyecek bir bulgu elde edilememiştir. Bisfosfonatlara benzer şekilde bu grup ilaçlarla da KMY kaybının azaldığı gözlenmiş, ama kırık insidansında bir değişiklik gösterilememiştir(118, 119). Kardiyovasküler advers etkileri dolayısı ile ileri yaşta bu ilaçların kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Çalışılan diğer preparatların osteoporoz ve KMY üzerine olumlu bir etkisi henüz tespit edilememiştir(10). Genel popülasyondaki osteoporoz tedavisinde bisfosfonatlar haricinde

kullanılmaya başlanan teriparatid, denosumab gibi ilaçların da siroz tanılı kişilerde kullanımıyla ilgili çalışmalar beklenilmektedir.



4. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya başta İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nce takipli hastalar ile fakültenin İç Hastalıkları Genel Polikliniği'nde veya Dahili Bilimler Klinikleri'nde değerlendirilen karaciğer sirozu tanılı 18 yaşın üzerindeki hastalar dahil edildi. Daha önceden osteoporoz tedavisi alan, alkole bağlı karaciğer sirozu, kolestatik karaciğer hastalığı zemininde karaciğer sirozu, Wilson hastalığı, hemokromatoz, HbA1c düzeyi %8.5'in üzerinde olan kötü kontrollü diabetes mellitus tanılı hastalar, glomerüler filtrasyon hızı CKD-EPI formülü ile 45ml/dk'nın altında olanlar, eşlik eden romatoid artrit, hipertiroidizm, hiperparatiroidizmi olanlar, daha önce veya güncel tenofovir disoproksil fumarat kullanımı veya 3 aydan uzun süreli glukokortikoid kullanım hikayesi olanlar ile 1.5cm'den küçük boyutlu lokal ablatif tedaviler ile kontrol altında izlenen hepatosellüler karsinom haricinde aktif herhangi bir malignitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı (Tablo 2). Hastalara çalışma ile ilgili detaylı bilgi verilerek, çalışma için hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu sözlü ve yazılı olarak alındı (Ek-1 ve Ek-2).

Tablo 2: Hasta grubunda çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama ölçütleri

<u>Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:</u>	<u>Çalışmada dışlama ölçütleri:</u>
• Karaciğer sirozu varlığı • 18 yaşından büyük olmak • Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı ve bilgilendirilmiş onamı kabul etme	• Daha önce osteoporoz tedavisi almış olmak • Alkole bağlı karaciğer sirozu • Kolestatik karaciğer hastalığı zemininde karaciğer sirozu • Wilson hastalığı • Hemokromatoz • Kötü kontrollü diabetes mellitus varlığı (HbA1c>%8.5) • Glomerüler filtrasyon hızının <45ml/dk olması • Romatoid artrit • Hipertiroidizm • Hiperparatiroidizm • Daha önceden veya güncel tenofovir disoproksil fumarat kullanımı • 3 aydan uzun süreli glukokortikoid tedavi alma öyküsü • Aktif malignite varlığı^a

a: 1.5cm'den küçük lokal ablatif tedaviler ile kontrol altında izlenen hepatosellüler karsinom hariç

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri veri toplama formu ile elde edilerek yaş, cinsiyet, tanı süresi, siroz etyolojisi, sirozun kompensasyon durumu ve komplikasyonları, eşlik eden hastalıklar, güncel ve geçmiş tedavi hikayesi, boyu ve ağırlığı aracılığı ile vücut kitle indeksi not edildi. Proton pompa inhibitörü ve diüretik kullanımı değerlendirilirken bu ilaçların en az 1 yıldır düzenli kullanılmasına dikkat edildi. Çalışmadaki hastaların beslenme alışkanlıkları, günlük kalsiyum tüketimi, güneş maruziyeti, kahve tüketimi, sigara ve alkol kullanımı dahil yaşam tarzı ile ilgili sorular yöneltildi; ailede osteoporoz ve kalça kırığı hikayesi, özgeçmişinde frajilite kırığı hikayesi sorgulanarak not edildi. Mevcut olan hastalarda güncel laboratuvar sonuçları (sodyum, albümin, bilirübin, INR, kreatinin, D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALT, AST, ALP, LDL, testosteron, östradiol, luteinizan hormon, folikül uyarıcı hormon, seks-hormonu bağlayıcı globülin ve serbest androjen indeksi) ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri (L1-L4 lomber vertebra, femur boynu ve toplamında g/cm^2 cinsinden KMY, T veya Z skorları) kaydedildi. Ölçülen serum kalsiyum değeri albümin düzeyine göre düzeltildi, analizler, tablolar ve bulgulara düzeltilmiş kalsiyum düzeyi kullanıldı. Mevcut bu bilgiler ile 40 yaş ve üzerindeki hastaların Türkiye için uyarlanmış FRAX skoru ile kırık riski belirlendi ve 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski $\geq\%20$ veya kalça kırığı riski $\geq\%3$ olanlar kırık açısından yüksek riskli olarak kabul edildi.

Hastaların güneş maruziyetini hesaplamada kişinin gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi ve vücutta açıkta kalan yüzeyler göz önüne alındı. Güneşin dik açısı ile geldiği 10:00-15:00 saatleri arasında vücut yüzeyinin $>\%18$ 'i açıkta kalacak şekilde 15 dakikadan uzun süre maruz kalanlar yeteri miktarda güneş ışığından faydalananlar olarak kabul edildi. Günlük tuz alımı ülke popülasyonu göz önüne alınarak kabaca eklemek, işlenmiş gıda tüketim sıklığı ve yemeğe atılan tuz miktarına göre değerlendirildi ve SALTURK2 çalışması göz önüne alınarak hesaplandı. Çalışmadaki hasta popülasyonunda diüretik kullanımı fazla olduğundan idrar sodyumu bakılmadı (120, 121). Diyetteki kalsiyum alımının hesaplanmasında Cosman ve arkadaşlarının belirttiği algoritma kullanılarak günlük süt, yoğurt ve peynir tüketimi sorgulandı(122). Günlük 3 veya 4 fincanın üzerinde kahve içenler literatürde ağır içici olarak kabul edilmekte olup çalışma popülasyonunda bu grupta hasta olmadığından katılımcılar kahve tüketimine göre iki gruba ayrıldı. Haftada 1 fincandan çok tüketimi olanlar bir grup ve bundan daha az kahve tüketenler veya hiç tüketmeyenler diğer grup olarak ele alındı. Hastaların cinsel işlevlerini değerlendirmek amacıyla IIEF ve FSFI formları araştırmacı hekim eşliğinde doldurtuldu (Ek-3 ve Ek-4). IIEF formunda

erektil fonksiyonu değerlendiren 1, 2, 3, 4, 5 ve 15. sorular göz önüne alınarak hastalar erektil disfonksiyon açısından yok, hafif, hafif-orta, orta ve ciddi olmak üzere 5 gruba ayrıldı. FSFI formlarında her sorunun kat sayısı üzerinden yapılan puanlama ile en düşük cinsel işlev düzeyi olan 1.2 ve en yüksek cinsel işlev düzeyi olan 36 arasında bir puanlama elde edildi. 1 ve 2. sorular 0.6 katsayı ile cinsel isteği, 3-6. sorular 0.3 katsayı ile cinsel uyarılmayı, 7-10. sorular 0.3 katsayı ile lubrikasyonu, 11-13. sorular 0.4 katsayı ile orgazmik işlevi, 14-16. sorular 0.4 katsayı ile cinsel memnuniyeti, 17-19. sorular ise 0.4 katsayı ile ağrıyı ölçmekte idi.

Çalışma ncesinde İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı için başvuru yapıldı ve onayın ardından çalışma yürütüldü (Dosya no:2020/896).

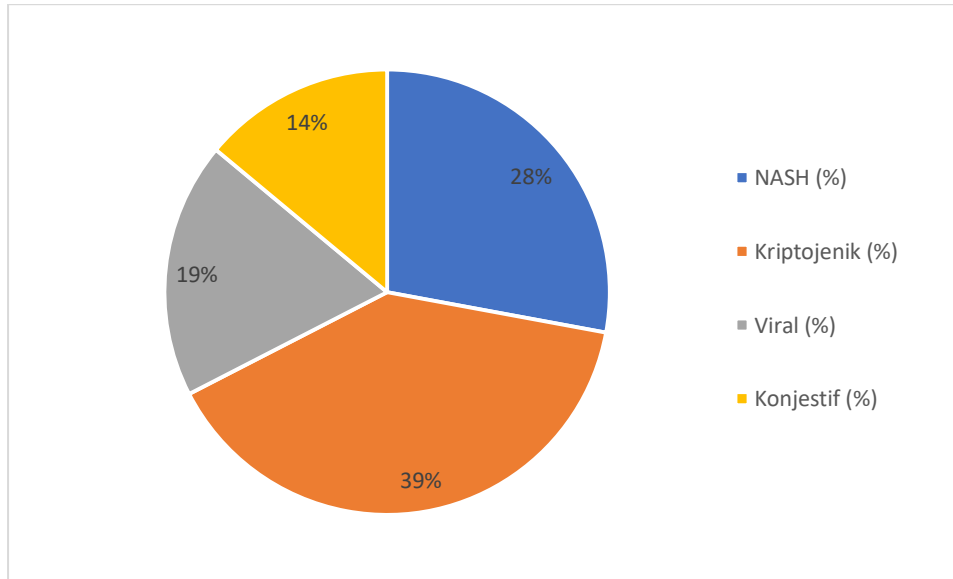
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS v23.0 istatistik programı aracılığı ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama değer±standart sapma (SS) veya sıklık (yüzde) olarak düzenlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılımlı değerler için T-test, normal dağılımlı olmayan değerler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Birden fazla grubun karşılaştırmasında ise ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri uygulandı. Korelasyon analizlerinde ise normal dağılımlı değerler için Pearson, normal dağılımlı olmayan değişkenler için Spearman rank testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ile devamlı değişkenlerin arasındaki ilişki Kruskal-Wallis H testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin kemik yoğunluğu üzerindeki etkilerini irdelemek amacıyla lineer ve lojistik regresyon testleri yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için “p değeri” 0.05’in altı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 25 erkek 18 kadın olmak üzere toplam 43 karaciğer sirozu tanılı hasta dahil edildi. Katılımcıların birinde lomber herni sebebiyle enstrümantasyon bulunduğundan sadece femur KMY ölçümleri kullanıldı. Ayrıca bir hastada 25-hidroksi D vitamini, başka bir hastada da SHBG ve SAI sonuçları bulunamadı. Çalışmaya katılan bir hasta oral vitamin K antagonisti kullandığından Child-Pugh ve MELD skorları hesaplanmadı. Osteoporotik kırık riskini belirleyen FRAX skoru sadece 40 yaş ve üzerindeki katılımcılarda kullanıldı.

