T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERZURUM VE ÇEVRESİNDEKİ KARACİĞER SİROZU HASTALARINDA OSTEOPOROZ SIKLIĞI

Dr Burak MENEKŞE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğ. Üy. Ömer TOPDAĞI

ERZURUM - 2020

ONAY

''Erzurum Ve Çevresindeki Karaciğer Sirozu Hastalarında Osteoporoz Sıklığı'' konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulu'nun 24.05.2019 tarih ve 07 numaralı oturumunun 4-A numaralı kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Kurulu'nun 18.06.2019 tarih ve 03 numaralı oturumunun 42 numaralı kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 27.06.2019 tarih ve 05 numaralı oturumunun 20 numaralı kararı ile Dr. Öğ. Üyesi Ömer TOPDAĞI denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Burak MENEKŞE tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ..... v

TABLOLAR DİZİNİ..... vii

ŞEKİLLER DİZİNİ..... viii

TEŞEKKÜR..... ix

ÖZET..... x

ABSTRACT..... xii

1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 1

2. GENEL BİLGİLER..... 3

2.1. Karaciğer Sirozu..... 3

2.1.1. Tanım..... 3

2.1.2. Epidemiyoloji..... 3

2.1.3. Etiyoloji..... 3

2.1.4. Sınıflandırma..... 4

2.1.5. Patoloji..... 4

2.1.6. Klinik..... 4

2.1.6.1. Semptomlar..... 4

2.1.6.2. Fizik Muayene..... 5

2.1.7. Tanı Yöntemleri..... 6

2.1.7.1. Laboratuar Bulguları..... 6

2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri..... 7

2.1.8. Prognoz..... 8

2.1.9. Komplikasyonlar..... 9

2.2. Osteoporoz..... 18

2.2.1. Osteoporozun Epidemiyolojisi..... 18

2.2.2. Osteoporozun Patofizyolojisi…… 18

2.2.3. Osteoporozda Klinik Bulgular…….. 21

2.2.4. Osteoporozda Tanı Yöntemleri…….. 21

2.2.5. Osteoporoz Tedavisi…….. 22

3. GEREÇ VE YÖNTEM…… 27

4. BULGULAR…… 28

5. TARTIŞMA…… 38

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER…… 47

7. KAYNAKLAR…… 49

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
HCV	: Hepatit C virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HE	: Hepatik ensefalopati
HPS	: Hepatopulmoner sendrom
HRS	: Hepatorenal sendrom
DEXA	: Dual enerjili x ışını absorbsiyometrisi
SEXA	: Tek enerjili x ışını absorbsiyometrisi
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
INR	: International Normalized Ratio
MELD	: Model for End-stage Liver Disease
GIS	: Gastrointestinal sistem
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
PT	: Protrombin Time
ADH	: Antidiüretik hormon
USG	: Ultrasonografi
AFP	: Alfa fetoprotein
HCC	: Hepatoselüler karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
EVL	: Endoskopik varis ligasyonu

TIPS : Transhepatik İntrajuguler Portosistemik Şant

SAAG : Serum assit-albümin gradienti

PNL : Polimorfonüklear Lökosit

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IL : İnterlökin

SD : Standart sapma

OPG : Osteoprotegrin

RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa

TGF : Transforming Growth Factor

PTH : Parathormon

PTHrP : Parathyroid hormone related Peptide

TNF : Tümör Nekrotizan Faktör

GLP : Glukagon benzeri peptit

TENS : Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

VKİ : Vücut Kütle İndeksi

NASH : Nonalkolik Steatohepatit

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Child-Pugh skorlaması…….. 9

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlerine göre dağılımı ve yaş ortalamaları…….. 28

Tablo 3: Hasta grubunun menopoz durumları…… 30

Tablo 4: Karaciğer sirozu tanılı hastaların kullandığı ilaçlar ile DEXA testlerindeki T skorlarının ilişkisi…… 35

Tablo-5: Hasta ve kontrol gruplarının KMY'lerine göre dağılımları…… 36

Tablo-6: Hasta grubunun normal KMY'si olan, osteopenik olan ve ostoporotik olan hasta sayıları……37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hasta grubunun sigara kullanma dağılımı..... 29

Şekil 2: Hasta grubunun alkol kullanma dağılımı..... 29

Şekil 3: Hasta grubunun etiyolojik dağılımı..... 30

Şekil 4: Hasta grubunun Child-Pugh grup dağılımı..... 31

Şekil 5: Hasta grubunun sodyum ile düzeltilmiş MELD skorları dağılımı 31

Şekil 6: Hasta grubunun D vitamini düzeyleri..... 32

Şekil 7: Kontrol grubunun D vitamini düzeyleri..... 33

Şekil 8: Hastalarda gelişen komplikasyonlar..... 34

Şekil 9: Hasta grubunun kullandığı ilaçların dağılımı..... 34

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde çalışmalarıma destek olan ve yol gösteren danışman hocam Dr. Öğ. Üyesi Ömer TOPDAĞI'na ve uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecim ve tez çalışmalarım esnasında desteğini daima arkamda hissettiğim eşim Dr. Tuğba SANALP MENEKŞE'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr Burak MENEKŞE

ÖZET

Erzurum Ve Çevresindeki Karaciğer Sirozu Hastalarında Osteoporoz Sıklığı

Amaç: Karaciğer sirozu hastalarında osteoporoz sıklığının sağlıklı popülasyona göre artıp artmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karaciğer sirozu tanılı 50 hasta ve benzer yaş grubundan sağlıklı 50 kişiye DEXA (dual enerjili x ışını absorbsiyometrisi) testi uygulandı ve L1-L4 T skorları tespit edildi. Ayrıca tüm hastalara ait yaş, cinsiyet, hastalık etiyolojisi, gelişen komplikasyonları, Child-Pugh skoru, sodyum ile düzeltilmiş MELD (Model for End-stage Liver Disease) skoru, serum D vitamini ve düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyleri toplandı.

Elde edilen tüm veriler Microsoft Excel 2013 programına kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS (Statictical Package for Social Sciences) 20,0 istatistik programı kullanıldı. SPSS'de Kolmogorov-Smirnov testi ile grup dağılımlarının normal olduğu görüldü. Daha sonra Student's t-test ile hasta ve kontrol grubunun verileri analiz edildi.

Bulgular: Karaciğer sirozlu hasta grubuna dahil edilen 50 hastanın 32'si (%64) erkek, 18'i (%36) kadındı. Kontrol grubuna dahil edilen 50 hastanın ise 15'i (%30) erkek, 35'i (%70) kadındı. Yaş ortalaması karaciğer sirozlu grupta 58,18 ± 10,67 ve kontrol grubunda 59,82 ± 11,54 olarak bulundu. VKİ (vücut kütle indeksi) ortalaması karaciğer sirozlu hasta grubunda 27,62 ± 3,65 kg/m^2 iken kontrol gubunda 29,46 ± 5,26 kg/m^2 olarak bulundu. Karaciğer sirozu tanılı hasta grubu etiyolojik açıdan incelendiğinde 20 (%40) hastanın kronik HBV (hepatit B virüsü) enfeksiyonuna bağlı olduğu, 13 (%26) hastanın kriptojenik olarak kabul edildiği, 4 (%8) hastanın kronik HCV (hepatit C virüsü) enfeksiyonuna bağlı olduğu, 4 (%8) hastanın NASH (nonalkolik steatohepatit)'e bağlı olduğu, 3 (%6) hastanın otoimmün hepatite bağlı olduğu, 2 (%4) hastanın primer biliyer kolanjiopatiye bağlı olduğu, 2 (%4) hastanın kardiyak hastalığa bağlı olduğu, 1 (%2) hastanın hemokromatozis hastalığına bağlı olduğu ve 1 (%2) hastanın Wilson hastalığına bağlı olduğu görüldü. DEXA testinde T skorları

ortalaması hasta grubunda -1,58 ± 1,44 SD (standart sapma)ve kontrol grubunda -1,01 ± 1,32 SD olarak hesaplandı.

Sonuç: Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. VKİ açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda karaciğer sirozlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik bulundu (P=0,045). Karaciğer sirozlu grup etiyolojik açıdan incelendiğinde en sık sebep 20 (%40) hasta ile kronik HBV enfeksiyonu olarak tespit edildi. DEXA testi T skorları açısından karşılaştırıldığında karaciğer sirozlu hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı (P=0,045). Karaciğer sirozunun osteoporoz gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve bu hastaların osteoporoz açısından takip edilmesi gerektiği sonucu çıkartıldı.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, osteoporoz, kronik hepatit B enfeksiyonu.

ABSTRACT

The Frequency of Osteoporosis in Patients with Liver Cirrhosis in Erzurum and Surrounding

Objective: It is aimed to investigate whether the frequency of osteoporosis in patients with liver cirrhosis increases compared to the healthy population.

Material and Method: DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) test was applied to 50 patients with liver cirrhosis and 50 healthy people of similar age group and L1-L4 T scores were determined. In addition, age, gender, disease etiology, developing complications, Child-Pugh score, sodium-corrected MELD (Model for End-stage Liver Disease) score, serum vitamin D and corrected serum calcium levels were collected. All the data obtained were recorded in Microsoft Excel 2013 program. SPSS (Statictical Package for Social Sciences) 20.0 statistics program was used in the analysis of the data. In SPSS, it was seen that group distribution was normal with the Kolmogorov-Smirnov test. Then, the data of the patient and control groups were analyzed with Student's t-test.

Findings: Of the 50 patients included in the liver cirrhosis group, 32 (64%) were male and 18 (36%) were female. Of the 50 patients included in the control group, 15 (30%) were male and 35 (70%) were female. The mean age was 58.18 ± 10.67 in the liver cirrhosis group and 59.82 ± 11.54 in the control group. While the mean BMI (body mass index) was 27.62 ± 3.65 kg / m^2 in the patient group with liver cirrhosis, it was 29.46 ± 5.26 kg / m^2 in the control group. When the patient group diagnosed with liver cirrhosis was examined etiologically, it was seen that 20 (40%) patients were due to chronic HBV (hepatitis B virus) infection, 13 (26%) patients were considered to be cryptogenic, 4 (8%) patients had chronic HCV (hepatitis C virus) infection. 4 (8%) patients were NASH (nonalcoholic steatohepatitis), 3 (6%) patients were due to autoimmune hepatitis, 2 (4%) patients were associated with primary biliary cholangiopathy, 2 (4%) patients were due to cardiac disease, 1 (2%) patient was due to hemochromatosis disease and 1 (2%) patient was related to Wilson disease. In the DEXA test, the mean T scores were calculated as -1.58 ±

1.44 SD (standard deviation) in the patient group and -1.01 ± 1.32 SD in the control group.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of gender and age. When compared in terms of BMI, a statistically significant increase was found in the control group compared to the liver cirrhosis group (P = 0.045). When the group with liver cirrhosis was examined etiologically, the most common cause was determined as chronic HBV infection with 20 (40%) patients. When the DEXA test was compared in terms of T scores, a statistically significant decrease was found in the patient group with liver cirrhosis compared to the control group (P = 0.045). It was concluded that liver cirrhosis is a risk factor for the development of osteoporosis and these patients should be followed in terms of osteoporosis.

Keywords: Liver cirrhosis, osteoporosis, chronic hepatitis B infection.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz, portal hipertansiyon ve son dönem karaciğer hastalığına yol açan kronik karaciğer hasarı sonucunda histolojik olarak fibröz bantlar ile çevrili rejeneratif nodüllerin oluşumudur. Dünyada siroz prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) karaciğer siroz prevalansı %0,15 olarak tahmin edilmektedir. Ancak hastalığın asemptomatik bir başlangıcı olduğu için prevalansını tahmin etmek zordur ve bildirilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir(1).

