

# Viral etkenlere bağlı gelişen kronik karaciğer hastalıklarında hepatik osteodistrofi

Hepatic osteodystrophy in chronic liver disease of viral origin

Bülent KARASU, Bülent ÖDEMiŞ, Dilek OĞUZ, Levent FİLiK, Tülin ŞAHİN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**Giriş ve amaç:** Karaciğer hastalığı nedeniyle kemik yapıda oluşan patolojik değişikliklerin tümüne hepatik osteodistrofi denir. Bu çalışmada, viral nedenli kronik karaciğer hastalarındaki hepatik osteodistrofi sürecinin varlığı ve altta yatan hastalık ile ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır. **Gereç ve yöntem:** Bu amaçla, serum ALP, PTH, 25(OH)VitD, Kalsitonin ve kemik döngüsünün biyokimyasal ölçütü olan idrar Deoksipridinolin düzeyleri ile kemik mineral dansitesi düzeyleri incelenmiştir. Çalışmaya viral kronik karaciğer hastalığı tanısı olan 38 erkek, 9 premenopozal kadın olmak üzere toplam 47 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 14 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. **Bulgular:** Serum ALP seviyelerinde, idrar deoksipridinolin düzeylerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edildi (P=0.001). Ancak, L2-4 Vertebra ve Femur Boynu kemik mineral dansitesi ölçümlerinde ve serum osteokalsin seviyelerinde hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmadı (P=0.355, P=0.337, P=0.154). Serum 25(OH)Vit D seviyeleri ise kronik hepatit grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olsa da elde edilen ortalama değerler normal sınırlar içinde idi (P=0.001). **Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler ışığında, viral nedenli kronik aktif hepatitte, biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri değişken olarak artmış bulunmasına rağmen, kemik mineral dansitesi değerleri karşılaştırıldığında belirgin bir osteoporoz görülmediği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Osteoporoz, osteomalazi, kronik karaciğer hastalığı.

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

**Background and aim:** Hepatic osteodystrophy covers all the pathologic changes of bones in chronic liver disease. The aim of this study was to evaluate the hepatic osteodystrophy process and its relationship with underlying liver disease. **Material and methods:** The study group comprised 47 (38 male, nine premenopausal female) patients with chronic liver disease and 14 healthy controls. Assessment of bone mineral density, serum levels of ALP, PTH, 25 (OH)VitD, calcitonin and urine deoxypridinolin as a biochemical parameter of bone turnover was made. **Results:** Serum ALP and urine deoxypridinoline levels were found to be significantly increased in chronic liver disease when compared with controls (P=0.001). However, L2-4 vertebra and femur neck bone mineral density measurements and serum osteocalcin levels were not different between patients and control subjects (P=0.355, P=0.337, P=0.154). Additionally, although the serum 25(OH) vitamin D level was found to be increased in patients with chronic hepatitis, they were nevertheless within normal ranges (P=0.001). **Conclusions:** Even though the biochemical parameters of bone turnover may be variably increased in patients with chronic viral hepatitis, osteoporosis does not appear to markedly increase according to bone mineral density levels.

**Key words:** Osteoporosis, osteomalacia, chronic liver disease.

yapısındaki değişikliklere ve hastalıklara genel olarak Hepatik Osteodistrofi (HOD) denir. HOD'ye bağlı gelişen metabolik kemik hastalıkları; osteoporoz (OP) yani mineralize olmuş kemik dokusu kitlesinin kaybı, osteomalazi (OM) yani yeni oluşan kemik matriksinin defektif mineralizasyonu veya her ikisinin değişik oranlarda bulunabildiği form şeklinde karşımıza çıkmaktadır. HOD'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında malabsorbsiyon, diyet faktörleri, ilaçlar ve vita-

	Osteomalazi	Osteoporoz
<b>Biyokimya</b>		
-Serum Ca	Normal/Düşük	Normal
-Serum P	Normal/Düşük	Normal
-Serum ALP	Yüksek	Normal/Yüksek
-25(OH) Vit D	Düşük	Normal
-İdrarda DPD	Yüksek	Normal/Yüksek
<b>Radyoloji</b>		
-Psödofraktür	muhtemel	yok
-Vertebral kollaps	yok	mevcut
-Azalmış KMD	muhtemel	mevcut
<b>Histoloji</b>		
-Osteoid volüm	Yüksek	Normal
-Trabeküler kemik volümü	Normal	Düşük
-Mineralize yüzey	Düşük	Normal
-Mineralizasyon zamanı	Yüksek	Normal

min D metabolizmasındaki anormallikler sayılabilir.