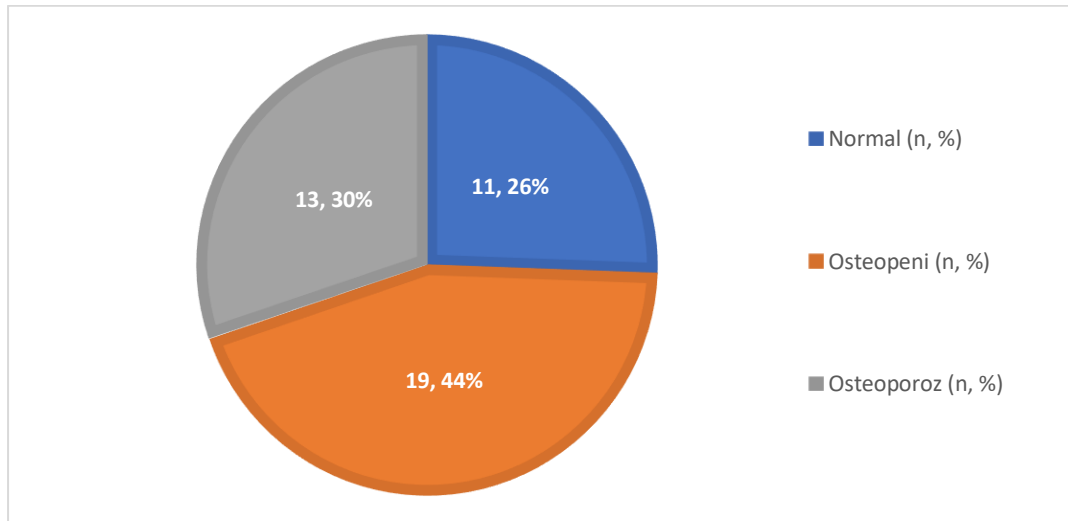
Çalışmaya katılan hastaların medyan yaşı 63 yıl (IQR: 46-70 yıl) idi. Ortalama boy 163.9 ± 8.9 cm, ortalama ağırlık 72.6 ± 12.7 kg ve ortalama VKİ 27.1 ± 5.1 kg/m² idi. Hastaların ortalama tanı süresi 6.5 ± 7.8 yıl, alınan hikayeye göre hesaplanan günlük tuz tüketimleri 10.56 ± 7.52 gram/gün, diyetle kalsiyum alımları 656 ± 221 mg/gün idi. Hastaların %55.8'i hiç sigara kullanmamış iken, %25.6'sı aktif sigara içicisiydi. Ailede osteoporoz hikayesi olanların oranı %14.0, ailede kalça kırığı hikayesi olanların oranı %11.6 idi.



Şekil 2: Hastaların karaciğer sirozu etyolojisi

Hastaların karaciğer sirozu etyolojilerine bakıldığında %39.5 kriptojenik, %27.9 non-alkolik steatohepatit, %18.6 viral hepatit ve %14.0 konjestif hepatopati olduğu izlendi. Karaciğer sirozu evrelemesine bakıldığında %47.6 Child-A, %47.6 Child-B ve %4.8 Child-C sınıfında oldukları, medyan MELD-Na skorunun 11 (IQR: 9-15) olduğu görüldü. Eşlik eden DM varlığı %34.9, HT varlığı %18.6, hipotiroidi varlığı %9.3 olarak belirlendi. Hastaların %23.3'ü proton pompa inhibitörü ve %51.2'si diüretik ilaçları en az 1 yıldır düzenli olarak kullanmakta idi.

Hastaların ortalama 25-hidroksi D vitamini düzeyi 15.46 ± 10.59 ng/ml, PTH düzeyi 43.07 ± 26.52 pg/ml, ALP düzeyi 130 ± 81 IU/L idi. Elektrolitlere bakıldığında albümin ile düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ortalama 9.17 ± 0.46 mg/dl, fosfor düzeyi 3.13 ± 0.67 mg/dl, magnezyum düzeyi 0.79 ± 0.10 mg/dl görüldü. Katılımcıların ortalama glomerüler filtrasyon hızı 91 ± 21 ml/dk/1.73m² olarak izlendi. Hastaların ortalama ALT düzeyi 32 ± 43 IU/L, AST düzeyi 44 ± 39 IU/L, PLT düzeyi 143 ± 88 10³/µl, LDL kolesterol düzeyi 87 ± 34 mg/dl olarak görüldü. Cinsiyet hormonlarına bakıldığında ortalama total testosteron 3.17 ± 3.28 ng/ml, seks hormon bağlayıcı globulin 71.16 ± 26.65 , serbest androjen indeksi 17.08 ± 16.63 , östradiol 42.57 ± 35.70 pg/ml, luteinizan hormon 12.76 ± 12.14 mIU/ml, folikül uyarıcı hormon 17.84 ± 18.46 mIU/ml olarak izlendi. Çalışmaya katılan hastaların %30.2'si osteoporotik, %44.2'si osteopenik olarak değerlendirildi. Tablo 3'te çalışmadaki hastalarda belirtilen bu verilerin cinsiyetlerine göre sınıflaması listelenmiştir.



Şekil 3: Hastaların kemik mineral yoğunluklarına göre sınıflaması

Tablo 3: Katılımcıların cinsiyete göre demografik, klinik ve laboratuvar verileri

	Erkek (n=25)	Kadın (n=18)	p değeri
Yaş (yıl), medyan (IQR)	60 (39-67)	67 (56-73)	0.07
VKİ (kg/m²), ort±SS	25.80±3.54	28.93±6.36	0.07
Sigara, n (%)			<0.01
Hiç içmeyen	9 (36)	15 (83.3)	
Aktif İçici	10 (40)	1 (5.6)	
Bırakmış	6 (24)	2 (11.1)	
Ailede OP, n (%)	5 (20)	1 (5.6)	0.16
Ailede kırık, n (%)	3 (12)	2 (11.1)	0.93
Etyoloji, n (%)			<0.01
Kriptojenik	13 (52)	4 (22.2)	
Viral	8 (32)	0 (0)	
Konjestif	3 (12)	3 (16.7)	
NASH	1 (4)	11 (61.1)	
Tanı süresi (yıl), ort±SS	7.8±7.3	5.8±8.6	0.85
Child, n (%)			0.09
A	14 (56)	6 (35.3)	
B	9 (36)	11 (64.7)	
C	2 (8)	0 (0)	
MELD-Na skoru, medyan (IQR)	10 (9-16)	12 (9-15)	0.78
Güneş maruziyeti, n (%)	10 (40)	5 (27.8)	0.41
Kahve tüketimi, n (%)	7 (28)	4 (22.2)	0.67
Diyette tuz (gr/g), ort±SS	10.88±7.12	10.11±8.23	0.59
Diyette kalsiyum (mg/g), ort±SS	700±234	595±192	0.16
Hipotiroidi, n (%)	2 (8)	2 (11.1)	0.73
Hipertansiyon, n (%)	6 (24)	2 (11.1)	0.27
DM, n (%)	5 (20)	10 (55.6)	0.02
PPI kullanımı, n (%)	7 (28)	3 (16.7)	0.38
Diüretik kullanımı, n (%)	11 (44)	11 (61.1)	0.27
KMY, n (%)			0.44
Normal	6 (24)	5 (27.8)	
Osteopenik	13 (52)	6 (33.3)	
Osteoporotik	6 (24)	7 (38.9)	
FRAX skoru yüksek, n (%)	4 (21.1)	5 (31.3)	0.49
Kreatinin (mg/dl), ort±SS	0.85±0.14	0.80±0.22	0.43
Total Bil (mg/dl), ort±SS	1.44±1.41	1.06±0.68	0.52
INR, ort±SS	1.29±0.32	1.24±0.32	0.48
Albümin (g/dl), ort±SS	3.64±0.79	3.50±0.76	0.54
Sodyum (mEq/L), ort±SS	138±4	138±5	0.60
Total T (ng/ml), ort±SS	4.94±3.13	0.71±1.34	<0.01
SHBG (nmol/L), ort±SS	68.94±27.92	74.13±25.33	0.54
SAİ, ort±SS	26.64±14.63	4.32±8.72	<0.01
Östradiol (pg/ml), ort±SS	42.68±17.55	42.42±52.10	0.17
LH (mIU/ml), ort±SS	9.52±6.96	17.25±16.08	0.13
FSH (mIU/ml), ort±SS	9.62±7.53	29.25±22.90	<0.01

Tablo 3: Katılımcıların cinsiyete göre demografik, klinik ve laboratuvar verileri (devamı)

	Erkek (n=25)	Kadın (n=18)	p değeri
25-OH D Vitamini (ng/ml), ort±SS	16.84±11.79	13.63±8.73	0.48
ALP (IU/L), ort±SS	131±94	130±61	0.45
PTH (pg/ml), ort±SS	41.86±28.40	44.75±24.37	0.41
Ca (mg/dl), ort±SS	9.11±0.50	9.26±0.40	0.51
P (mg/dl), ort±SS	3.16±0.69	3.09±0.65	0.74
Mg (mmol/L), ort±SS	0.78±0.09	0.79±0.12	0.69
GFR (ml/dk/1.73m²), ort±SS	99±17	80±23	<0.01
AST (U/L), ort±SS	50±49	36±16	0.60
ALT (U/L), ort±SS	39±54	22±14	0.13
PLT (10³/µl), ort±SS	147±88	137±91	0.51
LDL-k (mg/dl), ort±SS	86±35	88±35	0.83
Lomber total KMY (g/cm²), ort±SS	0.90±0.16	0.83±0.21	0.23
Femur boyun KMY (g/cm²), ort±SS	0.77±0.18	0.69±0.17	0.19
Femur total KMY (g/cm²), ort±SS	0.95±0.12	0.78±0.21	<0.01

Ort±SS: ortalama±standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi, OP: osteoporoz, NASH: non-alkolik steatohepatit, DM: diabetes mellitus, PPI: proton pompa inhibitörü, KMY: kemik mineral yoğunluğu, FRAX: kırık riski değerlendirme aracı, Total Bil: total bilirübin, INR: uluslararası normalleştirilmiş oran, Total T: total testosteron, SHBG: seks hormonu bağlayıcı globülin, SAİ: serbest androjen indeksi, LH: luteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, 25-OH D vitamini: 25-hidroksi D vitamini, ALP: alkalen fosfataz, PTH: parathormon, Ca: kalsiyum, P: fosfor, Mg: magnezyum, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz, PLT: trombosit, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol

Çalışmada değerlendirilen hastalarda KMY ölçümünde T veya Z skorlarına göre osteoporoz ile uyumlu bulunanlar ile bulunmayan hastaların karşılaştırması Tablo 4'te verilmiştir. Osteoporozu bulunan hastalar bulunmayanlara göre anlamlı olarak daha ileri yaşta (medyan:66'ya [IQR 61-75] karşı medyan: 58 [43-68], p=0.03) saptanmıştır. Aynı zamanda bu hastalarda albümin ile düzeltilmiş serum kalsiyum (9.40±0.27 mg/dl'ye karşı 9.07±0.49 mg/dl, p=0.03) ve folikül uyarıcı hormon (26.11±18.07 mIU/ml'ye karşı 14.25±17.73, p=0.02) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, total testosteron (1.53±2.14 ng/ml'ye karşı 3.88±3.46 ng/ml, p=0.02), serbest androjen indeksi (8.32±11.77'ye karşı 20.58±17.15, p=0.02), östradiol (24.47±14.94 pg/ml'ye karşı 50.41±39.28 pg/ml, p<0.01) düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4: Osteoporoz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırması

	Osteoporoz olmayan (n=30)	Osteoporoz olan (n=13)	p değeri
Yaş (yıl), medyan (IQR)	57.5 (42.75-67.25)	66 (60.5-75)	0.03
Erkek cinsiyet, n (%)	19 (63.3)	6 (46.2)	0.29
VKİ (kg/m²), ort±SS	27.78±5.06	25.57±5.04	0.20
Sigara, n (%)			0.30
Hiç içmemiş	19 (63.3)	5 (38.5)	
Aktif içici	6 (20)	5 (38.5)	
Bırakmış	5 (16.7)	3 (23.1)	
Etyoloji, n (%)			0.67
Kriptojenik	13 (43.3)	4 (30.8)	
Viral	6 (20.0)	2 (15.4)	
Konjestif	3 (10.0)	3 (23.1)	
NASH	8 (26.7)	4 (30.8)	
Tanı süresi (yıl), ort±SS	5.9±6.6	7.9±10.2	0.92
Child, n (%)			0.46
A	16 (53.3)	4 (33.3)	
B	13 (43.3)	7 (58.3)	
C	1 (3.3)	1 (8.3)	
MELD-Na skoru, medyan (IQR)	10.50 (8.75-15.25)	12.50 (8.50-15.75)	0.71
Ailede OP, n (%)	5 (16.7)	1 (7.7)	0.41
Ailede kalça kırığı, n (%)	4 (13.3)	1 (7.7)	0.58
Yeterli güneş maruziyeti, n (%)	10 (33.3)	5 (38.5)	0.75
Düzenli kahve tüketimi, n (%)	7 (23.3)	4 (30.8)	0.61
Diyette tuz (gr/g), ort±SS	10.36±6.55	11.01±9.70	0.92
Diyette kalsiyum (mg/g), ort±SS	659±215	648±245	0.85
Hipotiroidi, n (%)	3 (10)	1 (7.7)	0.81
Hipertansiyon, n (%)	5 (16.7)	3 (23.1)	0.63
DM, n (%)	11 (36.7)	4 (30.8)	0.71
PPI kullanımı, n (%)	8 (26.7)	2 (15.4)	0.41
Diüretik kullanımı, n (%)	13 (43.3)	9 (68.2)	0.12
Kreatinin (mg/dl), ort±SS	0.86±0.18	0.76±0.17	0.09
Total Bil (mg/dl), ort±SS	1.40±1.28	1.01±0.85	0.28
INR, ort±SS	1.28±0.29	1.39±0.39	0.33
Albümin (g/dl), ort±SS	3.72±0.71	3.25±0.84	0.09

Tablo 4: Osteoporoz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırması (devamı)

Sodyum (mEq/L), ort±SS	139±4	137±4	0.13
Total T (ng/ml), ort±SS	3.88±3.46	1.53±2.14	0.02
SHBG (nmol/L), ort±SS	72.90±29.88	66.82±16.26	0.40
SAİ, ort±SS	20.58±17.15	8.32±11.77	0.02
Östradiol (pg/ml), ort±SS	50.41±39.28	24.47±14.94	<0.01
LH (mIU/ml), ort±SS	11.74±13.34	15.12±8.75	0.06
FSH (mIU/ml), ort±SS	14.25±17.73	26.11±18.07	0.02
25-OH D Vitamini (ng/ml), ort±SS	15.15±10.76	16.17±10.59	0.61
ALP (U/L), ort±SS	119±75	157±92	0.14
PTH (pg/ml), ort±SS	44.93±29.26	38.78±19.10	0.67
Ca (mg/dl), ort±SS	9.07±0.49	9.40±0.27	0.03
P (mg/dl), ort±SS	3.11±0.65	3.18±0.75	0.77
Mg (mmol/L), ort±SS	0.77±0.11	0.82±0.07	0.10
GFR (ml/dk/1.73m ²), ort±SS	91±23	90±18	0.91
AST (U/L), ort±SS	44±43	46±28	0.74
ALT (U/L), ort±SS	35±50	24±15	0.42
PLT (10 ³ /µl), ort±SS	128±76	177±107	0.13
LDL-k (mg/dl), ort±SS	83±35	95±32	0.28

Ort±SS: ortalama±standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi, OP: osteoporoz, NASH: non-alkolik steatohepatit, DM: diabetes mellitus, PPI: proton pompa inhibitörü, KMY: kemik mineral yoğunluğu, FRAX: kırık riski değerlendirme aracı, Total Bil: total bilirübin, INR: uluslararası normleştirilmiş oran, Total T: total testosteron, SHBG: seks hormonu bağlayıcı globülin, SAİ: serbest anrdojen indeksi, LH: luteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, 25-OH D vitamini: 25-hidroksi D vitamini, ALP: alkalen fosfat, PTH: parathormon, Ca: kalsiyum, P: fosfor, Mg: magnezyum, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz, PLT: trombosit, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol

DXA ile KMY ölçümünde osteopenik olarak saptanan hastalar ayrı bir grup olarak ele alındığında ise östradiol, folikül uyarıcı hormon ve magnezyum düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu gruplar arasındaki kıyaslama Tablo 5’te gösterilmiştir. Post hoc analizlerde serum magnezyum düzeyi normal KMY’e sahip hastalar ile osteopenik (p=0.03) ve osteoporotik (p=0.02) hastalar arasında, östradiol düzeyi osteoporotik hastalar ile normal KMY’li (p=0.02) ve osteopenik (p<0.01) hastalar arasında, folikül uyarıcı hormon düzeyi ise osteopenik ve osteoporotik hastalar (p=0.01) arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Tablo 5: KMY ölçümüne göre normal, osteopenik ve osteoporotik bulunan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırması

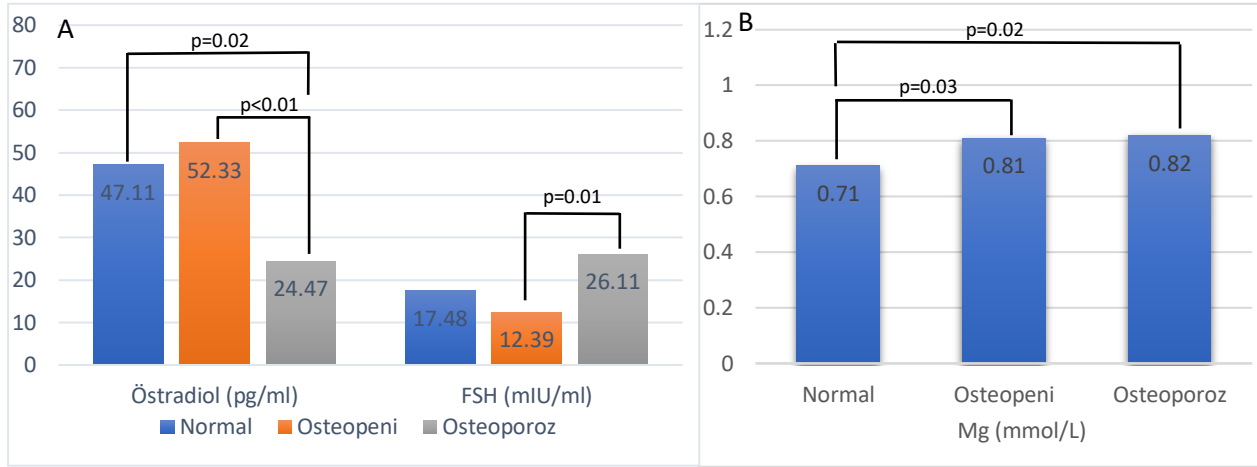
	Normal (n=11)	Osteopeni (n=19)	Osteoporoz (n=13)	p değeri
Yaş (yıl), medyan (IQR)	60 (43-69)	56 (42-67)	66 (60.5-75)	0.09
Erkek cinsiyet, n (%)	6 (24)	13 (52)	6 (24)	0.44
VKİ (kg/m ²)	30.6±6.2	26.4±3.8	25.6±5.0	0.07
Sigara, n (%)				0.07
Hiç içmemiş	9 (81.8)	10 (52.6)	5 (38.5)	
Aktif içici	1 (9.1)	5 (26.3)	5 (38.5)	
Bırakmış	1 (9.1)	4 (21.1)	3 (23.1)	
Etyoloji, n (%)				0.88
Kriptojenik	4 (36.4)	9 (47.4)	4 (30.8)	
Viral	2 (18.2)	4 (21.1)	2 (15.4)	
Konjestif	1 (9.1)	2 (10.5)	3 (23.1)	
NASH	4 (36.4)	4 (21.1)	4 (30.8)	
Tanı süresi (yıl), ort±SS	4.73±5.08	6.58±7.43	7.85±10.21	0.87
Child, n (%)				0.64
A	6 (54.5)	10 (52.6)	4 (33.3)	
B	5 (45.5)	8 (42.1)	7 (58.3)	
C	0 (0)	1 (5.3)	1 (8.3)	
MELD-Na skoru, medyan (IQR)	11 (9-13)	10 (8-17)	12.5 (8.5-15.75)	0.92
Ailede OP, n (%)	1 (9.1)	4 (21.1)	1 (7.7)	0.49
Ailede kalça kırığı, n (%)	1 (9.1)	3 (15.8)	1 (7.7)	0.75
Yeterli güneş maruziyeti, n (%)	3 (27.3)	7 (36.8)	5 (38.5)	0.82
Düzenli kahve tüketimi, n (%)	3 (27.3)	4 (21.1)	4 (30.8)	0.82
Diyette tuz (gr/g), ort±SS	9.03±4.17	11.14±7.59	11.01±9.70	0.75
Diyette kalsiyum (mg/g), ort±SS	757±257	603±169	648±245	0.19
Hipotiroidi, n (%)	2 (18.2)	1 (5.3)	1 (7.7)	0.52
Hipertansiyon, n (%)	2 (18.2)	3 (15.8)	3 (23.1)	0.88
DM, n (%)	4 (36.4)	7 (36.8)	4 (30.8)	0.93
PPI kullanımı, n (%)	5 (45.5)	3 (15.8)	2 (15.4)	0.15
Diüretik kullanımı, n (%)	5 (45.5)	3 (15.8)	3 (23.1)	0.29
Kreatinin (mg/dl), ort±SS	0.81±0.16	0.88±0.19	0.76±0.17	0.14
Total Bil (mg/dl), ort±SS	1.38±0.81	1.41±1.50	1.01±0.85	0.43
INR, ort±SS	1.28±0.26	1.28±0.31	1.39±0.39	0.61
Albümin (g/dl), ort±SS	3.73±0.71	3.72±0.72	3.25±0.84	0.18

Tablo 5: KMY ölçümüne göre normal, osteopenik ve osteoporotik bulunan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırması (devamı)

Sodyum (mEq/L)	140±3	138±5	137±4	0.11
Total T (ng/ml)	3.23±2.86	4.25±3.79	1.53±2.14	0.05
SHBG (nmol/L)	77.41±30.65	70.28±29.94	66.82±16.26	0.64
SAİ	16.98±16.00	22.66±17.87	8.32±11.77	0.06
Östradiol (pg/ml)	47.11±20.56	52.33±47.36	24.47±14.94	0.02
LH (mIU/ml)	12.37±10.46	11.37±15.02	15.12±8.75	0.15
FSH (mIU/ml)	17.48±15.71	12.39±18.96	26.11±18.07	0.02
25-hidroksi D vitamini (ng/ml)	15.08±6.73	15.19±12.80	16.17±10.59	0.56
ALP (U/L)	148±99	102±51	157±92	0.17
PTH (pg/ml)	43.01±28.46	46.04±30.42	38.78±19.10	0.90
Ca (mg/dl)	9.04±0.76	9.09±0.26	9.40±0.27	0.34
P (mg/dl)	2.96±0.65	3.20±0.64	3.18±0.74	0.62
Mg (mmol/L)	0.71±0.12	0.81±0.10	0.82±0.07	0.02
GFR (ml/dk/1.73m ²)	92±20	91±25	90±18	0.99
AST (U/L)	43±19	44±53	46±28	0.34
ALT (U/L)	33±25	36±60	24±15	0.62
PLT (10 ³ /µl)	119±85	133±73	177±107	0.24
LDL-k (mg/dl)	80±27	85±40	96±32	0.54

SS: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi, OP: osteoporoz, NASH: non-alkolik steatohepatit, DM: diabetes mellitus, PPI: proton pompa inhibitörü, KMY: kemik mineral yoğunluğu, FRAX: kırık riski değerlendirme aracı, Total Bil: total bilirübin, INR: uluslararası normleştirilmiş oran, Total T: total testosteron, SHBG: seks hormonu bağlayıcı globülin, SAİ: serbest androjen indeksi, LH: luteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, ALP: alkalen fosfataz, PTH: parathormon, Ca: kalsiyum, P: fosfor, Mg: magnezyum, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz, PLT: trombosit, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol a: Değerler medyan (25.persantil-75.persantil) olarak verilmiştir.