Karaciğer sirozunun en yaygın sebepleri; gelişmiş ülkelerde kronik HCV enfeksiyonu, alkolün kötüye kullanımı ve giderek artan NASH iken sahra altı Afrika'da ve Asya'nın büyük kısmında kronik HBV enfeksiyonu olarak görülmektedir. Siroz, gelişmiş ülkelerde artan morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (2).

Gastroözefageal varisler, portal hipertansif gastropati, splenomegali, assit, SBP (spontan bakteriyel peritonit), HE (hepatik ensefalopati), koagulopati, anemi, trombositopeni, osteoporoz, HPS (hepatopulmoner sendrom) ve HRS (hepatorenal sendrom) karaciğer sirozu seyrinde oluşabilecek komplikasyonlardır(3).

Osteoporoz, kemik dokusu miktarındaki ve yapısındaki anormallikler sonucunda iskelet gücünde azalma ve kırıklara karşı aşırı duyarlılığa yol açan bir hastalıktır. Düşük kemik kütlesi, kemik kırığı riskinin artmasında önemli bir etkendir. Diğer iskelet anomalileri de kırık riskinde artışa katkıda bulunur. Osteoporozla ilişkili kemik kırıkları daha sık olarak proksimal femur, vertebra ve distal ön kolda olmakla birlikte diğer kemiklerde de görülebilir (4).

D vitamini eksikliği, kalsiyum eksikliği, hiperkalsiüri, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, düşük fiziksel aktivite, düşük vücut ağırlığı, glukokortikoid fazlalığı, büyüme hormonu eksikliği ve hipogonadizm osteoporoz riskini ve kırık riskini arttıran iskelet dışı etkenler olarak değerlendirilmektedir(5).

DEXA yöntemi ile KMY (kemik mineral yoğunluğu) ölçümünde T skorunun genç erişkin ortalama değerlerinin altında (-2,5 SD veya daha düşük)

kalmasıyla osteoporoz tanısına gidilir(6). DEXA vücut kompozisyonu ölçüm yöntemi olarak sıkça kullanılmaktadır. KMY ölçümü gövdeden geçen radyasyon ışınlarının zayıflamasına dayandığı için gama ışını taramasına benzer bir yöntemdir. DEXA'nın farkı kemik mineralinin ve yumuşak doku kütlesinin ayrı ayrı ölçülmesine izin veren iki x ışını yoğunluğu bulunmasıdır. Bu yüzden in vivo olarak kolay şekilde KMY ve vücut kompozisyonunu belirlemek için kullanılır (7).

D vitamini (kolekalsiferol), güneş ışığı etkisi altında olan ciltte endojen olarak üretilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda karaciğerde D vitamininin uğradığı 25 hidroksilasyon işlemi yapılamamaktadır. Ayrıca hastanın ultraviyole ışına maruziyet süresinin azalması, beslenme bozukluğuna bağlı diyette alınan D vitamini miktarının azalması ve sarılık nedeniyle D vitamininin azalmış cilt sentez fonksiyonu da osteoporoz gelişimine katkıda bulunan diğer sebeplerdir. D vitamini eksikliğinin sebep olduğu sekonder hiperparatiroidizm artmış kemik döngüsü ve hızlanmış kemik kaybı yoluyla osteoporozu artırmaktadır(6).

Bu çalışmada karaciğer sirozu olan hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara kullanıp kullanmadığı, alkol kullanıp kullanmadığı, kadın hastaların menopoz durumu, INR (International Normalized Ratio), hastalık etiyolojisi, gelişen komplikasyonları, Child-Pugh skoru, MELD skoru, kullandığı ilaçlar, serum D vitamini düzeyi, serum kalsiyum düzeyi tespit edilerek hastalardaki osteoporoz gelişimi ile ilişkisinin bulunması ve benzer yaş grubundaki karaciğer hastalığı olmayan hasta popülasyonu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu gelişmiş ülkelerde sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Karaciğer sirozu günümüzde tek başına bir hastalık olarak değerlendirilmemektedir. Klinik semptomlarının ve ortaya çıkan komplikasyonlarının tedavisini içeren dinamik bir süreç olarak kabul edilmektedir(2).

2.1.1. Tanım

Tüm ayrıntıları içeren tek bir tanımlama yoktur ancak genellikle kabul edilen morfolojik terimlerle yapılan tanımlamadır. Karaciğer sirozu, eş zamanlı olarak gelişen parankimal nekroz, rejenerasyon ve fibrozis sonucunda lobüler yapıda bozulma ve oluşan nodüllerle karakterize bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bunun sonucunda gelişen karaciğer hücre yetmezliği ve portal hipertansiyon ise karaciğer sirozunun klinik tanımlamasını oluşturmaktadır(8).

2.1.2. Epidemiyoloji

1999 ile 2010 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 633 323 karaciğer sirozlu hasta tespit edilmiş ve prevalansı %0,27 olarak hesaplanmıştır. Tespit edilen bu hastaların %69'u karaciğer sirozu olduğunu bilmemektedir. Bu çalışmada mortalite oranı ise % 26,4 olarak bulunmuştur (9).

2.1.3. Etiyoloji

Karaciğer sirozunun sebepleri arasında alkolizm, kronik viral hepatitler (HBV ve HCV), otoimmün hepatit, nonalkolik steatohepatit, biliyer siroz (primer biliyer kolanjiopati, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün kolanjiopati), kardiyak hastalıklar (sağ kalp yetmezliği), kalıtsal metabolik karaciğer hastalıkları (hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmektedir. Sebebi bulunamayan grup ise kriptojenik karaciğer sirozu olarak isimlendirilmektedir(3). Dünyada ve ülkemizde viral hepatitler ve alkol kullanımı en sık görülen karaciğer sirozu sebepleridir(10).

2.1.4. Sınıflandırma

Karaciğer sirozu; morfolojik olarak makronodüler ve mikronodüler siroz olarak ayrılmaktadır. Klinik olarak kompanse siroz ve dekompanse siroz olarak sınıflandırılmaktadır. Fonksiyonel olarak ise aktif (alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirübin düzeyleri yüksektir) ve inaktif olarak sınıflandırılmaktadır(10).

2.1.5. Patoloji

Siroz patolojik olarak fibrozis ve bu fibrotik alanların arasında kalan normal karaciğer dokusunun nodüllere dönüşümü ile seyreden bir durumdur. Altta yatan hastalık devam ettiği sürece fibrozis geri dönüşsüz ve ilerleyici şekilde seyreder. Asıl hastalık tedavi edilebilirse fibrozisin regresyonu da mümkündür. Fibrotik bantların arasında; 3 mm'den küçük boyutta mikronodüller ve 3 mm'den büyük makronodüller görülebilir. Bu anormal nodüller daha önceden varolan hepatosit hücrelerinden ve hepatobiliyer kök hücre alanında bulunan replikasyon yeteneğine sahip yeni hepatositlerden kaynaklanmaktadır. Bazen büyük veya küçük nodüller belirgin olmayabilir ancak karaciğer parankimini aşan septalar belirgindir. Bu durum ise mix nodüler siroz olarak sınıflandırılır(11, 12).

2.1.6. Klinik

2.1.6.1. Semptomlar

Kompanse sirozu olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar ile sağlık kuruluşuna başvurabilmektedirler. Dekompanse sirozu olan hastalar ise bu semptomlara ilave olarak kaşıntı, sarılık, abdominal distansiyon, üst GIS (gastrointestinal sistem) kanama bulguları (hematemez, melena ve hematokezya) ve konfüzyon ile başvurabilmektedirler. Ek olarak alt ekstremitelerde ödem, ateş ve uyku bozuklukları da görülebilmektedir(13).

Kadınlarda amenore ve düzensiz adet kanamaları görülmektedir. Erkeklerde ise impotans, infertilite, cinsel dürtü kaybı ve testis atrofisi bulgularıyla seyreden hipogonadizm gelişebilmektedir(13).

Ayrıca karaciğer sirozunun etiyolojisine bağlı olarak; hemokromatozise eşlik eden diabetes mellitus ve artropati, kronik HCV enfeksiyonuna eşlik eden kriyoglobulinemi ve otoimmün hepatitlere eşlik edebilen ekstrahepatik otoimmün hastalıkların (hemolitik anemi, tiroidit gibi) semptomları görülmektedir(13).

2.1.6.2. Fizik Muayene

Karaciğer sirozlu hastaların fizik muayenesinde ise cilt bulguları olarak serum total bilirübin düzeyi 2-3 mg/dl'yi aştıktan sonra görülebilen sarılık ve spider anjioma görülmektedir. Spider anjioma merkezinde bir arteriyol bulunan ve etrafı daha küçük damarlarla çevrili bir yapıdan oluşmaktadır. Alkole bağlı karaciğer sirozunda parotis bezi büyümesi görülmekte olup, karaciğer hastalığından ziyade alkole bağlı olduğu düşünülmektedir. Tüm karaciğer sirozu hastalarda fetor hepatikus görülebilmektedir. Fetor hepatikus ise tatlı – keskin bir ağız kokusu olarak tanımlanmaktadır(14). Karaciğer sirozu olan hastaların üçte ikisinde jinekomasti görülmektedir(15). Jinekomasti erkek memesinin glandüler dokusunun iyi huylu proliferasyonudur. Ayrıca göğüs ve aksiller bölge kıllanmasında azalma görülebilmektedir(13).

Karın muayenesinde assit, hepatomegali, splenomegali, kaput medusa ve Cruveilhier-Baumgarten üfürümü bulunmaktadır. Assit periton boşlukları arasında sıvı birikmesiyle oluşur. Tespit edilmesi assitin miktarı ve muayene yöntemine göre değişiklik göstermektedir. Assitin doğru şekilde tespit edilebilmesi için yaklaşık 1500 ml olmalıdır. Sirozlu karaciğer büyümüş, normal boyutta veya küçülmüş olabilir. Karaciğer büyümüş olduğunda sert oluşu ve nodüler oluşuyla siroza yorumlanabilir. Normal boyutta bir karaciğer normalde kostaların arkasında saklıdır ancak büyümüş bir karaciğer kosta yayının altında palpe edilebilir. Splenomegalinin portal hipertansiyon nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Siroza bağlı olarak gelişen portal hipertansiyon sonucunda normalde kapalı olan umblikal ven tekrar açılmaktadır. Bu da göbek etrafındaki venlerde belirginleşmeye sebep olur. Bu bulguya kaput medusa denmektedir. Oskültasyonla portal sistem ve umblikal venler arasında oluşan akıma bağlı venöz bir hum alınmaktadır. En iyi epigastrik bölgeden duyulur, bu bulguya

Cruveilhier-Baumgarten üfürümü denmektedir. Sirozu olan erkek hastalarda hipogonadizm bulgusu olarak testis atrofisi görülebilmektedir(16).

Ekstremite muayenesinde palmar eritem, tırnak değişiklikleri, clubbing, hipertrofik osteoartropati ve dupuytren kontraktürü görülebilmektedir. Avuç içinde orta bölge normalken daha çok tenar ve hipotenar bölgelerde olması beklenmektedir. Karaciğer hastalığına spesifik değildir, hamilelik, romatoid artrit, hipertiroidizm ve hematolojik malignitelerde de görülebilmektedir. Muehrcke tırnak ve Terry tırnak sirozun diğer ekstremite bulgularından ikisidir. Muehrcke tırnak normal renkten ayrılmış paralel beyaz çizgiler olarak tanımlanmaktayken Terry tırnak ise tırnağın proksimal üçte ikisinin beyaz renkli olması şeklinde tanımlanmaktadır. Tırnak plakasının kubbeleşmesine clubbing denir. Karaciğer hastalığına spesifik değildir ve patogenezi net olarak anlaşılamamıştır(17). Uzun kemiklerin ağrılı periost inflamasyonuna ise hipertrofik osteoartropati denmektedir. Hipertrofik osteoartropati de karaciğer hastalığına spesifik olmamakla birlikte en sık sebebi olarak ise akciğer kanseri gösterilmektedir. Dupuytren kontraktürü parmaklarda fleksiyon deformitesidir ve sebebi palmar fasyada kalınlaşma ve kısalmadır. Nörolojik muayenede HE gelişen hastalarda flapping tremor görülebilir. Flapping tremor karaciğer sirozuna spesifik bir bulgu değildir, üremi ve ciddi kalp yetmezliği durumlarında da gelişebilir(17).