Gerek OP gerekse OM, tanısı ve şiddeti biyokimyasal ve hormonal parameterlerle desteklenen ve takip edilebilen patolojik süreçlerdir. Metabolik kemik hastalıklarındaki biyokimyasal, radyolojik ve histolojik bulgular aracılığıyla tanı ve takip yapılmaktadır.

Bu çalışmada viral etkenlere bağılı kronik karaciğer hastalığındaki kemik mineral bozukluklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak planlanmış ve Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniklerine başvuran, viral etken-

lere bağılı Kronik Karaciğer Hastalığı (KKH) olan bireyler dahil edilmiştir. KKH klinik, laboratuvar ve ultrasonografik bulgularla saptanmıştır. Herhangi bir malignitesi olan veya endokrinolojik, kalp ve akciğer hastalığı olan, yine renal osteodistrofiyi ekarte etmek amacıyla serum kreatinin seviyesi 1.5 mg/dl'den yüksek olan hastalar, ayrıca Ca, Vit D, kortikosteroid veya kemik mineral metabolizmasını etkileyebilecek başka bir ilaç kullanan hastalar, OP hikayesi olan ve alkol alışkanlığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu özelliklere uyan 38 erkek, 9 premenapozal kadın olmak üzere toplam 47 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 14 sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır.

Serolojik olarak viral göstergeleri (-) olan ve kontrol grubunu oluşturan 14 kişi ile serolojik olarak viral göstergeleri (+) olan 47 hasta 5 gruba ayrılmıştır;

Grup I: Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 14 kişi,

Grup II: Karaciğer biyopsisi ile Kronik Karaciğer Hastalığı olduğu kanıtlanmış ve Kronik Aktif Hepatit Grubunu oluşturan 14 hasta,

Kronik Karaciğer Hastalıklarına ait periferik bulgular, düşük PTZ aktivitesi, hipotalbüminemi, endoskopik olarak özofagus varisi bulunan ve ultrasonografik olarak karaciğer sirozu ile uyumlu bulguları olan hastalar Child-Pugh sınıflandırmasına göre ayrılarak;

Grup III: Child-A grubunu oluşturan 12 hasta,

Grup IV: Child-B grubunu oluşturan 10 hasta

Grup V: Child-C grubunu oluşturan 11 hasta şeklinde incelenmiştir.

Tüm bireylerin bir gecelik açlık sonrası

**Tablo 1.** Hastaların genel özellikleri

Özellik	Kontrol	KAH	Child-A	Child-B	Child-C
Yaş (yıl)	40.7	37.9	50.2	43.2	53.1
Cins (K/E)	13/1	7/7	1/11	1/9	0/11
Hasta sayısı	14	14	12	10	11
Viral Hepatit süresi (ay)	0	59.6	110.0	63.6	65.4
Alkol alışkanlığı	0	0	0	0	0
HBV(+)	0	7	8	9	10
HCV(+)	0	7	3	1	1
HBV ve HCV(+)	0	0	1	0	0

**Tablo 2.** Hastaların ve kontrol grubunun genel biyokimyasal ve hematolojik özellikleri

Parametre	Kontrol	KAH	Child-A	Child-B	Child-C
PTZ (saniye)	11.2*	11.6	13.0	17.9	17.4
AST (IU/dL)	19.7	27.5	41.8	116.1	74.6
ALT (IU/dL)	21.0	36.8	43.5	97.4	44.9
ALP (IU/dL)	85.4	95.3	128.0	165.8	191.3
GGT (IU/dL)	21.0	20.8	48.2	105.4	72.0
T.Bil (mg/dL)	0.46	0.67	1.05	3.05	2.68
D.Bil (mg/dL)	0.06	0.10	0.12	0.75	0.78
Albümin (g/dL)	4.82	4.80	4.52	3.68	3.06
Ca (mg/dL)	2.29	2.31	2.31	2.24	2.07
P (mg/dL)	3.27	3.20	3.29	3.19	2.92