Çalışmada diüretik kullanımı olan hastalar, kullandığı diüretiklere göre alt gruplara ayrıldığında yapılan analizlerde diüretik kullanımı olmayan ve spironolakton ile furosemidi birlikte kullanan kişiler arasında femur total KMY ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (0.92±0.17 g/cm²'ye karşı 0.75±0.17 g/cm², p=0.03).



Şekil 4: Normal, osteopenik ve osteoporotik hastalarda anlamlı farklılık izlenen laboratuvar parametreleri

A: Serum östradiol ve FSH düzeyi, B: Serum magnezyum düzeyi

Kısaltmalar: FSH: folikül uyarıcı hormon düzeyi, Mg: serum magnezyum düzeyi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yapılan korelasyon testlerinde femur total KMY değeri ile yaş ($r=-0.352$, $p=0.021$), cinsiyet ($r=-0.452$, $p<0.01$), total testosteron ($r=0.656$, $p<0.01$), serbest androjen indeksi ($r=0.565$, $p<0.01$), östradiol düzeyi ($r=0.387$, $p=0.01$), folikül uyarıcı hormon ($r=0.368$, $p=0.015$), GFR ($r=0.343$, $p=0.024$) ve magnezyum ($r=-0.437$, $p<0.01$) düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Femur boynu KMY değeri ile yaş ($r=-0.540$, $p<0.01$), serum magnezyum ($r=-0.358$, $p=0.018$), total bilirubin ($r=0.303$, $p=0.049$), serum sodyum ($r=0.329$, $p=0.031$), total testosteron ($r=0.487$, $p<0.01$), serbest androjen indeksi ($r=0.452$, $p<0.01$), folikül uyarıcı hormon ($r=-0.365$, $p=0.016$), östradiol ($r=0.407$, $p<0.01$), GFR ($r=0.333$, $p=0.029$) düzeyleri arasında korelasyon izlenmiştir. Lomber total KMY ölçümüyle vücut kitle indeksi ($r=0.396$, $p=0.01$), serum sodyum ($r=0.370$, $p=0.016$), total testosteron ($r=0.404$, $p<0.01$), serbest androjen indeksi ($r=0.337$, $p=0.031$), östradiol ($r=0.473$, $p<0.01$) ve magnezyum ($r=-0.392$, $p=0.01$) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Hastalarda osteoporoz varlığı ile yaş ($r=0.314$, $p=0.04$), total testosteron ($r=-0.333$, $p=0.029$), serbest androjen indeksi ($r=-0.337$, $p=0.029$), östradiol ($r=-0.338$, $p=0.027$), serum kalsiyum ($r=0.332$, $p=0.03$) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

Korelasyon gösteren parametreler ile yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizinde femur total kemik mineral yoğunluğunu öngörmeye folikül uyarıcı hormon ($B=-0.003$, $p=0.018$),

magnezyum ($B=-0.725$, $p<0.01$) ve serbest androjen indeksi ($B=0.004$, $p=0.02$) anlamlı bulunmuş olup modelin belirginlik katsayısı $R^2=0.524$ olarak saptanmıştır. Femur boyun KMY'sini öngörmeye yaş ($B=-0.011$, $p<0.01$), magnezyum düzeyi ($B=-0.734$, $p<0.01$) ve glomerüler filtrasyon hızı ($B=-0.003$, $p=0.018$) anlamlı parametreler olarak bulunmuş ve modelin belirginlik katsayısı $R^2=0.640$ olarak hesaplanmıştır. Lomber total KMY'si ile serum magnezyum ($B=-0.699$, $p<0.01$) ve sodyum ($B=0.014$, $p=0.017$) değerleri ilişkili bulunmuş ve modelin belirginlik katsayısı ($R^2=0.342$) olarak ölçülmüştür. Hastalarda yapılan korelasyon testlerinde KMY ile anlamlı ilişki gösteren parametreler ve bu parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi sonuçları tablo 6'da özetlenmiştir.

Lineer regresyon erkek cinsiyet ile sınırlandırıldığında lomber total KMY için serum kalsiyum değeri ($B=-0.193$, $p<0.01$) diğer parametrelerden bağımsız şekilde KMY ile ilişkili bulunmuş ve modelin belirginlik katsayısı ($R^2=0.379$) olarak ölçülmüştür. Femur boynu KMY için ise belirleyici parametre yaş ($B=-0.008$, $p<0.01$) olarak görülmüş, modelin belirginlik katsayısı ($R^2=0.511$) olarak hesaplanmıştır. Femur total KMY için ise öngördürücü tek parametre total testosteron düzeyi ($B=0.018$, $p=0.021$) olarak saptanmış ve belirginlik katsayısı ($R^2=0.212$) olarak belirlenmiştir. Lineer regresyon kadın hastalar ile sınırlandırıldığında ise lomber total KMY için vücut kitle indeksi ($B=0.019$, $p=0.01$, model($R^2=0.347$)), femur total KMY için vücut kitle indeksi ($B=0.022$, $p<0.01$, model($R^2=0.477$))), femur boynu KMY için de modelde ($R^2=0.524$) vücut kitle indeksi ($B=0.013$, $p=0.019$) ve proton pompa inhibitörü kullanımı ($B=0.214$, $p=0.019$) öngördürücü belirteçler olarak saptanmıştır.

Tablo 6: KMY ile korelasyon gösteren parametreler ve çok değişkenli regresyon analizi

Parametreler		Korelasyon		Çok Değişkenli Regresyon ^a	
Bağımlı	Bağımsız	Katsayı (r)	p değeri	Beta (SE)	p değeri
Femur total KMY^b	Yaş	-0.352	0.021	-	-
	Cinsiyet	-0.452	<0.01	-	-
	Total T	0.656	<0.01	-	-
	SAİ	0.565	<0.01	0.004 (0.001)	0.020
	Östradiol	0.387	0.01	-	-
	FSH	0.368	0.015	-0.003 (0.001)	0.018
	GFR	0.343	0.024	-	-
	Mg	-0.437	<0.01	-0.725 (0.195)	<0.01
Femur boyun KMY^c	Yaş	-0.540	<0.01	-0.007 (0.002)	<0.01
	Mg	-0.358	0.018	-0.671 (0.192)	<0.01
	T. Bilirubin	0.303	0.049	-	-
	Na	0.329	0.031	-	-
	Total T	0.487	<0.01	-	-
	SAİ	0.452	<0.01	-	-
	FSH	-0.365	0.016	-	-
	Östradiol	0.333	0.029	-	-
Lomber Total KMY^d	VKİ	0.396	0.010	-	-
	Na	0.370	0.016	0.014 (0.006)	0.017
	Total T	0.404	<0.01	-	-
	SAİ	0.337	0.031	-	-
	Östradiol	0.473	<0.01	-	-
	Mg	-0.392	0.010	-0.699 (0.233)	<0.01

Kısaltmalar: KMY: kemik mineral yoğunluğu, Total T: total testosteron, SAİ: serbest androjen indeksi, FSH: folikül uyarıcı hormon, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, Mg: serum magnezyum, T. Bilirubin: total bilirubin, Na: serum sodyum, VKİ: vücut kitle indeksi

a: Regresyon analizinde parametreler aşamalı metot ile eklenmiştir.

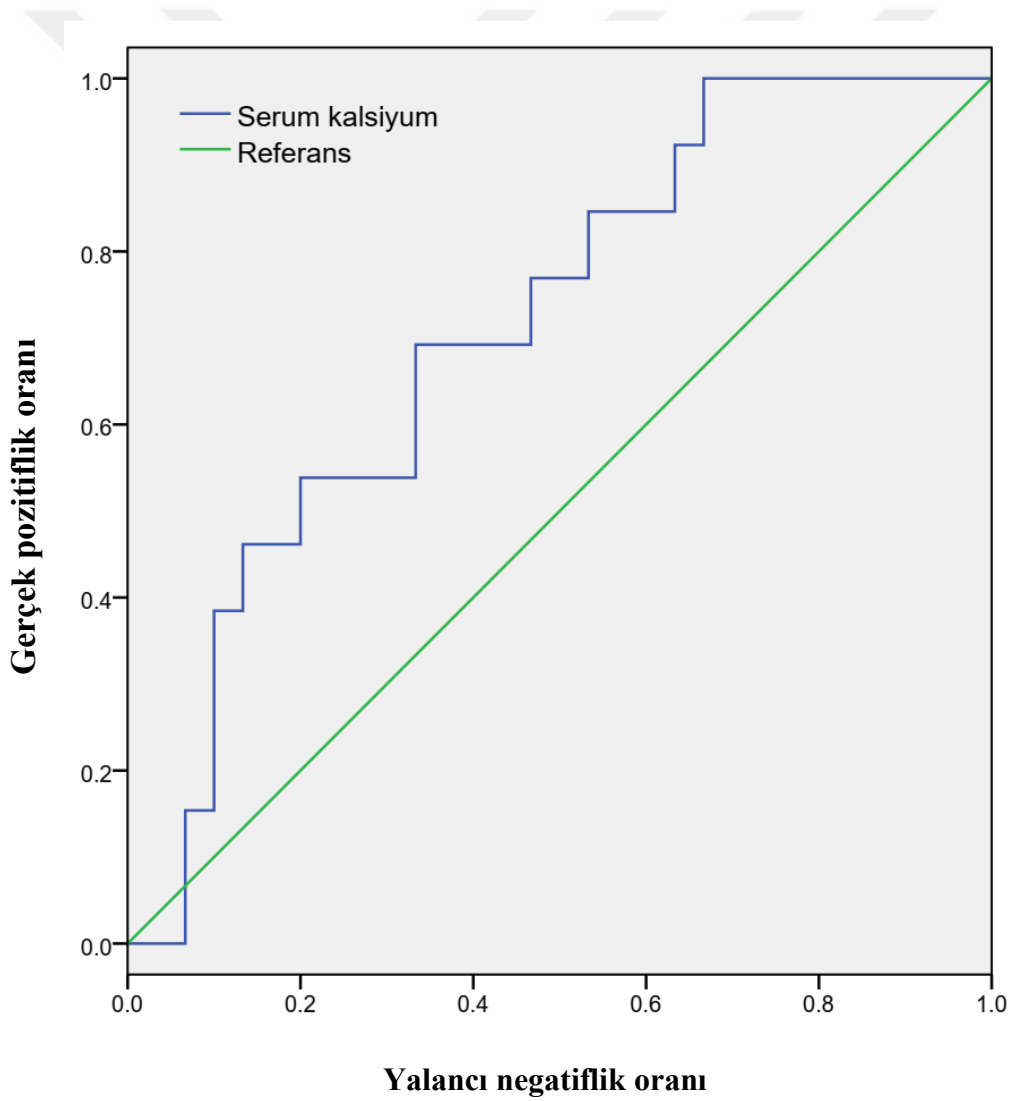
b: R²=0.524, c: R²=0.509, d: R²=0.342

Çalışmadaki 43 hasta osteoporoz gelişimi açısından ikili lojistik regresyon ile değerlendirildiğinde östradiol ve serum kalsiyum düzeyleri modeldeki öngördürücü parametreler olarak belirlenmiştir (Tablo 7). Karar vericinin etkinliği eğrileri düzenlendiğinde eğri altına kalan alan (AUROC), düzeltilmiş kalsiyum düzeyi için 0.713, serum östradiol düzeyi için ise 0.221 olarak belirlenmiştir. Kalsiyum düzeyi için eşik değer 9.23 mg/dl olarak alındığında osteoporozu belirlemede %70 duyarlılık ve %67 özgüllük elde edilmektedir.