2.1.7. Tanı Yöntemleri

2.1.7.1. Laboratuar Bulguları

Karaciğer sirozlu hastalarda ALT (alanin aminotransferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) düzeyi normal veya orta düzeyde artmış olarak bulunabilir. Özellikle alkolik sirozda olmak üzere genellikle AST/ALT oranı 1'in üzerindedir. ALP (alkalen fosfataz) primer biliyer kolanjit ve primer sklerozan kolanjitin sebep olduğu siroz vakaları dışında genellikle 3 katttan daha az artmış olarak bulunur. GGT (gama glutamil transferaz) ise ALP'ye göre karaciğer için daha spesifiktir ve alkole bağlı kronik karaciğer hastalıklarında yüksek düzeylerde bulunur. Bilirübin ALP ve GGT'den daha geç yükselir ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Albümin düzeyi sirozun ileri dönemlerinde düşmeye

başlar. Bu düşüş azalan hepatik üretim, assit, yetersiz beslenme ve protein kaybettiren enteropatiye bağlı olabilir. Azalmış koagulasyon faktör üretimine bağlı PT'de (protrombin zamanı) uzama görülebilir. İmmunglobulinlerde poliklonal bir artış görülür. Bu durum protein elektroforezine geniş tabanlı hipergamaglobulinemi ve beta-gama bant köprüleşmesi olarak yansır. Artmış ADH (antidiüretik hormon) etkinliğine bağlı hiponatremi görülebilir. Mikrositik, makrositik ve normositik olmak üzere altta yatan sebebe bağlı olarak her üç formda da anemi görülebilmektedir. Hipersplenizme bağlı trombositopeni ve lökopeni görülebilmektedir. Trombositopeninin bir diğer sebebi ise azalmış hepatik trombopoietin üretimidir(1).

2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri

USG (ultrasonografi), karaciğer parankiminin fokal ve yaygın hastalıklarının saptanmasında kullanılan noninvaziv, ucuz ve tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemidir. Karaciğer boyutu, kenar düzensizliği, parankim kabalaşması, yüzeyel nodülarite, hepatik arter etrafındaki lenf nodlarının boyutları, inferior vena cavada darlık ve düzensizlik, portal ven akımı ve dalak boyutu gibi parametreleri değerlendirmekte faydalıdır. Aynı zamanda siroza bağlı assitin saptanmasında kullanılabilir. Serum AFP (alfa fetoprotein) ile birlikte viral hepatitlerin ve sirozlu hastaların takibinde HCC (hepatoselüler karsinom) gelişiminin değerlendirilmesi açısından önemli bir yere sahiptir. Ek olarak karaciğer biyopsisi esnasında kılavuz olarak da kullanılması mümkündür. Doppler USG ise portal ven, hepatik arter ve hepatik ven akımları ile ilgili önemli bilgiler verebilir. Ayrıca portosistemik venöz kollaterallerin görülmesi de portal basınç artışını gösterir. Sirotik hastalarda özefageal varislerin kanama riskini belirlemekte de kullanılan bir noninvaziv yöntemdir. Transient elastografi, bir vibratör eksenine yerleştirilmiş USG probu ile çalışır. Vibratörden yayılan titreşimler elastik dokuda bir dalga oluşmasını uyarır. USG ile doku sertliğine göre gelen yanıt ölçülür. Gönderilen dalga ne kadar hızlı ise o kadar sert doku ile karşılaştığını gösterir. Dokunun elastikiyetini kaybedip sertleşmesi ise klinik ve laboratuar olarak uygun hastalarda karaciğerde fibrozis

gelişimi ve sirozu düşündürmektedir. Ağrısız, hızlı ve yatak başında kolaylıkla yapılabilen bir yöntemdir (12).

BT (bilgisayarlı tomografi) ve MRG (manyetik rezonans görüntüleme) USG'de görülemeyen veya özellikleri tam olarak ayırt edilemeyen lezyonların görüntülenmesinde kullanılır. Karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri ve portosistemik kollateral venöz yapıları gösterir. Dinamik BT ve dinamik MRG karaciğerde HCC oluşumunu belirler ve tanısını koyar. MR angiografi, portal hipertansif değişiklikleri ve portal ven trombozunu saptamada yararlıdır, fakat BT'ye göre daha az kullanılmaktadır(18).

Karaciğer biyopsisi nekroinflamatuar sürecin ve fibrozisin değerlendirilmesinde dolayısıyla siroza ilerleyişin değerlendirilmesinde kesin tanı koyma yöntemidir. Perkütan karaciğer biyopsisi güvenli bir işlem olmasına rağmen pek çok klinikte USG eşliğinde yapılmaktadır. Özellikle makronodüler sirozu olan hastalarda ise alınan örnekteki karaciğer doku yetersizliği nedeniyle yanlış negatif sonuç verme ihtimali de mevcuttur. Bu nedenle diğer noninvaziv tanıyı destekleyici yöntemler ön plana çıkmaktadır. Karaciğer biyopsisi sonrası komplikasyon oranı %0,6'dır. En sık görülen komplikasyonlar ağrı ve hematomdur. Bunların dışında biliyer peritonit, pnömotoraks, hipotansiyon, peritoneal irritasyon, septik şok, iğne traktına yayılım ve ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir(19, 20).

2.1.8. Prognoz

Karaciğer sirozu ölüm sebepleri arasında dünyada 14.sırada ve orta Avrupa'da dördüncü sırada yer almaktadır. Prevalansı hastalığın asemptomatik dönemlerinde tanı almadıkları ve gelişen komplikasyonlar sonrasında karaciğer sirozu tanısı aldıkları için az görülebilir. Sirozun bir yıllık mortalite oranı gelişen komplikasyonlara bağlı olarak %1 ile %57 arasında değişmektedir. Hastaların prognozlarını belirlemek amacıyla Child–Pugh ve MELD skorlama sistemleri dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır(21).

Child-Pugh skorlamasında assit miktarı, HE evresi, total bilirübin düzeyi, albümin düzeyi ve INR düzeyi kullanılmaktadır. Bu beş kriterin derecesine göre her bir kriter için bir ile üç arasında puan verilmektedir. Toplam puan beş ile 15 arasında değişmektedir. Toplanan puana göre ise A,B ve C gruplarına ayrılmaktadır. A, B ve C gruplarının bir yıllık sağkalım oranları sırası ile %100, %80 ve %45'tir(22).

Tablo 1: Child-Pugh skorlaması

	1 Puan	**2 Puan**	**3 Puan**
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Assit	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Bilirübin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
*Child-Pugh A: 5-6 Puan *Child-Pugh B: 7-9 Puan *Child-Pugh C: 10-15 Puan			

MELD skorlamasında ise ilk başlarda INR, total bilirübin ve kreatinin düzeyleri kullanılmaktaydı. Zamanla serum sodyum düzeyinin de karaciğer sirozlu hastaların prognozunun belirlenmesinde önemli bir yere sahip olduğu belirlenmiş ve MELD skorlama sistemine eklenmiştir. Karaciğer sirozu olan hastalarda MELD skorlaması günümüzde daha çok karaciğer transplantasyon adayı hastaların öncelik sıralamasında kullanılmaktadır (21-24).

2.1.9. Komplikasyonlar

Karaciğer sirozunda beklenen başlıca komplikasyonlar; portal hipertansiyon, ÖVK, assit, SBP, splenomegali ve hipersplenizm, HE, HRS, HPS, malnütrisyon, koagülopati, hepatik osteodistrofi, hematolojik bozukluklar ve HCC olarak sıralanabilir(25).

Portal hipertansiyon hepatik wedge basınç gradientinin 5 mmHg'yı aşması olarak tanımlanır. Portal hipertansiyonun oluşumunda temelde iki

faktör sorumlu tutulmaktadır. Birincisi fibrozis ve rejenerasyon nodülleri nedeniyle intrahepatik akım direncinin artması, ikincisi ise vazodilatasyon sonucu gelişen splanknik kan akımı artışıdır. Portal hipertansiyon, iki önemli komplikasyon olan assit ve ÖVK oluşumundan sorumludur. Siroz portal hipertansiyonun sinüzoidal intrahepatik sebepleri arasında gösterilmektedir(25).

Özefagus varisleri son yıllarda sirozlu hastalarda yapılan endoskopik taramaların yaklaşık üçte birinde tespit edilmektedir. Wedge-hepatik ven basınç yüksekliği, varislerin yeri ve boyutu, diffüz eritem, kiraz kırmızısı lekeler gibi bazı faktörler kanama riskinin tahmin edilmesinde yardımcıdır. Ayrıca gergin assiti olan hastalarda da ÖVK riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Özefagus varisleri endoskopi ile tespit edilmektedir. Uygun vakalarda girişimsel radyoloji yardımıyla hepatik wedge basınç gradienti ölçülebilir ve 12 mmHg'nın üzerinde bulunması varis açısından risk teşkil etmektedir(3, 26).

ÖVK tedavisi primer profilaksi ve ilk kanamadan sonra yeniden kanamanın önlenmesi olarak iki bölüme ayrılmaktadır. Primer profilaksi endoskopik tarama ile varisler tespit edildikten sonra nonselektif beta bloker ilaçlar ile veya endoskopik tedaviler ile yapılabilmektedir. Endoskopik tedavi seçenekleri ise EVL (endoskopik varis ligasyonu) ve skleroterapidir. Bir kez varis kanaması geçirmiş hastada ise ilk yapılacak iş hayatı tehdit edici akut kanamanın durdurulmasıdır. Sıvı ve kan ürünü replasmanları ile birlikte varisleri yok edene kadar EVL yapılması gerekmektedir. Akut varis kanamasının tıbbi tedavisinde somatostatin veya oktreotit gibi vazokonstriktif ajanlar kullanılmaktadır. Endoskopik tedavi hızla yapılamayacak olan ve öncesinde stabillenmesi gereken hastalarda sengstaken blakemore tüpü kullanılabilir. Bazen varisler proksimal mideye uzanabilir, böyle durumlarda TIPS (transhepatik intrajuguler portosistemik şant) operasyonu düşünülebilir. TIPS yaşlı hastalar ve HE öyküsü olanların yaklaşık %20'sinde HE'yi tetikleyebilmektedir. Akut varis kanamasının tedavisi tamamlandıktan sonra nonselektif beta bloker ilaç kullanılması tekrarlayan kanamaları önlemede ek

yarar sağlamaktadır. TIPS bazen karaciğer nakline giden süreçte bir köprü olarak da uygulanabilmektedir(3, 26).

Assit periton boşlukları içerisinde sıvı birikmesidir. Assit oluşumunun en yaygın sebebi karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyondur. Portal hipertansiyonun oluşumuna sirozda artan intrahepatik basınç ve splanknik arteriyel vazodilatasyon sebep olmaktadır. Bu hemodinamik değişiklikler renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile sodyum tutulumuna sebep olmakta ve assit oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Sirozda bozulan hepatik sentez fonksiyonu sonucunda gelişen hipoalbüminemi de assit oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Assitli hastalar tipik olarak karın çevresinde genişleme ve periferal ödem şikayetleri ile gelmektedir. Hastaların şikayetlerinin başladığı sürece kadar genellikle karın içerisinde 1-2 L kadar sıvı birikimi olmaktadır. Ciddi assit birikimi olan hastalarda basıya bağlı veya hepatik hidrotoraks sonucunda solunum yetmezliği oluşabilmektedir(3, 27).