biyokimyasal incelemeleri yanında PTH, Osteokalsin (OK), 25(OH) Vit D serum seviyeleri ile 24 saatlik idrarda Deoksipridinolin (DPD) düzeyleri ve HOD varlığını göstermek amacıyla Kemik Mineral Dansitesi (KMD) ölçümleri yapılmıştır. Serum PTH seviyeleri için Gamma-BCT intact PTH IRMA kiti (Normal değerler:9-55 pg/mL), 24 saatlik idrarda serbest DPD düzeyleri için Gamma-BCT DPD kiti (Normal değerler: 2.5-5.5 nMDPD/mMCR), 25(OH) Vit D seviyeleri için BİOSOURCE 25(OH) Vit D RİA-CT kiti (Normal değerler: 6-98 ng/mL) ve serum Osteokalsin seviyeleri için Osteocalcina RİA kiti (Normal değerler: 2-12 ng/mL) kullanılmıştır. KMD ölçümleri de Lunar DPX-L cihazı ile Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) yöntemi ile yapılmıştır. Tüm gruplarda L2-4 Vertebra ve Femur Boynu ölçümleri yapılarak z skorları belirlenmiştir.

Elde edilen veriler SPSS for Windows 10.0 ortamında bilgisayara aktarılmıştır. Grupların incelenen parametre ortalamaları açısından arada fark olup olmadığı parametrik verilerde varyans analizi (ANOVA), nonparametrik verilerde ise Kruskal-Wallis Varyans analizi testleriyle karşılaştırıldı. Varyans Analizi testleri sonrası hangi ikili gruplar arasında fark olduğu Posthoc çoklu karşılaştırma testlerinden SNK (Student-Newman-Keuls) ve Dunn testleriyle araştırılmıştır. Gruplara göre cinsiyet ve viral Hepatit etyolojisi açısından anlamlı fark olup olmadığı Chi-Square testiyle karşılaştırılmıştır. Bütün testlerde  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

47 hastanın yaş ortalaması; 44.6 yıl (20-70)'dı. Viral göstergelere göre hastaların 12'i HCV (+), 34'ü HBV(+) ve 1'nde hem HBV hem de HCV (+) idi. Serolojik olarak viral göstergeleri (-) olan ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 14 kişinin ise yaş ortalaması; 40.7 yıl (37-50) idi. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Sunulan bu çalışma, değişik evrelerde olan 47 KKH hastası ile 14 sağlıklı kontrol vakası arasında gerçekleştirildi. Karaciğer sirozu etyolojisinde 12 hastada HCV(+) ve 34 hastada HBV(+), 1 hastada da HBV ve HCV(+) bulundu. KAH'li hastaların hepsine karaciğer biyopsisi ile tanı konulurken karaciğer sirozu tanısı ise klinik ve laboratuvar bulgularına göre konuldu. Bunlar arasında; kronik karaciğer hastalıklarına ait periferik bulgular, düşük PTZ aktivitesi, hipoalbuminemi, endoskopik olarak özofagus varisi varlığı ve ultrasonografik olarak karaciğer sirozuna ait bulguların varlığı şeklinde değerlendirildi. İlk tanı konması ile çalışmaya alınması arasında geçen süre ortalama  $74.70 \pm 57.66$  ay olup 3-240 ay arasında idi. Child-Pugh evrelendirme sistemine göre 12 hasta Child-A, 10 hasta Child-B ve 11 hasta da Child-C evresinde idi.

Hastalar ve kontrol grubu genel biyokimyasal ve hematolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında KKH'a ait beklenen değişiklikler elde edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastaların PTZ'lerinde uzama, serum albümin seviyelerinde düşme, serum total ve direkt bilirübin seviyelerinde yükselme, serum ALP seviyelerinde yükselme ve serum Ca seviyelerinde

**Tablo 3.** Kontrol ve hasta gruplarının kemik mineral dansiteleri

	<i>Kontrol</i>	<i>KAH</i>	<i>Child-A</i>	<i>Child-B</i>	<i>Child-C</i>
L2-4 Vertebra (z)	-0.41±0.76	-0.65±0.80	-0.82±1.36	-1.28±0.59	-0.67±1.35
Femur Boynunu (z)	-0.18±0.95	-0.82±1.07	-0.88±1.04	-0.47±0.87	-0.52±0.72

düşme gözlemlendi ve bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalar ve kontrol grubunun genel biyokimyasal ve hematolojik özellikleri Tablo 2’de görülmektedir.