Tablo 7: Osteoporoz ilişkili faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi

	B (SE)	Göreceli risk oranı için %95 güven aralığı		
		Alt sınır	Risk oranı	Üst sınır
Sabit	-32.12 (15.96)			
Kalsiyum (mg/dl)	3.68 (1.77)	1.25	39.65	1259.76
Östradiol düzeyi (pg/ml)	-0.09 (0.03)	0.86	0.92	0.98

Not: $R^2=0.34$ (Cox&Snell)



Şekil 5: Düzeltilmiş serum kalsiyumun osteoporoz gelişimini belirlemede karar vericinin etkinliği eğrisi

Hastalar cinsiyetlere göre ayrıldığında ise osteoporoz gelişimi için yapılan lojistik regresyonda erkeklerde serum albümin düzeyi (Göreceli risk oranı:0.103 [%95 güven aralığı 0.012-0.882], model $R^2=0.26$) öngördürücü parametre olarak görülürken, kadınlarda öngördürücü bir parametre bulunamamıştır.

Hastalara uygulanan FSFI ve IIEF testleri değerlendirildiğine erkeklerde erektil disfonksiyonu olmayanlar %24 (n=6), hafif şiddette olanlar %8 (n=2), hafif-orta şiddette olanlar %16 (n=4), orta şiddette olanlar %16 (n=4), ciddi şiddette olanlar %36 (n=9) olarak görülmüştür. IIEF testine göre bu 5 sınıfta değerlendirilen hastaların analizinde gruplar arasında total testosteron düzeylerinde anlamlı derecede ilişki tespit edilmiştir ($p=0.027$). Kadın hastalarda yapılan FSFI testine göre ortalama skor 3.11 ± 3.66 (genel aralık 1.2-32) olarak görülmüş ve FSFI skoru ile sigara kullanımı ($r=0.618$) ve diüretik kullanımı ($r=-0.507$) arasında korelasyon izlenmiştir.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada karaciğer sirozu tanılı hasta popülasyonunda osteoporoz gelişimi için bağımsız risk faktörleri serum kalsiyum ve östradiol değerleri olarak saptanmıştır. Kalsiyumun kemik matriksinin ana yapıtaşı olduğu bilinmekle beraber çalışmalarda serum kalsiyum düzeyi ile osteoporoz gelişimi arasında net bir ilişki konulamamıştır. Yang ve arkadaşları non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan erkeklerde yaptıkları çalışmada serum kalsiyum düzeyi ile kalça T skoru arasında veya çok değişkenli analizde kalça KMY arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyamamıştır, fakat tek değişkenli analizde kalsiyum ile kalça KMY korele olarak görülmüştür (101). George ve arkadaşları ise 72 sirotik hasta üzerindeki çalışmalarında serum kalsiyum düzeyinde anlamlı fark bulamasa da KMY ile östradiol düzeylerinin korele seyrettiğini göstermiştir (123). Viral hepatite bağlı siroz hastaları ile normal postmenopozal kadınları karşılaştıran bir çalışmada ise siroz hastalarında östradiol düzeyleri daha yüksek bulunmuş, fakat çok değişkenli regresyon analizinde osteoporoz gelişimi için bu hasta grubunda tek anlamlı faktör osteoprotegerin olarak belirlenmiştir; çalışmada ayrıca postmenopozal sirotik hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırmasında osteoporoz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamış olması dikkat çekicidir (124). Bizim çalışmamızda viral etyolojili hastalar kullanılan antivirallerin kemik metabolizması üzerine etkileri dolayısı ile dahil edilmemiştir. Bu sebeple kriptojenik karaciğer siroz oranı göreceli olarak fazla görülmektedir (%39).

Primer biliyer kolanjit zemininde karaciğer sirozu gelişmiş hastalar ile yapılan 7 yıllık prospektif başka bir çalışmada ise osteoporoz gelişimi için öngördürücü faktörler yaş, VKİ, eski kırık hikayesi ve hastalığın histolojik evresi olarak belirlenmiştir, çalışmada serum kalsiyum düzeyi ile bir ilişki bulunmamıştır(125). Çalışmamızda vaka sayısının azlığı dolayısı ile etyoloji ile osteoporoz gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Osteoporoz yaş ile prevalansı artış gösteren hastalıkların başındadır, siroz hasta gruplarında yapılan çalışmalarda da yaşla birlikte osteoporoz riskinin arttığı gösterilmiştir(125-127). Çalışmamızda yaş ile femur total ve boyun KMY ve osteoporoz gelişimi anlamlı olarak korelasyon göstermiştir. Çok değişkenli regresyon analizlerinde ise femur boyun KMY düzeyini belirlemede bağımsız bir etken olarak gösterilmiştir.

Düşük VKİ'nin osteoporoz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu literatürde net olarak belirlenmiştir ve obezitenin osteoporoz açısından koruyucu olabileceği de bildirilmiştir, fakat bu konuda şüpheler de bulunmaktadır(99, 123). Zheng ve arkadaşları, 217 karaciğer sirozu tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada VKİ<18 olan hastaların ölçümlerinde anlamlı olarak düşük KMY saptamıştır (127). Chinnaratha ve arkadaşlarının yayımladığı 406 sirotik hasta ile yapılan tek merkezli bir başka çalışmada da düşük VKİ osteoporoz için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur(126). Bizim çalışmamızda ise literatürü destekleyecek şekilde düşük VKİ'ye sahip kadın hastalarda anlamlı derecede düşük KMY tespit edilmiştir, fakat erkek hastalarda aynı bulguya rastlanılmamıştır.

Literatürde düzenli kahve tüketiminin kemik mineral metabolizması açısından etkilerine ilişkin çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kahve tüketiminin osteoporoz için ek bir risk oluşturduğu birçok çalışma ile desteklenmiş olmakla beraber nötr etkili veya koruyucu bulunduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur (74-77). Siroz tanılı hasta grubunda kahve tüketimini inceleyen bir veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise kahve tüketimi ile KMY arasında anlamlı bir veri bulunamamıştır. Beslenmede dikkat edilmesi gereken bir diğer konu da tuz tüketimi ve sodyum aşırı yükü zemininde gelişen hiperkalsiüridir; bu yolla kemikte rezorpsiyonun arttığı ve aşırı tuz tüketiminin osteoporozu zemin hazırladığı düşünülmektedir(73, 128). Mevcut çalışmada hastaların beslenme öyküsü sorgulanarak hesaplanan günlük tuz tüketimi ile osteoporoz gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Günlük tuz tüketiminin ölçülmesinde 24 saatlik idrar sodyumuna bakılması önerilen ana yöntem olsa da çalışmadaki hasta popülasyonunda diüretik kullanım sıklığı düşünülerek bu yöntem uygun bulunmamıştır. Bu çalışmada kombine diüretik kullanan hastalar ile kullanmayan hastalarda femur total KMY ölçümlerinde anlamlı derecede farklılık tespit edilmiştir.

Çalışmada kadın hastalarda femur boynu KMY'sini öngörmede PPI kullanımı bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır. Siroz tanısı ile izlenen hastalarda özellikle portal hipertansiyon zemininde kanamalar ve bu kanamalara yapılan işlem sonrası proton pompa inhibitörünün sık kullanıldığı bilinmektedir. Sekonder osteoporoz etyolojisinde proton pompa inhibitörlerinin önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Analizlere küçük bir alt grupta gösterilmiş ve genellenememiş olsa da, bu güncel çalışma bu ilaçların kullanımının mümkün olduğunca kısa süre ile sınırlı tutulması ve gereğinden fazla uzatılmaması konusunda uyarıcıdır.

Güneş ışığı, D vitaminin vücutta aktifleşmesi için önemli bir kaynaktır; çalışmalarda diyetle uygun miktarda D vitamini ve kalsiyum alımı ile güneş ışığından faydalanmanın kemik mineral yoğunluğunun korunmasında anahtar basamaklardan biri olduğu gösterilmiştir (78, 79, 123, 129). Sirotik hastalarda güneş ışığının etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır, George ve arkadaşları güneş indeksinin normal ve düşük KMY'e sahip hastalar arasında anlamlı derecede farklı olduğunu bildirmiştir(123). Mevcut çalışmada güneş maruziyeti ile osteoporoz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sigara ve alkol kullanımının kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri uzun zamandır bilinmektedir(130). Literatürde sigara kullanmayan kişilerde de duman maruziyeti ile düşük KMY arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir(131). Bu çalışmada alkol kötüye kullanımı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir, mevcut hasta popülasyonunda ise sigara kullanım hikayesi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde kronik hepatit C virüsü ile enfekte hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada sigara ile kemik mineral bozuklukları arasında bir korelasyon bulunmamıştır(132).

Soygeçmiş sorgulanırken ailede kalça fraktürü veya osteoporoz hikayesi bulunması da kişide düşük KMY saptanması için önemli bir risk faktörüdür; mevcut çalışmada ailede kırık veya osteoporoz hikayesi olan hasta sayısının oldukça az olması nedeniyle anlamlı istatistiksel bir veri elde edilememiştir(133, 134).

Karaciğer sirozunda hastalık evresiyle osteoporoz prevalansı arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Gallego-Rojo ve arkadaşları viral hepatit zemininde gelişen 32 karaciğer sirozu tanıli hastada yaptıkları çalışmada Child-Pugh skoru yüksek olan hastalarda KMY kaybının daha belirgin olduğunu bildirmiş ve Child-Pugh skorlamasına göre sınıflar arasında IGF-1, D vitamini, parathormon, kemik spesifik ALP değerlerini anlamlı olarak farklı bulmuştur; fakat osteoporoz gelişimi ile serbest testosteron indeksi, D vitamini, parathormon ve kemik spesifik ALP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir(135). Bu verinin aksine Child-Pugh sınıfı ile KMY arasında korelasyon izlenmeyen popülasyonlar da mevcuttur(123, 127, 136, 137). 2015 yılında yayımlanan bir metaanalize göre sirotik hastalarda Child-Pugh sınıfları arasında femoral T veya Z skorları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir(138). Kemik mineral bozuklukları tanısında altın standart olan kemik biyopsi ve histomorfometrisi ile yapılan bir başka çalışmada trabeküler kemik hacminin sirotiklerde normal popülasyona göre daha düşük olduğu

gösterilmekle beraber Child skoruna göre sınıflar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır(139). Hastalık ciddiyetinin sınıflandırmasında kullanılan MELD-Na skorlamasının osteoporoz ile ilişkisinin irdelendiği çalışma literatürde az sayıdadır ve aralarında bir korelasyon saptanamamıştır(140, 141). Bizim çalışmamızda da MELD-Na skoru ile KMY veya osteoporoz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmada irdelenen bir diğer konu da hipogonadizm ve KMY ilişkisinin değerlendirilmesidir. Karaciğer sirozunda etyolojiden bağımsız olarak sıklıkla hipogonadizm görülür ve her iki tablonun da osteoporoz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir(86). Siroz tanılı hastalarda eşlik eden hipogonadizmin ise osteoporoz/osteopeni için ek bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir(137, 142, 143). Çalışmamızda seks hormonları ile kemik mineral yoğunlukları arasında anlamlı korelasyonlar saptanmış olsa da çok değişkenli regresyon analizlerinde birçok parametrenin modelde anlamlı bulunmadığı görülmüştür. Lineer regresyon analizlerinde genel hasta popülasyonu için femur total KMY'sini öngörmede FSH ve SAI anlamlı bulunmuştur, altgrup analizlerinde ise cinsiyetlere göre erkeklerde femur total KMY için total testosteron düzeyi anlamlı olarak saptanmıştır. Chen ve arkadaşları sirotiklerde testosteron düzeyininin daha düşük olduğunu belirttikleri çalışmada KMY ile testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır(136). Benzer şekilde Gallego-Rajo ve arkadaşlarının çalışmasında da serbest testosteron düzeyi ile KMY arasında bir ilişki ortaya konulamamıştır(135). Bizim çalışmamızda osteoporoz gelişimi için regresyon modelinde ise östradiol düzeyi bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu veri George ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olmakla birlikte Gonzalez-Calvin ve arkadaşlarının viral hepatite bağlı sirotik hastaları inceledikleri çalışmada östradiol düzeyleri ile KMY arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir(123, 124).