Assit üç evrede incelenmektedir;

Evre 1: Fizik muayenede tespit edilemeyen, USG ile tespit edilebilen assit

Evre 2: Fizik muayene ile tespit edilebilen, batında hafif bombeliğe yol açan assit

Evre 3: Fizik muayenede gergin bir batın olan assit

Assitin tanısı fizik muayene ve abdominal görüntüleme ile koyulmaktadır. Abdominal USG ve BT ile az miktarda assit dahi tespit edilebilmektedir. Hastalar ilk kez assit ile başvurduğunda analiz etmek amacıyla mutlaka parasentez yapılmalıdır. Parasentez sıvısından total protein, albümin, kan hücre sayımı, amilaz ölçümü, kültür ve sitoloji tetkikleri yapılmalıdır. Sirozlu hastalarda assit sıvısında bulunan protein konsantrasyonu genellikle < 1 g/dl dir. SAAG (serum-assit albümin gradienti) ≥ 1,1 olan hastaların çoğunda sebep portal hipertansiyondur, genellikle de siroza bağlıdır. SAAG < 1,1 olan hastalarda ise enfeksiyöz, inflamatuar ve malign hastalıklar gibi diğer nedenler düşünülmelidir. Assit sıvısında protein düzeyi düşük olan hastalarda SBP gelişme riski daha yüksektir. Assit sıvısında PNL (polimorfonüklear lökosit) sayısı > 250 / µL ise enfeksiyonu kuvvetle düşündürmektedir. Assit sıvısında

eritrosit görülmesi ise travmatik bir dokunuş, HCC ve omental varis rüptürü gibi sebepleri akla getirmektedir(3, 27).

Assit tedavisinde başlangıç olarak diyette tuz kısıtlaması yeterli olmaktadır. Günlük alınacak tuz miktarı 2 gramın altında tutulmalıdır. Orta düzeyde assit bulunduğunda genellikle diüretik tedavi gereklidir. Özellikle periferal ödemi olan hastalarda günlük 100-200 mg spironolakton ve 40-80 mg furosemid başlangıç için yeterlidir. Bu dozlara rağmen assiti azalmayan hastalarda spironolakton 400-600 mg/gün'e, furosemid 120-160 mg/gün'e yükseltilebilir. En yüksek diüretik dozunda tedaviye ve uygun tuz kısıtlayıcı diyete rağmen devam eden assit refrakter assit olarak kabul edilir. Bu hastalarda albümin infüzyonu eşliğinde yüksek hacimli boşaltıcı parasentez ve TIPS tedavileri düşünülmelidir. Assiti olan sirozlu hastaların prognozu kötüdür ve % 50'sinin yaşam ömrünün 2 yıl olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden başlangıçta assiti olan hastalarda karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir(3, 27).

SBP, intraabdominal bir kaynağa bağlı olmadan kendiliğinden oluşan enfeksiyondur. SBP karaciğer sirozu ve assiti olan hastaların yaklaşık %30'unda hastaneye yatış gerektirebilir ve bunların da %25'i mortal seyredebilir. İntestinal floranın mezenterik lenf nodlarına taşınması, SBP ve bakteriyemi gelişimine neden olmaktadır. En yaygın görülen etken *escherichia coli* ve diğer barsak florası etkenleridir fakat bazen *streptococcus viridans, staphylococcus aureus* ve *enterococ* türleri gibi gram pozitif etkenler de görülebilmektedir. Eğer ikiden fazla etken tespit edilirse perforasyona bağlı sekonder bakteriyel peritonit akla gelmelidir. Assit sıvısında PNL sayısı > 250 / µL olduğunda SBP akla gelmelidir ve yatak başında alınacak kültürlerle tanı desteklenmelidir. Ek olarak yüksek ateş, karın ağrısı, şuur bulanıklığı, lökositoz görülebilir ancak bunların hiçbirisi olmadan da SBP gelişebilir. Tedavide genellikle sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmaktadır. ÖVK olan hastalarda SBP gelişme riski yüksek bulunduğu için profilaktik antibiyoterapi başlanması önerilmektedir. Ayrıca SBP atağı geçiren hastalarda tedavi sonrası haftada bir gün antibiyotik profilaksisi (siprofloksasin veya trimetoprim-sülfametoksazol) önerilmektedir(3, 28).

Splenomegali ve hipersplenizm portal hipertansiyon gelişmiş hastalarda görülür. Fizik muayenede dalak büyümüş olarak ele gelir ve laboratuarda trombositopeni görülebilir. Bazı hastalarda splenomegali ile ilişkili sol üst kadranda karın ağrısı görülebilir. Splenomegali genellikle spesifik bir tedavi gerektirmez ancak bazı özel durumlarda splenektomi yapılabilmektedir(3).

Hepatorenal sendrom, sirozun ileri dönemlerinde primer böbrek patolojisi olmaksızın gelişen bir fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. Sistemik vasküler dirençte azalma nedeniyle böbreklerin arteriyel dolaşımında belirgin bir bozulma meydana gelmektedir. Genellikle büyük hacimli assiti bulunan hastalarda gelişen kreatinin yüksekliği ile tanı koyulmaktadır. Tedavisinde günümüzde oktreotit ve intravenöz albümin ile birlikte bir alfa agonist olan midodrin kullanılmaktadır ancak en iyi tedavisi karaciğer naklidir(3, 29).

Hepatopulmoner sendrom, karaciğer hastalığı zemininde gelişen pulmoner vazodilatasyonla indüklenen arteriyel oksijenizasyon bozukluğudur. Periferik bir damardan verilen karıştırılmış salinin sebep olduğu kabarcıkların transtorasik ekokardiyografide görülmesi pulmoner vazodilatasyonun tespit edilmesinde en pratik yöntemdir. Pulmoner anjiografi ancak hipokseminin şiddetli olduğu hastalarda düşünülmelidir. Dispne, uzun süreli karaciğer hastalığından sonra gelişen temel semptomdur. Bununla birlikte çomak parmak, siyanoz, platipne ve şiddetli hipoksemi HPS tanısını destekleyicidir. Akciğer grafisi spesifik bir bulgu vermemekle birlikte pulmoner vazodilatasyona bağlı ılımlı bir görüntü oluşabilir. Günümüzde HPS'nin etkili bir tedavisi bulunmamaktadır ancak tek tedavisi karaciğer transplantasyonu ile sağlanabilmektedir(25).

Hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliği durumunda ortaya çıkan zihinsel durum ve bilişsel işlevde değişiklikle karakterize ciddi bir durumdur. Karaciğer tarafından detoksifikasyonu gerçekleştirilemeyen nörotoksinler beyine gider ve HE tablosunu oluşturur. Amonyak seviyeleri genellikle yüksektir ancak karaciğer hastalığının şiddeti ile korelasyonu zayıftır. Sirozlu hastalarda genellikle enfeksiyon, artmış protein yükü, ÖVK, hipokalemi ve diğer elektrolit

bozuklukları gibi presipite edici bir faktör sonrası gelişir. Bu nedenle presipite edici faktör bulunup tedavisinin düzenlenmesi gerekmektedir(30).

Klinik olarak 4 evresi mevcuttur;

Evre 1: Öfori veya depresyon, hafif konfüzyon, uyku bozuklukları, monoton konuşma

Evre 2: Konfüzyon veya letarji

Evre 3: Stupor, anlamsız konuşmalar

Evre 4: Koma

Hastalar başlangıçta konfüze olabilir veya kişilik değişikliği gösterebilirler. HE'li hastaların kollarını ileriye uzattıktan sonra el bilekleri ekstansiyona getirildiğinde kendiliğinden başlayan kanat çırpma hareketine flapping tremor adı verilmektedir. Ağır ensefalopatisi olan ve hepatik komada olan hastalarda görülemeyebilir. HE'nin tanısı iyi bir klinik gözlemle koyulabilmektedir. Hastalar ilk defa HE geçirdiklerinde farkında olmayabilirler ancak sonraki seferlerde farkına varıp ilerlemesini önleyebilmektedirler. Tedavi çok yönlüdür ve presipite edici faktörlerin kontrol altına alınmasıyla başlar. Protein kısıtlaması daha önceleri kullanılmakta iken malnütrisyona sebep olacağı düşünülerek vazgeçilmiştir. Elektrolit bozukluklarının tedavisi yapılmalı, varsa SBP tedavi edilmeli, ÖVK varsa kontrol altına alınmalıdır. Bağırsaktan emilmeyen bir disakkarit olan laktüloz kullanımı barsak florası tarafından oluşturulan amonyağın emilmesini engellemektedir. Laktüloz hastanın günde 2-3 kez yumuşak dışkı çıkartmasını sağlayacak doza titre edilmelidir. Laktülozu tolere edemeyen hastalarda intestinal emilimi oldukça az bir antibiyotik olan neomisin kullanılabilmektedir. Neomisinin nefrotoksik ve ototoksik yan etkilerinden dolayı günümüzde rifaksimin kullanımı daha ön plana çıkmaktadır. Günde 2 kez 550 mg rifaksimin kullanımı hepatik ensefalopati tedavisinde etkindir. Çinko kullanımının etkisi sınırlı olsa da zararsız olarak düşünülmektedir. HE, karaciğer yetmezliği olan hastalarda prognozun kötü olduğunu görsterse de kapsamlı bir tedavi ile kontrol altına alınabilecek bir durumdur(30).

Karaciğer protein ve enerji metabolizmasında görevli bir organ olduğu için ileri karaciğer yetmezliği olan hastalarda malnütrisyonla karşılaşılması kaçınılmaz bir durumdur. Sirozlu hastalarda katabolik süreç hızlanır ve kas proteinleri yıkılmaya başlar. Diyetle alınan besinlerin miktarı ve bu besinlerin bağırsaktan emilim düzeyi de malnütrisyona etki eden diğer faktörlerdir. Sirozlu hastalarda diyet takviyesi katabolik sürecin önlenmesinde faydalıdır(3).

Koagülopati sirozlu hastalarda sık görülen bir durumdur. Pıhtılaşma faktörlerinin azalmış üretimi, antikoagulanların azalmış klirensi ve hipersplenizme bağlı gelişen trombositopeni kanama bozukluklarının sebepleridir. K vitamini bağımlı olan faktör II, VII, IX, X karaciğerde sentezlenmektedir. K vitamininin bağırsaktan emilimi için de safra sekresyonu gerekmektedir. Bu durumda K vitamini parenteral yoldan verilebilir. Koagulasyon bozukluğuna ek olarak hipersplenizme bağlı trombositopeni gelişmesi de kanama kontrolünü güçleştirebilir(3).

Sirozda hipersplenizm, hemoliz, beslenme bozukluğuna bağlı folat eksikliği ve demir eksikliği anemisi gibi çok çeşitli nedenlerle anemi görülebilmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi makrositoz sık görülebilen bir morfolojidir. Hipersplenizme bağlı nötropeni de beklenen bulgular arasındadır(3, 25).