Hasta ve kontrol gruplarının KMD ölçümleri, Dual x-ray absorptiometry (DEXA) yöntemi ile L2-4 Vertebra ve Femur Boynunda ayrı ayrı ölçüldü ve elde edilen ölçümler z skoruna göre değerlendirildi. Ayrıca kemik metabolizmasını yansıtabilen markerlar ve hormon profili incelendi. Sonuçta, L2-4 Vertebra ve Femur Boynu KMD ölçümlerinde hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmadı (P=0.355 ve P=0.337). Kemik yapımının göstergeleri olan serum OK seviyelerinde hasta gruplarında kontrol grubuna göre yükseklik tespit edilmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.154), diğer bir kemik yapım markeri olan serum ALP seviyelerinde ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edildi (P=0.001). Bir kemik yıkım markeri olan idrar DPD düzeyleri de özellikle ilerlemiş Karaciğer hastalığı bulunan Child-B ve C Sirozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (P=0.001). Kemik Metabolizmasında etkili hormonlardan serum PTH seviyeleri de kontrol grubu ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (P=0.034). Diğer önemli bir hormon olan serum 25(OH)Vit D seviyeleri ise KAH grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksel olsa da elde edilen ortalama değerler normal sınırlar içinde idi (P=0.001).

DEXA yöntemi ile ölçülen L2-4 Vertebra ve Femur

Boynunu KMD değerlendirildiğinde hasta grupları ile kontrol grubu arasında z skorları açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmadı. L2-4 Vertebraların KMD’inde z skorları ortalamaları sırasıyla; kontrol grubunda: -0.41±0.76, KAH grubunda: -0.65±0.80, Child-A grubunda: -0.82±1.36, Child-B grubunda: -1.28±0.59 ve Child-C grubunda: -0.67±1.35 olarak; femur boynunda ise KMD’nde z skorları ortalamaları da sırasıyla; kontrol grubunda: -0.18±0.95, KAH grubunda: -0.82±1.07, Child-A grubunda: -0.88±1.04, Child-B grubunda: -0.47±0.87 ve Child-C grubunda: -0.52±0.72 olarak tespit edildi. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (L2-4 Vertebra için P=0.315 ve Femur boynunu için P=0.317) (Tablo 3).

Kemik metabolizmasına ait hormon düzeyleri karşılaştırıldığında da; serum PTH seviyeleri ile serum OK seviyeleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmadı. Serum PTH seviyeleri sırasıyla; kontrol grubunda: 28.05±11.01, KAH grubunda: 17.23±7.48, Child-A grubunda: 43.87±67.71, Child-B grubunda: 34.28±27.84 ve Child-C grubunda: 19.17±14.21 olarak bulundu (P=0.034) (Tablo 2), Serum OK seviyeleri de sırasıyla; kontrol grubunda 3.82±2.03, KAH grubunda: 6.85±3.36, Child-A grubunda: 5.65±5.09, Child-B grubunda: 6.81±3.15 ve Child-C grubunda: 6.55±3.52 olarak bulundu (P=0.154), (Tablo 2). Serum 25(OH) Vit D seviyeleri ise KAH grubunda diğer tüm gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen elde edilen ortalama değerler normal sınırlar içerisindeydi. Ayrıca, kontrol grubu ile ilerlemiş karaciğer

**Tablo 4.** Kemik metabolizmasına ait hormonlar ve gruplara göre ortalama değerleri

<i>Hormon adı</i>	<i>Kontrol</i>	<i>KAH</i>	<i>Child-A</i>	<i>Child-B</i>	<i>Child-C</i>
Serum PTH	28.05±11.01	17.23±7.48	43.87±67.71	34.28±27.84	19.17±14.21
Serum OK	3.82±2.03	6.85±3.36	5.65±5.09	6.81±3.15	6.55±3.52
Serum 25OHD	20.66±15.28	81.83±43.78	38.20±21.56	40.72±44.81	22.62±14.25
İdrar DPD	2.88±2.20	2.32±0.75	2.51±1.79	3.66±2.93	5.56±2.29

hastalıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında da anlamlı fark bulunmadı. Serum 25(OH) Vit D seviyeleri sırasıyla, kontrol grubunda:  $20.66 \pm 15.28$ , KAH grubunda:  $81.83 \pm 43.28$ , Child-A grubunda:  $38.20 \pm 21.56$ , Child-B grubunda:  $40.72 \pm 44.81$  ve Child-C grubunda:  $22.62 \pm 14.25$  olarak tespit edildi (Tablo 2). Son olarak, 24 saatlik idrarda DPD düzeyleri ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunan Child-B ve C Sirozlu hastalarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. 24 saatlik idrarda DPD atılımı sırasıyla; kontrol grubunda:  $2.88 \pm 2.20$ , KAH grubunda:  $2.32 \pm 0.75$ , Child-A grubunda:  $2.51 \pm 1.79$ , Child-B grubunda:  $3.66 \pm 2.93$  ve Child-C grubunda da  $5.56 \pm 4.29$  olarak bulundu (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Metabolik kemik hastalığı özellikle Primer Biliyer Siroz (PBS) ve alkole bağlı gelişen siroz olgularında bildirilse de, viral nedenli karaciğer sirozu esnasında da görüldüğü bilinmektedir. HOD gelişimi ile ilgili ilk çalışmalarda, temel fizyopatolojik mekanizmanın, Ca ve Vit D absorpsiyon ve metabolizma bozukluklarına bağlı olarak gelişen OM olduğu sanılmıştır. Ancak 1982 yılında, Dipple ve arkadaşlarının çalışması ile HOD etyopatogenezinde, OP'un esas patolojik mekanizma olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda esas olarak trabeküler kemik kaybı ile seyreden ve vücudun ağırlığını taşıyan aksiyel iskeleti tutan bir OP gelişmektedir.

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

Sirotik hastalarda osteoblastik aktivite inhibisyonunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır. PBS hastalarında safra tuzları ve bakır birikimi, alkolik hastalarda ise alkolün kemik üzerinde olabilecek direkt olumsuz etkileri, böbreklere

olan etki ile idrarda kalsiyum, magnezyum ve çinko kaybı, ayrıca hipogonadizm sorumlu tutulmuştur.

Diamond ve arkadaşlarının geniş hasta ve kontrol grubunda yaptığı, iki ayrı çalışmada, KKH süreci içinde, siroz gelişiminin HOD açısından en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Siroza yol açabilen değişik hastalıklarda kemik metabolizmasını etkileyebilecek çeşitli yardımcı faktörler vardır, ancak karaciğer sirozunda doğrudan doğruya hepatosellüler hasarın primer risk faktörü olması, bu konuda henüz açıklanamamış faktörlerin devrede olduğunu ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalarda, karaciğer sirozu hastalarında PTH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hem karaciğer sirozu hem de hepatosellüler karsinomlu hastalarda serum kalsitonin yüksekliği de bildirilmiştir. Kemik kitlesinin korunmasında etkili olduğu gösterilen ve karaciğerde sentezlenen IGF-I'in sentezinde de belirgin bir bozulma olduğu gösterilmiştir. Bunlara karşılık, bu hastalarda beklenenin aksine Vit D metabolizması ve 25-Hidroksilasyonunda belirgin bir bozulma olmadığı ortaya konmuştur.

Sunulan bu çalışmada, viral etkenlere bağlı KKH'da KMD ve kemik metabolizması göstergelerinin ölçümü ile OP insidansı ve mekanizması gösterilmeye çalışılmıştır. Alkolik karaciğer hastalığı ve kolestaz gibi kemik metabolizmasını direkt etkileyen hastalıkların çalışmaya alınmadığı bu grup hastalarla yapılacak bir çalışmanın HOD etyopatogenezinde hepatosellüler hasarın rolü hakkında bilgiler vereceği düşünülmüştür.

KMD ölçümleri, diğer tekniklere oranla daha kesin ve tekrar edilebilir olduğu gösterilen DEXA yöntemi ile yapılmıştır. Trabeküler Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi için L2-4 Vertebra KMD'i ve kortikal Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi için de Femur boynu KMD'i ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, hastalardaki hem L2-4 Vertebra hem de Femur boynu KMD'de kontrol grubuna göre belirgin bir farklılık gözlenmedi. Bu sonuçlara dayanarak, viral etkenlere bağlı gelişen, ne kronik aktif hepatitte ne de sirozda belirgin bir OP görülmediği söylenebilir.

Bir kemik yıkım göstergesi olan 24 saatlik idrar-

da DPD seviyeleri ise özellikle Child B ve C'li sirozlu hastalarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, seçilen hasta gruplarında KMD'ne yansımamakla beraber kemik dönüşümünde bir artış olduğu söylenebilir. Kemik metabolizmasında önemli iki hormon olan 25(OH) Vit D ve PTH düzeylerinde de hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu hormon düzeyleri ile KMD ölçümleri paralellik göstermesine karşılık, kemik döngüsündeki artışla paralellik göstermemektedir.