Çalışmada laboratuvar değerlerine ek olarak IIEF ve FSFI formları aracılığıyla hastaların cinsel işlevleri değerlendirilmiş ve her iki cinsiyette de yüksek oranda işlev bozukluğu olduğu gözlenmiştir. Erkeklerde şiddetli erektil disfonksiyon %36 oranında saptanmıştır, karaciğer sirozunda androjen düzeylerinin düşmesi ve periferik aromatisasyon ile östrojenlere dönüşümün artmasıyla hipogonadizm ve cinsel işlevlerde kayıp olabileceği bilinmektedir. Çalışmada serbest testosteron düzeylerinin direkt ölçümleri elde edilemediği için serbest testosteron düzeyleri serbest androjen indeksi aracılığı ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. IIEF formundaki cinsel işlev

bozukluğunun derecesi ile yapılan analizlerde beklenilenin aksine SAİ değil total testosteron düzeyi ilişkili bulunmuştur. Kadın hastalarda da cinsel işlevlerin değerlendirilmesi FSFI formu aracılığı ile yapılmış ve skorların oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Verilen cevaplar sorular özelinde incelendiğinde son dört haftada cinsel ilişkide bulunmadığını ifade eden hasta sayısı oldukça fazladır. Hasta popülasyonu göz önüne alındığında ülkemizde cinselliğin tabu olarak görülmesi ve insanların bu konuda genel olarak objektif ve açık bir görüş bildirmekten kaçınması klinik değerlendirmenin güvenilirliği için önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Kemik metabolizmasının ana düzenleyici hormonları olan D vitamini ve parathormon düzeyleri ile KMY arasında bir ilişki çalışmamızda gösterilememiştir. Primer hiperparatiroidi ve evre 3B ve daha ileri kronik böbrek yetersizlikli hastalar çalışmada dışlandığından hasta popülasyonunda hiperparatiroidi görülmemiştir. Siroz hastalarında osteoporoz üzerine yapılan çalışmalarda D vitamini ve parathormon düzeyleriyle kemik mineral yoğunluğu arasındaki korelasyon açısından zıt sonuçlar göstermiştir. Anlamlı bir ilişki saptanmayan çalışmalar literatürde mevcuttur(123, 125, 126, 135). Aksine, 25-hidroksivitamin D düzeyi ile KMY arasında korelasyon izlenen hasta popülasyonları da bildirilmiştir(136).

Yukarıda belirlenen parametrelere ek olarak hastaların transaminazlar aracılığıyla hepatitik aktivitesi, alkalen fosfataz, elektrolitler, portal hipertansiyon şiddeti açısından trombosit düzeyleri, lipid metabolizması ve steatohepatite eşlik eden olası metabolik sendrom açısından LDL düzeyleri kaydedilmiş ve bu parametrelerin KMY kaybı ile olası ilişkisine bakılmıştır. Transaminazlar ve alkalen fosfataz düzeylerinde standart sapmanın oldukça yüksek olması güvenilir bir sonuç elde etmeyi mümkün kılmamıştır. Menon ve arkadaşları PBK hastalarında yaptıkları çalışmada ALP ve AST değerlerinde osteoporotik olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark bildirmemiştir(125). Benzer şekilde Yang ve arkadaşları nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı bulunanlarda kalça KMY ile AST, ALT, LDL-kolesterol, kalsiyum ve fosfor arasında korelasyon saptamamıştır(101). Purnak ve arkadaşları ise NAFLD tablosuna sahip bireylerde ALT düzeyi ve KMY arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir(100). Bizim çalışmamızda da ALT, AST, ALP, fosfor ve LDL-kolesterol düzeyleri ile kemik dansitesi arasında bir ilişki görülmemiştir. Menon ve arkadaşları çalışmalarında ayrıca trombosit değerleri ile osteoporoz gelişimi arasında korelasyon saptandığını bildirmiş fakat çok değişkenli analizlerde trombosit düzeyleri bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilememiştir (125). Güncel çalışmada ise trombosit düzeyleri ile kemik mineral

yoğunluğu arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamızda ortaya konan bir diğer sonuç, serum magnezyum düzeylerinin hem çalışma genel popülasyonunda hem de cinsiyete bağlı alt grup analizlerinde KMY düzeylerini belirlemede bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmesidir. Güncel çalışmadan elde edilen bilginin aksine George ve arkadaşları sirotik hastalarda magnezyum düzeyi ile KMY arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir(123). Chang ve arkadaşları yayımladıkları bir metaanalizde postmenopozal kadın hastalarda hipomagnezemi ile düşük KMY ve osteoporoz arasında anlamlı bir ilişki tespit ettiklerini belirtmişlerdir(144). Benzer şekilde Orchard ve arkadaşları diyetle alınan magnezyumun KMY üzerine belirgin etkisini olduğunu bildirmiştir(145). Bizim çalışmamızda ise magnezyum düzeylerinin normal KMY'e sahip popülasyonda osteopenik veya osteoporotik hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptandığı ortaya konulmuştur. Kemik matriksindeki kayıp ve serbest dolaşıma çıkan magnezyum dolayısı ile bu farkın açıklanabileceği düşünülmekle birlikte bu teoriyi destekleyecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Medikal tedavi olarak magnezyumun sirotik hastalarda ensefalopati, kramp gibi tablolarda verildiği bilinmektedir, verilen bu tedavinin kemik sağlığı üzerindeki olası etkileri daha net şekilde araştırılmalıdır. Magnezyumun ana depo organı olan kemik dokusu üzerine doğrudan ve dolaylı yollarla etki ettiği bilinmektedir. Magnezyum eksikliği, osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoblast sayısında artışa yol açarak doğrudan kemik matriks sentezini etkilerken parathormon salınımını bozarak ve parathormon direncine yol açarak dolaylı yoldan D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyini düşürür; ek olarak hipomagnezeminin vücutta proinflatuar etki gösterdiği ve sitokin salınımının artması ile kemik rezorpsiyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir(146).

Mevcut çalışmanın kuvvetli yönlerine bakılacak olursa, sirozun etyolojisinde ek olarak osteoporoz veya osteomalazi için risk faktörü olabilecek alkol kullanımı, kolestatik hastalıklar, parankimde madde birikimine yol açan bazı hastalıklar çalışmadan dışlanmış; bu sayede ön planda etyolojiden bağımsız şekilde sirozda osteoporoza yol açan risk faktörleri daha net belirlenebilmiştir. Tenofovir disoproksil fumarat ve steroid kullanımı, osteoporoz için yüksek risk ifade eden siroza eşlik eden bazı hastalıklar çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece elde edilen hasta popülasyonu kemik metabolizma bozukluklarının değerlendirilmesi amacıyla daha homojen hale getirilmiş ve kronik karaciğer hastalığının kemik metabolizması üzerindeki etkileri daha net değerlendirilmiştir. Çalışmanın bir diğer güçlü tarafı ise, hastaların laboratuvar ve görüntülemeleri her ne kadar retrospektif olarak alınsa da beslenme, yaşam tarzı, güneş maruziyeti, cinsel işlev gibi

birçok faktör hastalar ile birebir görüşülerek sorgulanmış; bu yöntemle yaşam tarzının kemik mineral metabolizması üzerine yarattığı etkiler daha net ortaya konulmuştur.

Çalışmanın çeşitli sınırlamaları mevcuttur; ilk olarak çalışmada kullanılan laboratuvar ve görüntüleme verilerinin retrospektif olması dolayısı ile alınan kan örnekleri ve yapılan KMY ölçümünde belli bir standardizasyon sağlanamamış olabilir. Hastaların KMY ölçümü genel olarak tek bir merkezde yapılmış olsa da obezite ve teknik ekipman eksikliği gibi bazı sebeplerden ötürü birkaç hastada ölçümler başka merkezde yapılmış gözükmektedir. Aynı şekilde retrospektif olarak toplanan laboratuvar verilerinde uygun açlık süresinin sağlanıp sağlanmadığı veya premenopozal kadınlarda hormon testlerinin menstrüasyonun 3.gününde yapıldığından emin olunamamaktadır; yine de laboratuvar için kan örnekleri alınırken 3. basamak refere merkez olan fakültemizde rutin olarak uygulanan bu kurallara uyulduğu kabul edilmiştir. Çalışmadaki bir diğer sınırlama ise sekonder osteoporoz nedenlerinin tamamıyla dışlanamamasıdır. Proton pompa inhibitörü veya diüretik kullanımı siroz tanılı hasta grubunda sıklıkla kullanılan ilaçlardan olup çalışmada bu ilaçları kullanan hastaların dışlanması mümkün olmamıştır. Ek olarak tiazolidindionlar, gliflozinler, selektif serotonin geri alım inhibitörü kullanımı da çalışmada dışlama kriteri olarak yer almamaktadır. Karaciğer sirozu etyoloji bakımından geniş bir çeşitliliğe sahiptir ve vücutta kemik metabolizması farklı yollar üzerinden etkilenebilmektedir; bu sebeple çalışmada değerlendirilen hastaların tamamen homojen bir grubu temsil ettiğinden söz edilememektedir. Aynı şekilde çalışmada hem premenopozal hem postmenopozal kadınlar değerlendirilmiş, erişkin hasta grubu için ek bir yaş sınırlaması yapılmamıştır. Çalışmadaki bir diğer kısıtlama da özellikle Child-Pugh C olarak sınıflanan ileri evre hastaların oldukça az sayıda olmasıdır; bu da siroz evresinin etkisini değerlendirmekte önemli bir engel teşkil etmektedir. Son olarak çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısıdır; bu heterojen hasta grubu içerisinde alt grup analizlerinin istatistiksel olarak yeterince güçlü olduğu iddia edilememektedir.

Sonuç olarak, karaciğer sirozu olan hastalarda osteoporoz ve osteopeni sıklığı artmıştır. Serum östradiol ve albümin ile düzeltilmiş serum kalsiyum değerleri osteoporoz gelişimini öngörmeye yararlıdır. Bu iki faktörün osteoporoz üzerindeki katkısı diğer faktörlerden bağımsızdır. Tüm sirotik hastalar etyolojiden bağımsız olarak rutin takiplerde kemik dansitometrisi ile değerlendirilmeli ve sonuçlara göre tedavi planı yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
2. Rockey DC. Fibrosis reversal after hepatitis C virus elimination. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(3):137-44.
3. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67.
4. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1271-8.
5. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929-36.
6. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int*. 2004;15(6):439-46.
7. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016;27(4):1281-386.
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-97.
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-93.
10. Danford CJ, Trivedi HD, Bonder A. Bone Health in Patients With Liver Diseases. *J Clin Densitom*. 2020;23(2):212-22.
11. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-51.
12. Lopez-Larramona G, Lucendo AJ, Gonzalez-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol*. 2011;3(12):300-7.
13. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17).
14. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312-24.
15. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S15-24.
16. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
17. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):79-89.
18. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers*. 2011;31(3):129-38.

19. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.
20. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
21. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11567-83.
22. Kennedy P, Wagner M, Castera L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology*. 2018;286(3):738-63.
23. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 20 ed 2018. 2405-12 p.
24. Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. Alcoholic liver fibrosis: detection and treatment. *Minerva Med*. 2018;109(6):457-71.
25. Osna NA, Donohue TM, Jr., Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res*. 2017;38(2):147-61.
26. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama*. 2012;308(24):2584-93.
27. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(4):741-7.
28. Khatun M, Ray RB. Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis. *Cells*. 2019;8(10).
29. Tosun S, Aygun O, Ozdemir HO, Korkmaz E, Ozdemir D. The impact of economic and social factors on the prevalence of hepatitis B in Turkey. *BMC Public Health*. 2018;18(1):649.
30. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6.
31. Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, Nishikawa H, Hige S, Takikawa Y, et al. Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):353-62.
32. Giannitrapani L, Zerbo M, Amodeo S, Pipitone E, Galia M, Li Cavoli TV, et al. The Changing Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma : Experience of a Single Center. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5309307.
33. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver*. 2020;14(4):430-8.
34. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12956-80.
35. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):686-90.
36. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol*. 2015;7(7):926-41.