Hepatoselüler karsinom, karaciğer sirozunun ölümcül seyredebilen önemli bir komplikasyonudur. Sirozu olan hastalar ve sirozu olmasa dahi kronik HBV enfeksiyonu tanısı olan hastalar 6 ayda bir kez USG ile kontrol edilmeliler. Bu kontrollerde USG ile birlikte AFP ölçümü de kullanılmaktadır. Anamnezde batın sağ üst kadranda ağrı ve kilo kaybı en önemli semptomlardır. Bunların dışında halsizlik, iştahsızlık, sarılık ve şuur bulanıklığı da görülebilir. Fizik muayenede hepatomegali ve assit tespit edilebilir. USG'de küçük lezyonlar normal parankime göre daha hipoekoik olarak görülebilmekteyken genişledikçe hiperekoik olarak görülebilmektedir. Daha sensitif olarak kullanılan yöntemler ise BT ve MRG görüntülemeleridir. AFP, HCC li hastaların %70'inden fazlasında 20 ng/ml'nin üzerinde çıkabilmektedir. HCC dışında nekroinflamatuar aktivitesi yüksek olan kronik HBV enfeksiyonu gibi durumlarda da AFP düzeyi yüksek

bulunabilmektedir. AFP tanıdan çok tedavi seyrinin izleminde ve tanı anında yüksekse tedaviden sonra nükslerin saptanmasında kullanılmaktadır. Karaciğer biyopsisi HCC tanısında daha net bilgiler verebilmekle birlikte biyopsi esnasında iğnenin giriş yolu boyunca hastalığın yayılım riski mevcuttur. Dolayısıyla görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş HCC düşündüren lezyonların varlığında belirgin derecede yükselmiş AFP düzeyi varsa tanı için biyopsi yapılmaması önerilmektedir. Özellikle 1 cm'den büyük lezyonlarda Dinamik BT ve MRG görüntülemelerinde erken arteriyel fazda hipervaskülarite görülmesi ve geç venöz fazda hızlı kontrast kaybı (washout) görülmesi HCC için %100'e yakın spesifite ile tanı koydurmaktadır(31, 32).

Hepatik osteodistrofi özellikle kolestatik kronik karaciğer hastalıklarında oluşan kemik kütle kaybı ve yapısının bozulması ile karakterize bir durumdur. Patogenezinde multifaktoriyel etkenler bulunmakla birlikte net değildir. Histolojik yapısı postmenopozal osteoporoz ile benzerdir ve trabeküler kemik yapısı kortikal kemik yapısından daha fazla etkilenmiştir. Doğrudan veya dolaylı yoldan etkili olduğu düşünülen faktörler IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) eksikliği, hiperbilirübinemi, hipogonadizm (östrojen ve testosteron eksikliği), alkol kullanımı, aşırı demir birikimi, düşük D vitamin düzeyi, D vitamin reseptör genotipi, osteoprotegrin eksikliği ve karaciğer nakil öncesi ve sonrası immünsüpresif tedavidir(33).

Osteoporoz tanısı KMY ölçümüne dayalıdır. Dünya Sağlık Örgütü DEXA ile ölçülen KMY'nin normal toplumdaki T skoruna göre -2,5 SD veya altında olması olarak tanımlamıştır. Tedaviye başlamadan önce serum kalsiyum düzeyi, fosfor düzeyi, PTH (parathormon) düzeyi de ölçülmeli, bozukluk varsa gerekli tedavi uygulanmalıdır(34).

Tedavide öncelikle kemik kaybını tetikleyebilecek sigara, alkol ve kafein kullanımının kısıtlanması, loop diüretikler, kolestiramin ve kortikosteroidlere doz ayarı yapılması gerekmektedir. Düzenli fiziksel egzersiz kemik kütlesi ve iskelet bütünlüğünün korunmasına yardımcı olabilmektedir. Yeterli miktarda kalsiyum içeren diyet ve özellikle sırt kaslarının güçlendirilmesine yönelik fizik tedavi faydalı görülmektedir. Semptomatik vertebra kırığı olan hastalarda

analjezik ve kas gevşetici ilaçların kullanımı hareketliliği kolaylaştırmaktadır(33, 35).

Kalsiyum takviyesi yapılması osteoporozlu hastalarda faydalı bulunmuştur. Günlük 1200 mg ve üzeri elementer kalsiyum verilmesi önerilmektedir. D vitamini tedavisinin kronik karaciğer hastalığı olan osteoporotik hastalarda kırık riskini ve KMY düşüşünü engelleyemediği tespit edilmiştir ancak bazı çalışmalarda alkole bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda KMY'yi koruduğu gösterilmiştir(35). Bu yüzden günlük 800 IU kalsitriol kanıt düzeyi düşük de olsa tedavide kullanılmaktadır. Önerilen etkin 25-hidroksivitamin D düzeyi 30 – 60 ng/ml dir(33, 35).

Testosteron replasman tedavisinin etkinliği hakkında çok az veri mevcut ancak hemokromatozisli hipogonadal erkeklerde yapılan bir çalışmada KMY'nin artırılmasında etkili bulunmuştur. Dolayısıyla testosteron kullanımının kontrendike (prostat kanseri ve kontrolsüz hiperlipidemi gibi) olmadığı durumlarda doz ayarlı enjektabl veya transdermal testosteron preperatları kullanılabilir. Östrojen postmenopozal kadınlarda KMY'yi artırmaktadır ancak kronik karaciğer hastalığı olan osteoporotik kadınlarda etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Günümüzde östrojen kronik karaciğer hastalığı nedeniyle oluşan hipotalamik amenoresi olan kadınların tedavisinde tercih edilmektedir. Bu hastalardan da intakt uterusu olanların tedavisine progesteron tedavisi eklenmelidir. Östrojen tedavisi verilen hastalarda karaciğer nakli sonrası adetlerin kendiliğinden düzelmesiyle hormon replasman tedavisi kesilebilmektedir(33, 35).

Subkütan yolla yapılan PTH çok pahalı bir tedavi olduğu için günümüzde DEXA ile ölçülen T skoru ≤ -3.5 SD olan hastalarda kullanılmaktadır. Ancak kronik karaciğer hastalığı olan osteoporotik hastalarda PTH kullanımı ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Nazal inhalasyon veya subkütanöz enjeksiyon ile yapılan kalsitonin tedavisi osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu engeller. Kalsitonin tedavisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ancak yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı olan osteoporotik hastalarda altı aylık tedavi sonrasında etkin bir sonuç elde edilememiştir. Bifosfonatlar

(alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat, zoledronat, etidronat) kemik yüzeyine yapışarak osteoklast aracılı kemik rezorbsiyonunu önleyen fosfat türevi ilaçlardır. Sodyum florür osteoblast aktivitesini artırarak KMY'yi artırabilir fakat aşırı kullanımı kemik gücünü azaltarak kırık riskini artırmaktadır. Günlük 50 mg sodyum florür kullanımının yapılan çalışmalarda kırık riskini artırmadan KMY'yi koruduğu tespit edilmiştir. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloxifenin de KMY'nin korunmasında ve vertebra kırık riskinin azaltılmasında etkiliği olduğu görülmüştür. (30-38).

2.2. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve mikromimarisinde bozulma ile karakterize artmış kırık riskine neden olan bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü osteoporozu aynı yaş ve cinsiyetten sağlıklı genç erişkin yaş grubuna göre ortalamanın 2,5 SD veya altında olan KMY olarak tanımlamaktadır. Bu değer T skoru -2,5 SD veya altında olarak da ifade edilir(39).

2.2.1. Osteoporozun Epidemiyolojisi

Günümüzde ABD ve dünya genelinde kırığı olmayan erkek ve kadınlarda osteoporoz yıllık prevalansının 25 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Yılda yaklaşık 300 000 kalça kırığı görülmektedir ve bunların tamamına yakını osteoporoza bağlıdır(40).

2.2.2. Osteoporoz Patofizyolojisi

İskelet büyümesi, kemiğin lineer uzaması ve korteks üzerine yeni kemik dokusu gelmesi ile gerçekleşir. Kemik dokusu sürekli kemik rezorbsiyonu ve ardından kemik yapımı ile devam eden bir döngüye sahiptir. Bu duruma remodeling adı verilir. Kemiğin remodelinginde iki temel fonksiyon vardır. Bunlarda birincisi iskeletteki mikrohasarları onarmak, ikincisi serum kalsiyum düzeyini korumak için kalsiyum rezorbsiyonudur. Östrojenler, androjenler, vitamin D, PTH gibi hormonlar ve TGF-beta (transforming growth faktör – beta), PTHrP (parathormon related peptit), IL'ler, prostoglandinler ve TNF (tümör nekrotizan faktör) gibi lokal faktörler remodeling düzenlenmesinde etkilidir. Osteoblastlar, kemik iliğinin diğer hücreleri ve osteoklastlar arasındaki iletişim

TNF ailesinin bir üyesi olan RANK ligandı tarafından sağlanır. Osteoklastlar üzerinde RANK ligandının reseptörü olarak RANK bulunur. RANK ligandı için bir tuzak olan OPG mevcuttur. Anabolik ve antirezorbtif faktörler tarafından uyarılan OPG, RANK ligandına bağlanarak RANK ile olan iletişimini keser ve osteoklastların aktive olmasını engeller. Genç erişkinlerde rezorbe olan kemik dokusu yerine koyularak doruk kemik kütlesi korunur. Yaş ilerledikçe bu denge yıkım lehine bozulur, kemik kaybı artar ve mikromimaride bozulmalar ortaya çıkar. Sonuç olarak osteoporotik kemik yapısı ve artmış kırık riski oluşur(39).

Erişkin yaşam döneminde diyette düşük kalsiyum alımı doruk kemik kütlesinin azalmasına neden olmaktadır. Yetersiz kalsiyum alımı ile artan PTH böbrekte D vitamininin 1,25 hidroksilasyonunun artmasına ve bağırsaklardan kalsiyum emiliminin artmasına yol açar. Aynı zamanda renal kalsiyum atılımının azalmasına yol açar. Bu etkiler kısa vadede fayda sağlamakta iken uzun vadede artmış kemik rezorbsiyonuna ve osteoporoza yol açmaktadır. Günlük 400 mg'ın altında kalsiyum alımı muhtemelen osteoporozla ilişkilidir. Günlük önerilen 1000 – 1200 mg kalsiyum alımı ise osteoporozdan korunmada yeterlidir. D vitamini eksikliği çocuklarda riketse, erişkinlerde ise osteomalaziye yol açmaktadır. D vitamini düzeyinin <10 ng/ml olması ciddi D vitamini eksikliği, 10-19 ng/ml olması D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml olması D vitamini yetersizliği ve >30 ng/ml olması yeterli D vitamini düzeyi olarak kabul edilmektedir(41). Düşük D vitamini düzeyi sekonder hiperparatiroidiye yol açar dolayısıyla osteoporoz ve kırık riskinde artışa yol açar. Özellikle güneş ışığından yeterince faydalanamayan kişilerin günlük 800 – 1000 IU D vitamini alması gerekmektedir(39).

Östrojen eksikliği kemik yapım ve rezorbsiyonu arasındaki dengeyi bozar. Ayrıca yeni kemik remodeling bölgelerinin aktivasyonuna yol açar. Böylece kemik dokusunda kaybın artmasına neden olur. Östrojen eksikliği RANK ligandı üretimini artırır ve OPG üretimini baskılar, osteoklast aktivasyonunu artırmış olur. Kemiğin trabeküler kemik kısmı östrojen eksikliğinden daha fazla etkilenmektedir. Gücünü trabeküler kısımdan alan vertebralarda kırık riski artmıştır. Uzun süreli yatak istirahati ve paralizi

durumları ciddi kemik kütlesi kaybı ile sonuçlanmaktadır. Fiziksel aktivite ise tersine kemik kütlesinde artış sağlamaktadır. Fiziksel aktiviteye erişkin dönemde başlanması çocukluk çağında başlanmasına göre daha az kemik kütlesi artışına yol açmaktadır(39).

Genetik ve edinsel hastalıklar zemininde osteoporoz gelişebilmektedir. Hipogonadal durumlar (turner sendromu, klinefelter sendromu), endokrin bozukluklar (cushing sendromu, akromegali, adrenal yetersizlik), gastrointestinal bozukluklar (malabsorbsiyon sendromları, ciddi karaciğer hastalığı), romatolojik hastalıklar (ankilozan spondilit, romatoid artrit), hematolojik hastalıklar (multiple myelom, lenfoma ve lösemiler), genetik hastalıklar (osteogenezis imperfekta, marfan sendromu) ve diğer bozukluklar (immobilizasyon, gebelik, multiple skleroz) osteoporoz gelişimine neden olabilecek kronik hastalıklar arasında sayılabilir(39).