Literatürde karaciğer sirozlu hastalarda artmış kemik dönüşümünü destekleyen yayınlar vardır. İlk kez Dipple ve arkadaşlarının yaptıkları ve HOD gelişiminde OP'un esas etken olduğunu

gösteren çalışmada hastalarda OM olmadan idrarda hidrokisprolin atılımının arttığını dolayısıyla artmış kemik rezorpsiyonu olduğunu göstermişlerdir. Cuthbert ve arkadaşlarının PBS hastalarında yatıkları çalışmada ise OP ve OM gelişmemiş hastalarda KMD ölçümlerinde kemik rezorpsiyonunun ve biyokimyasal ölçümlerde Hidrokisprolin atılımının arttığı, bu değişikliklerin Vit D destek tedavisi ile düzeldiğini bildirmişlerdir. Bugünkü bilgilere göre, HOD gelişiminde iki ayrı fizyopatolojik mekanizma olabileceği biliniyorsa da esas mekanizma olarak osteoblastik aktivitenin azalması kabul edilmektedir. Nitekim, sunulan bu çalışmanın sonuçlarına göre, viral etkenlere bağlı gelişen KKH'da belirgin OP gelişmeden kemik dönüşümünde artış olduğu gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Rouillard N, Lane E. Hepatic Osteodystrophy. *Hepatology* 2001; 33: 301-7.
2. Ersöz HÖ, Sungur M, Tözün AN, et al. Postnekrotik Karaciğer Sirozu Hastalarında Hepatik Osteodistrofi. *Turk J Gastroenterohepatol* 1994; 1: 51-7.
3. Gallego-Rojo FG, Gonzalez JL, Torres MM, et al. Bone Mineral Density, Serum Insulin-Like Growth Factor-I and Bone Turnover Markers in Viral Cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-9.
4. Long, Meinhard E, Skinner RK, Varghese Z, et al. Clinical, biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis, and parathyroid function in chronic liver disease. *Gut* 1978;19: 85-90.
5. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-7.
6. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Hepatic Osteodystrophy: *Gastroenterology* 1989; 96: 213-21.
7. Idilman R, Maria ND, Uzunalimoğlu Ö, et al. Hepatic Osteodystrophy: A Review: *Hepato-Gastroenterol* 1997; 44: 574-81.
8. Hay JE. Bone Disease in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterol Clin of North Am* 1993; 22: 337-9.
9. Bickle DD, Halloran BP, Gee E, et al. Free 25-Hydroxyvitamin D Levels are Normal in Subjects with Liver Disease and Reduced Total 25-Hydroxyvitamin D Levels. *J Clin Invest* 1986; 78: 748-52.
10. Weaver GA, Franck WA, Steck WF, et al. Hepatic Osteodystrophy after Liver Transplantation in a Patient with Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 102-6.
11. Cuthbert JA, Pak CYC, Zerwekh JE, et al. Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis: Increased Bone Resorption and Turnover in the Absence of Osteoporosis or Osteomalacia. *Hepatology* 1984; 4: 1-8.
12. Robinovitz M, Shappiro J, Lian J, et al. Vitamin D and Osteocalcin Levels in Liver Transplant Recipients. *J Hepatol* 1992;16:50-5.
13. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic Osteodystrophy in Primary Biliary Cirrhosis: Effects of Medical Treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 47-50.
14. Atkinson MJ, Vido I, Keck E, Hesch RD. Hepatic Osteodystrophy in Primary Biliary Cirrhosis: A possible Defect in Kupffer Cell Mediated Cleavage of Parathyroid Hormone. *Clin Endoc* 1983; 18: 21-28.
15. Ormarsdöttir S, Ljunggren Ö, Mallmin H, et al. Low Body Mass Index and use of Corticosteroids, but not Cholestasis, are risk factors for Osteoporosis with Chronic Liver Disease. *J Hepatol* 1999; 31: 84-90.
16. Long RG, Wills MR. Hepatic Osteodystrophy. *Br J Hosp Med* 1978; 20: 312-1.
17. Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T. Osteodystrophy in Patients with Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis. *J Gastroenterol* 1996; 31: 669-78.
18. Capra F, Cassaril M, Gabrielli GB, et al. Plasma Osteocalcin Levels in Liver Cirrhosis: *Ital J Gastroenterol* 1991;23:24-7.