37. Seo N, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim JH, Kim HJ, et al. Sclerosing Cholangitis: Clinicopathologic Features, Imaging Spectrum, and Systemic Approach to Differential Diagnosis. *Korean J Radiol.* 2016;17(1):25-38.
38. Sclair SN, Little E, Levy C. Current Concepts in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e109.
39. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(25):7683-708.
40. Hilscher M, Sanchez W. Congestive hepatopathy. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2016;8(3):68-71.
41. Fujimoto Y, Urashima T, Shimura D, Ito R, Kawachi S, Kajimura I, et al. Low Cardiac Output Leads Hepatic Fibrosis in Right Heart Failure Model Rats. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148666.
42. Zarrilli F, Elce A, Scorza M, Giordano S, Amato F, Castaldo G. An update on laboratory diagnosis of liver inherited diseases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:697940.
43. Mavis AM, Alonso EM. Liver disease in the adolescent. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1):171-85.
44. Chang PE, Wong GW, Li JW, Lui HF, Chow WC, Tan CK. Epidemiology and Clinical Evolution of Liver Cirrhosis in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2015;44(6):218-25.
45. Çelik F, Tekin F, Ünal N, Özütemiz Ö. Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2017:1-7.
46. Mercado-Irizarry A, Torres EA. Cryptogenic cirrhosis: Current knowledge and future directions. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2016;7(4):69-72.
47. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
48. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
49. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.
50. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-26.
51. Freeman RB, Jr., Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl.* 2006;12(12 Suppl 3):S128-36.
52. Klein KB, Stafinski TD, Menon D. Predicting survival after liver transplantation based on pre-transplant MELD score: a systematic review of the literature. *PLoS One.* 2013;8(12):e80661.
53. Marusic M, Klemencic A, Troskot Peric R, Hauser G. Gastroesophageal variceal bleeding - An overview of current treatment options. *Acta Gastroenterol Belg.* 2018;81(2):305-17.
54. Hirooka M, Ishida K, Kisaka Y, Uehara T, Watanabe Y, Hiasa Y, et al. Efficacy of splenectomy for hypersplenic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2008;38(12):1172-7.
55. Zhan XL, Ji Y, Wang YD. Laparoscopic splenectomy for hypersplenism secondary to liver cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2014;20(19):5794-800.
56. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(5):774-81.
57. Liere V, Sandhu G, DeMorrow S. Recent advances in hepatic encephalopathy. *F1000Res.* 2017;6:1637.

58. Routhu M, Safka V, Routhu SK, Fejfar T, Jirkovsky V, Krajina A, et al. Observational cohort study of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Ann Hepatol*. 2017;16(1):140-8.
59. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8072-81.
60. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:243-9.
61. Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, Dulmanis A, Hudson B, O'Connor S, et al. A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. *Q J Med*. 1976;45(177):145-78.
62. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):553-63.
63. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
64. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2581-6.
65. van Driel M, van Leeuwen JP. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *Bonekey Rep*. 2014;3:493.
66. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:41-50.
67. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*. 2005;146(11):4577-83.
68. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(11):576-81.
69. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000014.
70. Ohlsson C, Nigro G, Boneca IG, Bäckhed F, Sansonetti P, Sjögren K. Regulation of bone mass by the gut microbiota is dependent on NOD1 and NOD2 signaling. *Cell Immunol*. 2017;317:55-8.
71. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
72. Ott SM. Cortical or Trabecular Bone: What's the Difference? *Am J Nephrol*. 2018;47(6):373-5.
73. Park SM, Joung JY, Cho YY, Sohn SY, Hur KY, Kim JH, et al. Effect of high dietary sodium on bone turnover markers and urinary calcium excretion in Korean postmenopausal women with low bone mass. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(3):361-6.
74. Yang P, Zhang XZ, Zhang K, Tang Z. Associations between frequency of coffee consumption and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15958-66.
75. Choi EJ, Kim KH, Koh YJ, Lee JS, Lee DR, Park SM. Coffee consumption and bone mineral density in Korean premenopausal women. *Korean J Fam Med*. 2014;35(1):11-8.
76. Demirbag D, Ozdemir F, Ture M. Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):530-5.

77. Hallström H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A, Michaëlsson K. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *Am J Epidemiol*. 2013;178(6):898-909.
78. Kyriazopoulos P, Trovas G, Charopoulos J, Antonogiannakis E, Galanos A, Lyritis G. Lifestyle factors and forearm bone density in young Greek men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):234-8.
79. Adami S, Bertoldo F, Braga V, Fracassi E, Gatti D, Gandolini G, et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone*. 2009;45(3):423-6.
80. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. In: Grubu TEvMDOvDMKHÇ, editor. Ekim 2018 ed2019.
81. Warensjö E, Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1473.
82. Michaelsson K, Melhus H, Bellocco R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone*. 2003;32(6):694-703.
83. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46.
84. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis. Diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(2):325-48.
85. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*. 2001;94(6):569-73.
86. Kaymakoglu S, Okten A, Cakaloglu Y, Boztas G, Besisik F, Tascioglu C, et al. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 1995;30(6):745-50.
87. Rojdmarm S, Brismar K. Decreased IGF-I bioavailability after ethanol abuse in alcoholics: partial restitution after short-term abstinence. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(7):476-82.
88. Rosa ML, Beloti MM, Prando N, Queiroz RH, de Oliveira PT, Rosa AL. Chronic ethanol intake inhibits in vitro osteogenesis induced by osteoblasts differentiated from stem cells. *J Appl Toxicol*. 2008;28(2):205-11.
89. Kim MJ, Shim MS, Kim MK, Lee Y, Shin YG, Chung CH, et al. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*. 2003;18(3):174-80.
90. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: A Simple Nutrient with Complex Actions on Bone in the Adult Skeleton. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(4):657-71.
91. Olmos-Martinez JM, Hernandez JL, Fabrega E, Olmos JM, Crespo J, Gonzalez-Macias J. Bone mineral density and trabecular bone score in treatment-naïve patients with non-cirrhotic hepatitis C virus infection. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):72.
92. Liu R, Qiao CD, Zheng Y, Zhou YN. The risk association of hepatitis B virus infection and osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2020.
93. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association Between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2276.
94. Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and bone health. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(3):326-32.
95. Lee J, Kim JH, Kim K, Jin HM, Lee KB, Chung DJ, et al. Ribavirin enhances osteoclast formation through osteoblasts via up-regulation of TRANCE/RANKL. *Mol Cell Biochem*. 2007;296(1-2):17-24.

96. Chen YY, Fang WH, Wang CC, Kao TW, Chang YW, Yang HF, et al. Crosssectional Assessment of Bone Mass Density in Adults with Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Sci Rep*. 2019;9(1):5069.
97. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
98. Neuberger J, Hirschfield G. Autoimmune liver disease management and clinical practice. 2020:222-6.
99. Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, Gatti D, Adami G, Giollo A, et al. The obesity paradox and osteoporosis. *Eat Weight Disord*. 2018;23(3):293-302.
100. Purnak T, Beyazit Y, Ozaslan E, Efe C, Hayretci M. The evaluation of bone mineral density in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124(15-16):526-31.
101. Yang HJ, Shim SG, Ma BO, Kwak JY. Association of nonalcoholic fatty liver disease with bone mineral density and serum osteocalcin levels in Korean men. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(3):338-44.
102. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(3):128-35.
103. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2):82-7.
104. Xing W, Lv X, Gao W, Wang J, Yang Z, Wang S, et al. Bone mineral density in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:343-53.
105. Ionescu AA, Nixon LS, Evans WD, Stone MD, Lewis-Jenkins V, Chatham K, et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):789-94.
106. Chenbhanich J, Thongprayoon C, Atsawarungruangkit A, Phupitakphol T, Cheungpasitporn W. Osteoporosis and bone mineral density in patients with Wilson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2018;29(2):315-22.
107. Duckers JM, Shale DJ, Stockley RA, Gale NS, Evans BA, Cockcroft JR, et al. Cardiovascular and musculoskeletal co-morbidities in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2010;11(1):173.
108. Valenti L, Varena M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*. 2009;20(4):549-55.
109. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut*. 2002;50 Suppl 1:i1-9.
110. Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(6-7):438-45.
111. Guanabens N, Monegal A, Muxi A, Martinez-Ferrer A, Reyes R, Caballeria J, et al. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(4):1481-7.
112. Guanabens N, Cerda D, Monegal A, Pons F, Caballeria L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2348-56.
113. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2190-9.

114. Butin S, Griffoul I, Espitalier F, Salamé E, Mulleman D, Goupille P. High incidence of vertebral osteoporotic fracture within the first year after liver transplantation. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):913-8.
115. Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2268-74.
116. Guanabens N, Monegal A, Cerda D, Muxi A, Gifre L, Peris P, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2013;58(6):2070-8.
117. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2005;42(4):762-71.
118. Boone RH, Cheung AM, Girlan LM, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig Dis Sci*. 2006;51(6):1103-12.
119. Ormarsdottir S, Mallmin H, Naessen T, Petren-Mallmin M, Broome U, Hultcrantz R, et al. An open, randomized, controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Intern Med*. 2004;256(1):63-9.
120. McLean RM. Measuring population sodium intake: a review of methods. *Nutrients*. 2014;6(11):4651-62.
121. Erdem Y, Akpolat T, Derici Ü, Şengül Ş, Ertürk Ş, Ulusoy Ş, et al. Dietary Sources of High Sodium Intake in Turkey: SALTURK II. *Nutrients*. 2017;9(9).
122. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
123. George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(28):3516-22.
124. Gonzalez-Calvin JL, Mundi JL, Casado-Caballero FJ, Abadia AC, Martin-Ibanez JJ. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4844-50.
125. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol*. 2001;35(3):316-23.
126. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J*. 2015;45(12):1230-5.
127. Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, Liu WL, Chen CQ, Zhong HB, et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10645.
128. Carbone L, Johnson KC, Huang Y, Pettinger M, Thomas F, Cauley J, et al. Sodium Intake and Osteoporosis. Findings From the Women's Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1414-21.
129. Kopiczko A. Assessment of intake of calcium and vitamin D and sun exposure in the context of osteoporosis risk in a study conducted on perimenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(2):79-83.

130. Tamaki J, Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, et al. Impact of smoking on bone mineral density and bone metabolism in elderly men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):133-41.
131. Kim KH, Lee CM, Park SM, Cho B, Chang Y, Park SG, et al. Secondhand smoke exposure and osteoporosis in never-smoking postmenopausal women: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):523-32.
132. Lin JC, Hsieh TY, Wu CC, Chen PJ, Chueh TH, Chang WK, et al. Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(6):423-9.
133. Soroko SB, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Kritz-Silverstein D. Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 1994;9(6):761-9.
134. Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):161-6.
135. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology.* 1998;28(3):695-9.
136. Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11(5):417-21.
137. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997;60(2):148-54.
138. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Ambrosino P, Panico A, Tarantino L, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):30-8.
139. Jorge Hernandez JA, Gonzalez Reimers CE, Santolaria Fernandez FJ, Batista Lopez JN, Essardas Daryanani H, Pestana Pestana M, et al. [Evaluation of cortical bone atrophy: its usefulness in the diagnosis of osteoporosis associated with liver cirrhosis]. *Rev Clin Esp.* 1988;182(8):412-8.
140. Mitchell R, McDermid J, Ma MM, Chik CL. MELD score, insulin-like growth factor 1 and cytokines on bone density in end-stage liver disease. *World J Hepatol.* 2011;3(6):157-63.
141. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl.* 2003;9(11):1166-73.
142. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut.* 1990;31(1):82-7.
143. Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2001;12(9):749-54.
144. Chang J, Yu D, Ji J, Wang N, Yu S, Yu B. The Association Between the Concentration of Serum Magnesium and Postmenopausal Osteoporosis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:381.
145. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):926-33.

146. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JA. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013;5(8):3022-33.



VI. EKLER

Ek 1: Gönüllü onam formu-1



**İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**



Sayın Gönüllü,

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu sizi “**Sirotik Hastalarda Osteoporoz ve İlişkili Faktörler**” adlı araştırmamıza davet etmek için hazırlanmıştır. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Karaciğer sirozu sadece karaciğeri değil; böbrekler, beyin, mide, yemek borusu, kemikler, cinsel fonksiyonlar dahil vücudun birçok sistemini etkileyebilmektedir. Bu araştırmada bizim hedefimiz de mevcut siroz hastalığınızın kemik sağlığı üzerindeki etkisini ortaya koymaktır.

Araştırmamızda, polikliniğimizde hastalığınızın takibi için yapılmış olan tetkikler kullanılacak, sizlere cinsel işlevleriniz açısından bir form doldurulacaktır. Bahsedilen form; kadınlar ve erkekler için sırasıyla kadın cinsel işlev ölçeği (FSFI) ve uluslararası erektil işlev formu (IIEF); uluslararası standardize edilmiş ve hastalığınızın cinsel hayatınız üzerindeki olası negatif etkisini değerlendirmeye yardımcı olacak testlerdir. Araştırma kapsamında ek olarak, kemik sağlığı üzerine etkisini bildiğimiz tuz ve kahve tüketiminiz, günlük diyetle kalsiyum alımınız, güneş maruziyetiniz, sigara-alkol tüketiminiz, ailede osteoporoz ve kalça kırığı hikayeniz, eşlik eden diğer hastalıklarınız, kullanmakta olduğunuz veya daha önce kullandığınız ilaçlar tarafınıza sorulacaktır.

Araştırma kapsamında herhangi bir maddi yükümlülüğünüz olmayacaktır. Araştırma ile bağlantılı olarak hastalığınızın tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da sonradan vazgeçmeniz halinde tedavinizde

Ek 1: Gönüllü onam formu-1 (devamı)

herhangi bir değişiklik ya da aksaklık olmayacaktır. Kişisel bilgileriniz (ad-soyad, kimlik bilgileri vs) tamamen gizli kalacak ve hiçbir yerde yayınlanmayacaktır.

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doktor Berkay DERTSİZ ile 05366095122 numaralı telefondan 24 saat bağlantı kurabilirsiniz.

Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu bilgiler ışığında **“Sirotik Hastalarda Osteoporoz ve İlişkili Faktörler”** adlı araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı

İmza

Tarih

Araştırmacının Adı Soyadı

İmza

Tarih

Ek 2: Gönüllü onam formu-2



**İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**



Sayın Gönüllü,

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu sizi “**Sirotik Hastalarda Osteoporoz ve İlişkili Faktörler**” adlı araştırmamıza davet etmek için hazırlanmıştır. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Karaciğer sirozu sadece karaciğeri değil; böbrekler, beyin, mide, yemek borusu, kemikler, cinsel fonksiyonlar dahil vücudun birçok sistemini etkileyebilmektedir. Bu araştırmada bizim hedefimiz de mevcut siroz hastalığınızın kemik sağlığı üzerindeki etkisini ortaya koymaktır.

Araştırmamızda, sizlerden serum örnekleri alınacak ve biyobanka oluşturulacaktır. Bu oluşturulan biyobanka ise, gelecekte hastalığınız veya kemik sağlığınız ile ilgili bir ek test yapma imkânı geliştirildiği takdirde bu yeni testlerin çalışılması için saklanacaktır. Oluşturulan biyobanka kapsamında herhangi maddi bir yükümlülüğünüz olmayacak, biyobanka bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır. Ayrıca istediğiniz takdirde herhangi bir şart veya neden olmaksızın biyobankadan çıkabilirsiniz.

Araştırma kapsamında herhangi bir maddi yükümlülüğünüz olmayacaktır. Araştırma ile bağlantılı olarak hastalığınızın tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da sonradan vazgeçmeniz halinde tedavinizde herhangi bir değişiklik ya da aksaklık olmayacaktır. Kişisel bilgileriniz (ad-soyad, kimlik bilgileri vs) tamamen gizli kalacak ve hiçbir yerde yayınlanmayacaktır.

Ek 2: Gönüllü onam formu-2 (devamı)

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doktor Berkay DERTSİZ ile 05366095122 numaralı telefonda 24 saat bağlantı kurabilirsiniz.

Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu bilgiler ışığında **“Sirotik Hastalarda Osteoporoz ve İlişkili Faktörler”** adlı araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı

İmza

Tarih

Araştırmacının Adı Soyadı

İmza

Tarih

Ek 3: IIEF Formu

ULUSLAR ARASI EREKTİL İŞLEV FORMU

(International Index of Erectile Function -IIEF)

Cinsel ilişki:** Eşin haznesine giriş (duhul). *Cinsel faaliyet:** Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dâhil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler. *****Boşalma:** Meninin boşalması ya da boşalma hissi. ******Cinsel uyarılma:** Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar.

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz ** sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu?

- 0 Cinsel faaliyet olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla ** oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?**

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler* sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?

- 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)

Ek 3: IIEF formu (devamı)

- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri* tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?**
- 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
5 Hiç zorlanmadım
4 Biraz zorlandım
3 Zorlandım
2 Çok zorlandım
1 Aşırı zorlandım
- 6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki* girişiminde bulundunuz?**
- 0 Hiç girişimde bulunmadım
1 1-2
2 3-4
3 5-6
4 7-10
5 10'dan fazla
- 7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?**
- 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
3 Bazen (yaklaşık yarısında)
2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden* ne kadar zevk aldınız**
- 0 Cinsel ilişki olmadı
5 Son derece zevk aldım
4 Çok zevk aldım
3 Az derecede zevk aldım
2 Pek zevk almadım
1 Hiç zevk almadım
- 9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma**** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla boşaldınız****?**
- 0 Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı
5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

Ek 3: IIEF formu (devamı)

- 4 Çok sıklıkla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma**** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız?**
- 0 Cinsel uyarılma veya cinsel girişim olmadı
 - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
 - 4 Çok sıklıkla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?**
- 5 Her zaman
 - 4 Çok sıklıkla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?**
- 5 Çok fazla
 - 4 Fazla
 - 3 Orta
 - 2 Az
 - 1 Çok az ya da hiç yok
- 13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?**
- 5 Çok tatminkârdı
 - 4 Orta derecede tatminkârdı
 - 3 Ne tatminkârdı, ne değildi
 - 2 Pek tatminkâr değildi
 - 1 Hiç tatminkâr değildi
- 14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz* ne kadar tatminkardı?**
- 5 Çok tatminkârdı
 - 4 Orta derecede tatminkârdı
 - 3 Ne tatminkârdı, ne değildi
 - 2 Pek tatminkâr değildi
 - 1 Hiç tatminkâr değildi

Ek 3: IIEF formu (devamı)

15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

- 5 Tam
- 4 Tama yakın
- 3 Orta derecede
- 2 Az
- 1 Çok az



Ek 4: FSFI formu

KADIN CİNSEL İŞLEV ÖLÇEĞİ-(FSFI)

Sayın katılımcı; son dört haftada süregelen cinsel işlevlerinizi belirlemeye yönelik olarak hazırlanan bu ölçekte 19 madde bulunmaktadır. Sizden istenen her bir maddede size uyan tek bir seçeneği işaretlemenizdir. Lütfen tüm sorulara cevap veriniz.
Teşekkür ederiz.

* **Cinsel aktivite** : Cinsel birleşme, sevişme ve kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler.
** **Cinsel ilişki** : Kadın ile erkeğin cinsel birleşmesi (sertleşmiş kamışın/erkeklik organının kadının haznesine girmesi)
*** **Cinsel uyarılma**: Sevişme, şehvet duygu ve düşüncelerin belirlenmesi ile vajinanın ıslanması ve benzeri durumlar
**** **Orgazm** : Bızır,hazne, rahim, makat ve alt karın ve tüm vücudu saran kuvvetli ritmik kasılmalar olması.

Tüm sorularda yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

1. Son 4 hafta içinde, ne sıklıkta cinsel istek duydunuz?

- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

2. Son 4 hafta içinde, cinsel istek veya ilgi düzeyinizi (derecenizi) nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

3. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında ne sıklıkta uyarıldığınızı hissettiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

4. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasındaki uyarılma düzeyinizi nasıl derecelendirirsiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

5. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında cinsel bakımdan uyarılacağınızdan ne derecede emindiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok emindim
- ☐ Emindim
- ☐ Oldukça emindim
- ☐ Az emindim
- ☐ Çok az / hiç emin değildim

6. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında uyarılma durumunuz sizin için ne sıklıkta tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

7. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında hazneniz ne sıklıkla ıslandı / kayganlaştı ?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

8. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki** sırasında haznenizin ıslanması / kayganlaşmasındaki zorluk derecesi nasıldı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok çok zor veya imkansızdı
- ☐ Çok zordu
- ☐ Zordu
- ☐ Biraz zordu
- ☐ Hiç zorluk çekmedim

9. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişkiniz** bitene kadar cinsel organınızın ıslaklığını / kayganlığını ne sıklıkta koruyabildiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

Ek 4: FSFI formu (devamı)

10. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişkiniz bitene kadar haznenizin ıslaklığını / kayganlığını koruyabilme zorluğunuzun sıklığı neydi?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

11. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma* veya cinsel ilişkide** ne sıklıkta orgazm**** oldunuz?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

12. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma* veya cinsel ilişki** sırasında orgazma**** ulaşmak sizin için ne kadar zordu?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok çok zordu / imkansızdı
- ☐ Çok zordu
- ☐ Zordu
- ☐ Biraz zordu
- ☐ Hiç zorluk çekmedim

13. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma* veya cinsel ilişki** sırasında orgazma**** ulaşmanız ne kadar tatminkardı?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında tatminkar değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

14. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişkiniz sırasında siz ve eşiniz arasındaki duygusal yakınlık ne kadar tatminkardı?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında tatminkar değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

15. Son 4 hafta içinde, eşinizle cinsel ilişkiniz sizin için ne kadar tatminkardı?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında tatminkar değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

16. Son 4 hafta içinde, genel olarak cinsel hayatınız sizin için ne kadar tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında tatminkar değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

17. Son 4 hafta içindeki, cinsel ilişkinizde haznenize giriş sırasında ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık duydunuz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

18. Son 4 hafta içindeki, cinsel ilişkinizde haznenize girişten sonra ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık duydunuz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

19. Son 4 hafta içindeki, hazneye giriş sırasında veya sonrasında duyduğunuz ağrı / rahatsızlığın derecesini nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

VII. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Berkay Dertsiz

Doğum Tarihi/Yeri: 07.05.1990/Şişli

E-posta: dertsizb@gmail.com

Tel: +90 5366095122

Bölümü: İç Hastalıkları

Eğitim:

- İstanbul Lütfi Banat İlköğretim Okulu, 1996-1998
- Özel Acarlar İlköğretim Okulu, 1998-2004
- Özel Amerikan Robert Lisesi, 2004-2009
- İstanbul Tıp Fakültesi, 2009-2015

Çalıştığı Kurumlar:

- Taşova Devlet Hastanesi, 2015-2016
- İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2016-

Tez Başlığı: Sirotik Hastalarda Osteoporoz ve İlişkili Faktörler

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Akyüz