Kliniklerde kullanılan birçok ilacın kemik dokusu üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır. Bu ilaçlar içerisinde ilk akla gelecek olan glukokortikoidlerdir. Yüksek dozda tiroid hormonu da remodelingi hızlandırarak kemik yıkımına sebep olmaktadır. Antikonvülzan ilaçlar D vitamini metabolizmasında yer alan sitokrom P450 sistemini indükledikleri için bu ilaçları kullananlarda D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği kemik hastalıkları görülebilir. Transplantasyon sonrası kullanılan siklosporin ve takrolimus gibi immunsupresif ilaçlar da kemik kaybına neden olabilmektedir. Aromataz inhibitörü ilaçlar meme kanserinde sıklıkla kullanılmakta ve östrojen seviyesini düşürerek kemik kaybına yol açmaktadır. Heparin ve gonadotropin-relasing hormon antagonistleri, kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan entekavir ve tenofovir osteoporoza yol açabilen diğer ilaçlardır(39).

Uzun süreli sigara kullanımı kemik mineral dansitesinin azalmasına ve osteoporoza yol açabilmektedir. Bu yan etkisi osteoblastlar üzerine direk toksik etkisi ve östrojen metabolizması üzerine olan etkisine bağlıdır. Ayrıca sigara kullanımı fiziksel aktivitede azlık, ek hastalıklar ve ek ilaç kullanımını da tetiklediği için de kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisi vardır(39).

2.2.3. Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporozda semptomların ortaya çıkmasından önce hastalığın başlangıcından itibaren uzunca bir süre geçmektedir. Osteoporotik vertebralarda kompresyon fraktürleri gelişebilir ve genellikle ağrısızdır. Ağrı belli bir zaman sonra aniden ortaya çıkabilir. Osteoporozun genellikle ilk belirtisi istirahat halinde veya bir nesneyi kaldırma gibi durumlarda olan ani sırt ağrısıdır. Öksürmek, hapşırmak ve ayakta durmak ağrıyı artırabilir. İstirahat halinde ise ağrı rahatlayabilir. Kompresyon fraktürleri genellikle torakolomber bileşkede (T12 – L1) meydana gelir. Torasik vertebradaki ön kompresyon fraktürleri zamanla kifoza sebep olabilir. Lomber vertebradaki kompresyon fraktürleri ise zamanla anatomik lomber lordozun düzleşmesine neden olabilir. Kompresyon fraktürlerine bağlı boyda kısalma, boy ve kol açıklığı arasında oransızlık gelişebilir. Boyda kısalma yıllar içerisinde gerçekleşir. Normalde ayakta dururken parmak uçları femur orta hizasına gelirken osteoporotik hastalarda diz seviyesine kadar inebilmektedir. Vertebral kompresyon kırığına bağlı olarak kas spazmı gelişir ve egzersiz intoleransına sebep olur. Aynı zamanda palpasyonla vertebral hassasiyet mevcuttur. Femur boynu fraktürleri osteoporozda en korkulan ve mortalitede artışa sebep olan kırıklardır. Bu hastalarda kalça ağrısı genellikle ilk şikayettir. Oluşan kırıklar ve immobilizasyon hastada depresyona ve sosyal ilişkilerde zayıflamaya da yol açabilir(42, 43).

2.2.4. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanısında DEXA, SEXA (tek enerjili x ray absorbsiyometri), BT ve USG gibi çeşitli yöntemler kulanılabilmektedir. DEXA en sık kullanılan KMY ölçüm aracıdır. Herhangi bir iskelet bölgesi ölçülebilmekle birlikte genellikle lomber vertebra ve femur üzerinden ölçümler değerlendirilmektedir. DEXA yönteminde iki farklı x ışını kemik üzerine gönderilerek kemiğin absorbe ettiği kısmı hesaplanır ve birim alana düşen mineralizasyon miktarı tahmin edilir. Birimi gr/cm²'dir. Hesaplanan mineralizasyon miktarının sağlıklı genç erişkin (20 – 30 yaş) popülasyonla karşılaştırılması ile T skoru elde edilir. Sağlıklı genç erişkin popülasyonun T skoru 0 SD olarak kabul edilir. T skorunun

-1 SD ve üzerinde olması normal KMY'yi gösterir. -1 SD ve -2,5 SD aralığında olması osteopeni olarak kabul edilirken -2,5 SD ve altında olması osteoporoz olarak kabul edilmektedir. DEXA ile hesaplanan birim alan başına düşen mineralizasyon miktarının hasta ile aynı yaş grubu ve aynı cinsiyette olan popülasyonla karşılaştırılması ile ise Z skoru elde edilir(41).

Laboratuarda kalsiyum ve PTH düzeyi ölçümü önemlidir. Yüksek kalsiyum miktarı ile birlikte yüksek PTH düzeyi hiperparatiroidiyi akla getirirken yüksek kalsiyum düzeyi ile birlikte düşük PTH düzeyi ve yüksek PTHrP düzeyi tespit edilmesi maligniteleri akla getirir. Düşük idrar kalsiyum atılımı (<50 mg/24 saat) malnütrisyon, malabsorbsiyon ve osteomalaziyi akla getirirken yüksek idrar kalsiyum atılımı (> 300 mg/24 saat) hiperkalsiüri belirtisidir. 25-OH D vitamini düzeyi ölçülmelidir ve hedef düzey olan 30 ng/ml'nin üzerine çıkartacak şekilde replasman yapılmalıdır. Sekonder nedenlerden hipertiroidi ve cushing sendromundan şüpheleniliyorsa tiroid fonksiyon testleri ve idrar kortizol düzeyi ölçülmelidir. Malabsorbsiyon ve malnütrisyondan şüphelenilen vakalarda serum albümin ve lipid düzeyleri ölçülmeli, tam kan sayımı yapılmalıdır. Asemptomatik olup yalnızca malabsorbsiyonla seyreden çölyak hastalığı için antigliadin, antiendomisyum ve transglutaminaz antikorları istenmelidir. Döküntü, multiple etkenli alerjiler, ishal ve flushing semptomları varsa mastositoz açısından 24 saatlik idrarda histamin ve serum triptaz ölçümü yapılmalıdır. Multiple myelom osteoporozla karışabilmektedir. Ayırt edilmesi için yan kafa grafisi çekilmeli, serum ve idrarda protein elektroforezi çalışılmalıdır(39, 44).

2.2.5. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisi geniş açılı bir yaklaşım gerektirmektedir. Altta yatan hastalıklar tespit edilip tedavi edilmeli, risk faktörleri tespit edilip önlenebilir olanlar önlenmeli, diyette düzenlemeler yapılmalı, farmakolojik tedavi verilmeli ve fraktürler zamanında tespit edilip tedavi edilmelidir(39).

Glukokortikoid ilaçların endikasyonları sıkı kontrol edilmeli ve mümkün olan en düşük dozda kullanılmalılar. Tiroid replasman tedavisi yapılırken tiroid

fonksiyonları kontrol edilmeli ve aşırı dozdan kaçınılmalıdır. Sigara ve alkol kullanan hastalar bırakmaları için bilgilendirilmelidir(39, 45).

Diyette yeterli kalsiyum alımı kemik yıkımını azaltmakta faydalıdır. Günlük kalsiyum ihtiyacı çocukluk döneminde 500 – 800 mg iken erişkin çağdan itibaren 1000 – 1300 mg'dır. Kalsiyum kaynağı yiyecekler süt, süt ürünleri (yoğurt, peynir, ayran) ve kalsiyumdan zenginleştirilmiş diğer yiyeceklerdir. Tek seferde 600 mg'a kadar alınan kalsiyum efektif olarak emilebilmektedir. Vitamin D ultraviyole ve ısının etkisi ile deride sentezlenmektedir. Ancak çoğu insan yeterli miktarda D vitamini (serum 25-OH D vit > 30 ng/ml) sentezleyebilecek düzeyde güneş ışığına maruz kalmamaktadır. Bu yüzden D vitamini desteği sıkça kullanılmaktadır(39, 45).

Egzersiz gençlerde kazanılabilecek maksimum kemik kütlesine ulaşmakta faydalıdır. Postmenopozal kadınlarda egzersiz kemik kütlesinin korunmasında faydalı iken artırılmasında bir katkısı bulunmamaktadır. Egzersiz bırakıldığında faydalı etkileri gerilemektedir. Egzersiz sadece kemik kütlesi üzerine değil kas kütlesi üzerine de etkilidir. Kas kütlesinin artırılması hem kas gücünü artırır hem de dengeyi iyileştirir. Böylece düşmeler önlenebilir ve fraktür oluşma riski azaltılabilir. Bu egzersizler ağırlık kaldırma, yürüme ve koşma gibi yer çekimine karşı olmalıdır. Yüzme ve su egzersizlerinin her ne kadar kemik kütlesi üzerine etkisi olmasa da kas gücü üzerine etkisinin olması nedeniyle faydalıdır. Egzersiz haftada üç gün düzenli olarak yapılmalıdır(39, 45).

Östrojen tedavisi menopozda olan kadınlarda kemik kaybında azalmaya ve kemik kütlesinde artışa yol açmaktadır. Oral formda esterifiye östrojenler 0,3 mg/gün dozunda, konjuge östrojenler 0,625 mg/gün dozunda ve etinil östradiol 30 mcg/gün dozunda kullanılır. Yapılan çalışmalarda postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi ile vertebral fraktürlerin insidansında azalma tespit edilmiştir. Progestinler uterusu olan kadınlarda endometrial karsinom riskini azaltmak için östrojenlerle kombine olarak kullanılırlar. Ancak progestinler meme dokusunda karsinom riskini artırabilirler. Tamoksifen ve raloksifen selektif östrojen reseptör modülatörleridir. Tamoksifen osteoporoz tedavisinden çok

meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Tamoksifenin meme kanserinden koruyucu etkisinin yanında uterus kanseri riskini artırmaktadır. Raloksifen ise osteoporoz tedavisinde 60 mg/gün dozunda kullanımda olan bir ilaçtır. Bu ilaç da kemik dokusu üzerine östrojenik etkilidir ancak tamoksifenden farklı olarak uterus kanseri riskinde artışa neden olmaz(39, 45).

Bifosfonatlar kemik matriksi içerisinde bulunan pirofosfatlara yapıca benzeyen, osteoklast fonksiyonlarını inhibe eden ve kısmen osteoklast apopitozisini indükleyen ilaçlardır. Alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat, zoledronat ve etidronat osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlardır. Alendronat haftalık tek doz 70 mg ve günlük tek doz 10 mg olarak oral yoldan kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kemik turnoverını yavaşlattığı ve kırık riskini azalttığı tespit edilmiştir. Özefagus irritasyonu etkisinden dolayı bol su ile dik pozisyonda içilmeli ve sonrasında 30 dakika boyunca dik pozisyonda kalınmalıdır. Risedronatın ise haftalık 35 mg olarak kullanılan ve günlük 5 mg olarak kullanılan formları mevcuttur. Etidronat Paget hastalığı ve hiperkalsemide kullanıma giren ilk bifosfonatlardandır. Osteoporoz tedavisinde kullanılmamaktadır. İbandronat ise 150 mg/gün dozunda oral yoldan ve her 3 ayda bir 3 mg enjeksiyon ile kullanılan bifosfonatlardır. Zolendronat ise yılda bir kez 4 mg olarak intravenöz yoldan uygulanan bifosfonattır(39, 45).

Kalsitonin tiroid bezi tarafından üretilen bir hormondur ve beş yılı aşkın süredir postmenopozal dönemde olan kadınlarda osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Kalsitonin osteoklast aktivitesini baskılamaktadır. Premenopozal ve erken postmenopozal osteoporoz tedavisinde yeri yoktur. Nazal sprey ve enjektabl formu mevcuttur. Kemik kütlesinde küçük artışlar sağlamasına rağmen vertebral fraktürlerin önlenmesinde etkinliği kanıtlanamamıştır. PTH paratiroid bezinden salgılanan ve kalsiyum dengesinde rolü olan bir hormondur. Endojen PTH'ya bağlı kronik hiperparatiroidide beklenen durum kemik kaybıdır. Yapılan çalışmalarda PTH'nın hafif düzeyde yüksekliğinin kemik kütlesinin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. PTH

analoğunun en uygun tedavi şekli monoterapi ve ardından bifosfonatla tedavidir(39, 45).

Flor tedavisinin osteoprogenitör hücreleri uyardığı ve kemik kütlesinin korunmasında faydalı olduğu düşünülmektedir. Ancak kemik kırıkları üzerine olumlu bir etkisi yoktur. Hatta yüksek doz flor kullanımının kemik kırıklarını arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden osteoporoz tedavisinde kullanılmamaktadır. Stronsiyum ranelat osteoporoz tedavisinde kullanılan orta düzey antirezorbtif bir ilaçtır. Hidroksiapatit ile birleşerek kalsiyumun yerine geçer. Kemik fraktürlerinin önlenmesinde ve kemik kütlesinin korunmasında etkilidir. Denosumab osteoklast öncü hücrelerinin diferansiasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eden monoklonal bir antikordur. 6 ayda bir kez subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Diğer ajanlarla kontrol alınamayan osteoporotik erkek ve postmenopozal kadınlarda kemik kütlesinin korunmasında ve kırıkların önlenmesinde etkilidir. Denosumabın 6 ayda bir yapılması tedaviye uyumu artırır. Kemik minerallerine bağlanmaması, geri dönüşümlü olması ve böbreklerden atılmaması bifosfonatlara göre avantajlarıdır(39, 45).

Odanacatib son yıllarda çalışmaları yapılan geri dönüşümlü bir katepsin k inhibitörüdür. Osteoklast yaşam süresini etkilemeden yalnızca fonksiyonunu bozar. Böylece kemik turnoverı etkilenmemiş olur. Yapılan ilk çalışmalarda kemik kütlesinin korunmasında etkili bulunmuştur. GLP-2 (glukagon benzeri peptit - 2) alınan yiyeceklere yanıt olarak intestinal mukozadan salgılanan polipeptit bir hormondur. Gece yatarken alındığında kemik formasyonunu etkilemeden kemik rezorbsiyonunu engellemektedir(46).

Farmakolojik tedavilere ek olarak fizik tedavi uygulamaları da osteoporoz tedavisinde önemlidir. Yüzeyel ısı uygulamaları, sıcak su havuzları, TENS (Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu), sırt korsesi gibi gövde ortezleri, özel yürüteçler ve düşme esnasında koruyucu olan trokanterik yastıkçıklar kullanılabilir. Bunların yanında uygun masaj ve egzersizler fizyoterapist eşliğinde yapılabilmektedir. Düşmeye ve kırığa yol açabilecek risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Alkol alımının azaltılması, anksiyolitik ilaçlar gibi ortostatik hipotansiyona neden olabilecek ilaçların tespit

edilip kontrol altında tutulması ve noktürisi olan hastaların düşme riski nedeniyle kullanıyorsa diüretik dozunun azaltılması veya günün erken saatlerine kaydırılması gerekmektedir. Ayrıca yaşam alanı içerisinde düşmeye sebep olabilecek kablolar, kaygan halılar ve hareketli eşyalar ortadan kaldırılmalıdır. Ev içerisindeki aydınlatmalar yeterli düzeyde olmalıdır. Görme problemi olan veya denge kaybına neden olabilecek nörolojik hastalığı olan hastalar da tedavileri düzenlenerek travmadan korunmalıdırlar(39, 45).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

01.07.2019 ile 31.12.2019 tarihleri arasında hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine ayaktan başvuran veya gastroenteroloji kliniğimize herhangi bir yoldan (polikliniten, acil servisten, diğer kliniklerden devir yoluyla vb.) yatışı yapılan karaciğer sirozu tanısı olan 50 hastaya prospektif olarak DEXA testi uygulandı. Hastanemiz Nükleer Tıp bölümünden hastalara verilen DEXA test sonuçları ile hastaların KMY'leri elde edildi. Kontrol grubuna ise 01.07.2019 ile 31.12.2019 tarihleri arasında genel dahiliye ve endokrinoloji polikliniklerimize başvuran herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 50 hasta dahil edildi. Bu hastalara DEXA testi çekilerek osteoporoz sıklığı tespit edildi. Ayrıca tüm hastalara ait yaş, cinsiyet, hastalık etiyolojisi, gelişen komplikasyonları, Child-Pugh skoru, sodyum ile düzeltilmiş MELD (Model for End-stage Liver Disease) skoru, serum D vitamini ve düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyleri hastalarımızdan rutin istenen tetkikler üzerinden saptandı. Elde edilen veriler ışığında Erzurum ve çevresindeki karaciğer sirozu hastalarında osteoporoz sıklığı analiz edildi ve benzer yaş gurubunda olan sağlıklı kontrol grubunun verileri ile karşılaştırıldı.

Elde edilen tüm veriler Microsoft Excel 2013 programına kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS (Statictical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik programı kullanıldı. SPSS'de Kolmogorov-Smirnov testi ile grup dağılımlarının normal olduğu görüldü. Daha sonra Student's t-test ile hasta ve kontrol grubunun verileri analiz edildi.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakiltesi Hastanesi Gastroenteroloji poliklinik ve kliniğinde takip edilen karaciğer sirozu tanılı 50 hasta incelendi. Aynı zamanda genel dahiliye ve endokrinoloji kliniklerimize başvuran herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 50 hasta kontrol grubu olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen karaciğer sirozu tanılı 50 hastanın 32'si (%64) erkek, 18'i (%36) kadındı. Kontrol grubuna dahil edilen 50 hastanın ise 15'i (%30) erkek, 35'i (%70) kadındı.

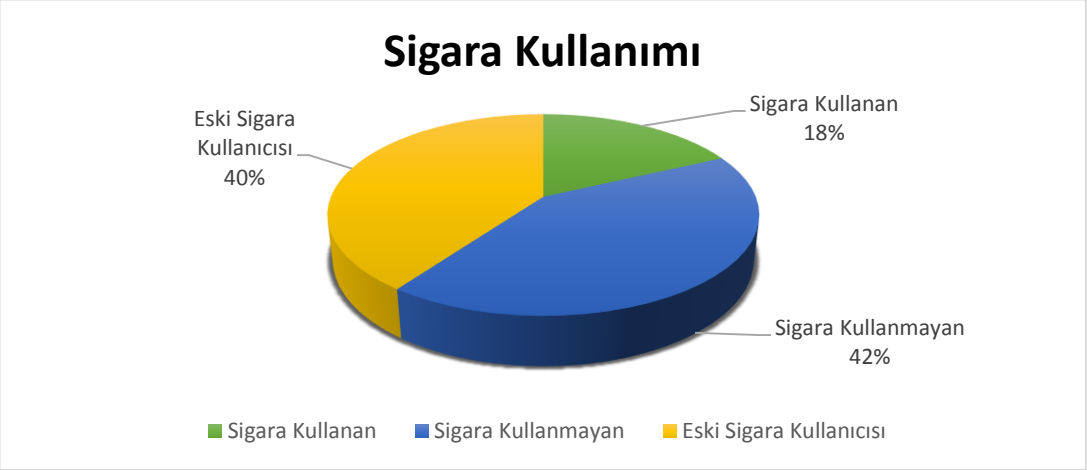
Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunun yaşları 31 ile 80 arasında değişmekte olup ortalaması 58,18 ± 10,67 olarak bulundu. Kontrol grubunun yaşları ise 33 ile 83 arasında değişmekte olup ortalaması 59,82 ± 11,54 olarak bulundu. Yaş dağılımları açısından karşılaştırıldığında karaciğer sirozu tanılı hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi(P=0,463).

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunun VKİ ortalaması 27,62 ± 3,65 kg/m^2 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun VKİ ortalaması ise 29,46 ± 5,26 kg/m^2 olarak hesaplandı. VKİ açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı(P=0,045). Tablo-2'de hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları, yaş ortalamaları ve VKİ ortalamaları gösterilmiştir.

Tablo-2: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlerine göre dağılımı, yaş ortalamaları ve VKİ ortalamaları

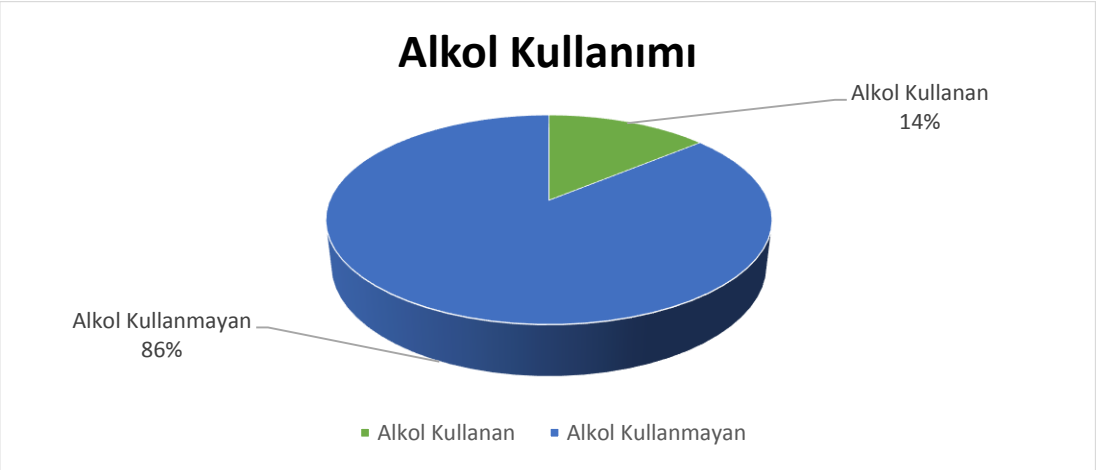
	CİNSİYET		**YAŞ ORTALAMASI**	**VKİ ORTALAMASI (kg/m^2)**
	ERKEK	**KADIN**		
HASTA GRUBU	32 (%64)	18 (%36)	58,18 ± 10,67	27,62 ± 3,65
KONTROL GRUBU	15 (%30)	35 (%70)	59,82 ± 11,54	29,46 ± 5,26

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda 9 (%18) hasta sigara kullanıyordu, 21 (%42) hasta hiç sigara kullanmamıştı, 20 (%40) hasta ise hayatının bir döneminde sigara kullanıcısı olmuş ancak son 1 yıldan önce bırakmıştı. Sigara kullanma dağılımları Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Hasta grubunun sigara kullanma dağılımı

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda 7 hasta (%14) alkol kullanmaktaydı, 43 (%86) hasta ise alkol kullanmamaktaydı. Alkol kullanma dağılımları Şekil-2'de gösterilmiştir.



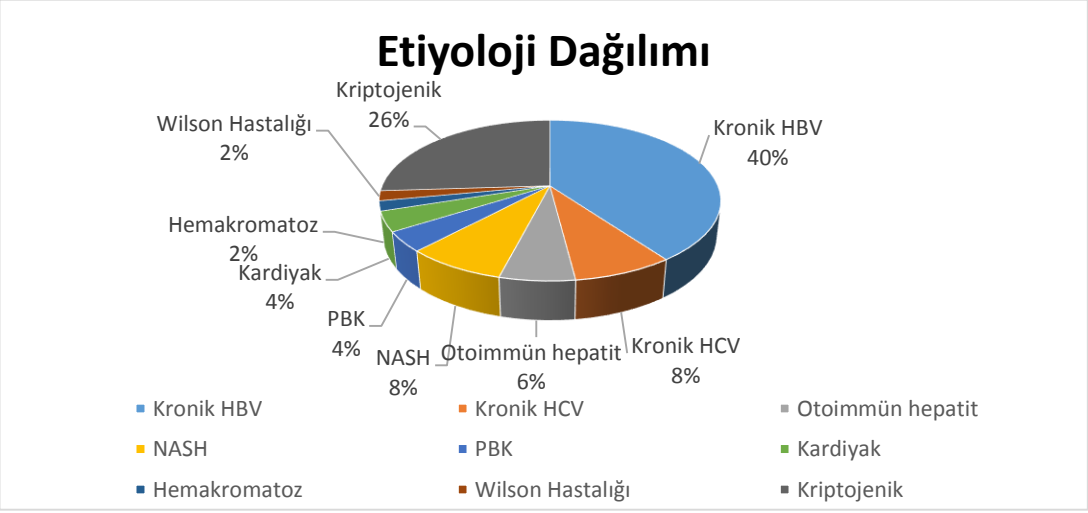
Şekil-2: Hasta grubunun alkol kullanma dağılımı

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda 18 kadın hasta bulunmaktaydı. Bunlardan 5 hasta premenopozal dönemde, 13 hasta ise postmenopozal dönemdeydi. Kontrol grubunda ise 35 kadın hasta vardı. Bunlardan 6 hasta premenopozal dönemde iken 29 hasta postmenopozal dönemdeydi. Hasta ve kontrol gruplarının menopoz durumları Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Hasta ve kontrol gruplarının menopoz durumları

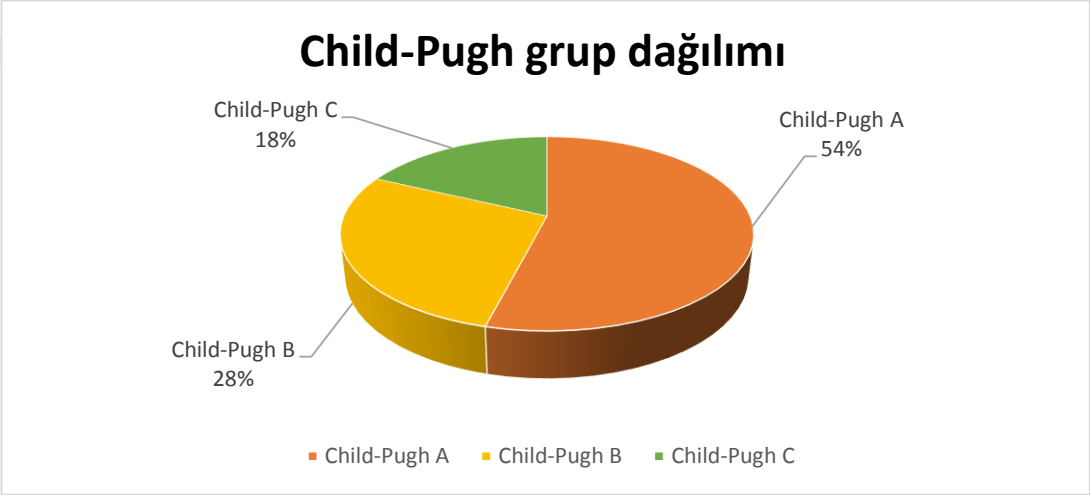
	Premenopozal	**Postmenopozal**	**Toplam**
Hasta Grubu	5	13	18
Kontrol Grubu	6	29	35

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubu etiyolojik açıdan incelendiğinde 20 (%40) hastanın kronik HBV enfeksiyonuna bağlı olduğu, 13 (%26) hastanın kriptojenik olarak kabul edildiği, 4 (%8) hastanın kronik HCV enfeksiyonuna bağlı olduğu, 4 (%8) hastanın NASH (nonalkolik steatohepatit)'e bağlı olduğu, 3 (%6) hastanın otoimmün hepatite bağlı olduğu, 2 (%4) hastanın primer biliyer kolanjiopatiye bağlı olduğu, 2 (%4) hastanın kardiyak hastalığa bağlı olduğu, 1 (%2) hastanın hemokromatozis hastalığına bağlı olduğu ve 1 (%2) hastanın Wilson hastalığına bağlı olduğu görüldü. Şekil-3'te hastaların etiyolojik dağılımları gösterilmiştir.

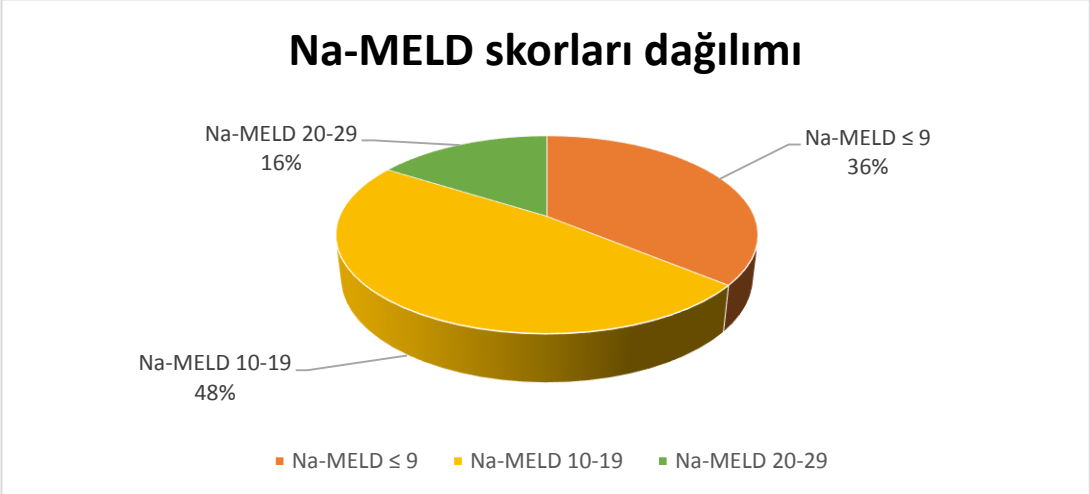


Şekil-3: Hasta grubunun etiyolojik dağılımı

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda 27 (%54) kişinin Child-Pugh A grubunda olduğu, 14 (%28) kişinin Child-Pugh B grubunda olduğu ve 9 (%18) kişinin Child-Pugh C grubunda olduğu tespit edildi. Aynı grubun sodyum ile düzeltilmiş yeni MELD skorları hesaplandığında ise 18 (%36) hastanın skorunun 9 ve altında olduğu, 24 (%48) hastanın skorunun 10 ile 19 arasında olduğu ve 8 (%16) hastanın skorunun 20 ile 29 arasında olduğu tespit edildi. Şekil-4'te hasta grubunun Child-Pugh grup dağılımı ve şekil-5'te hasta grubunun sodyum ile düzeltilmiş MELD skorları dağılımı gösterilmiştir.

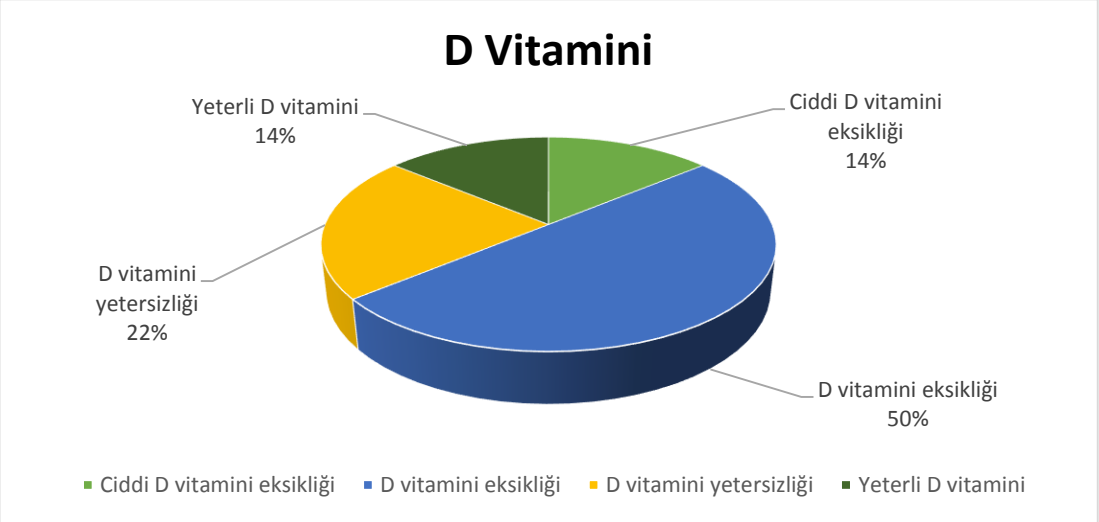


Şekil-4: Hasta grubunun Child-Pugh grup dağılımı

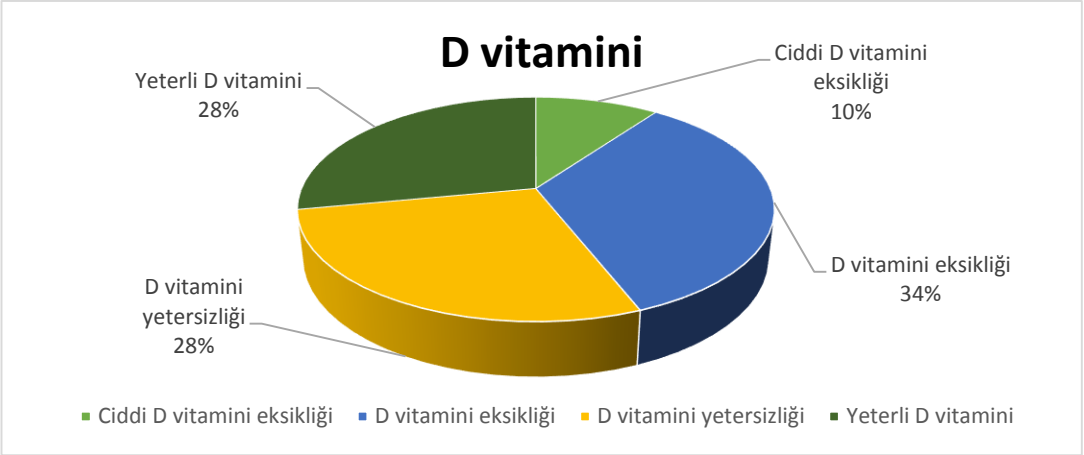


Şekil-5: Hasta grubunun sodyum ile düzeltilmiş MELD skorları dağılımı

Karaciğer sirozu tanılı grupta D vitamini düzeyi 4 – 53 ng/ml aralığında değişmekteydi ve ortalaması 18,76 ± 9,89 ng/ml olarak tespit edildi. 7 (%14) hastada ciddi D vitamini eksikliği, 25 (%50) hastada D vitamini eksikliği, 11 (%22) hastada D vitamini yetersizliği ve 7 (%14) hastada yeterli D vitamini düzeyi bulundu. Kontrol grubunda ise D vitamini düzeyi 1 – 91 ng/ml aralığında değişmekteydi ve ortalaması 23,48 ± 14,15 ng/ml olarak tespit edildi. 5 (%10) hastada ciddi D vitamini eksikliği, 17 (%34) hastada D vitamini eksikliği, 14 (%28) hastada D vitamini yetersizliği ve 14 (%28) hastada yeterli D vitamini düzeyi bulundu. D vitamini düzeyleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(P=0,056). Her iki grubun toplamında erkek cinsiyette D vitamini düzeyi ortalaması 17,45 ± 8,13 ng/ml iken kadın cinsiyette 24,38 ± 14,5 ng/ml olarak tespit edildi. D vitamini düzeyi açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulundu(P=0,005). Hasta grubunun ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi açısından dağılımları Şekil-6 ve Şekil-7'de gösterilmiştir.



Şekil-6: Hasta grubunun D vitamini düzeyleri



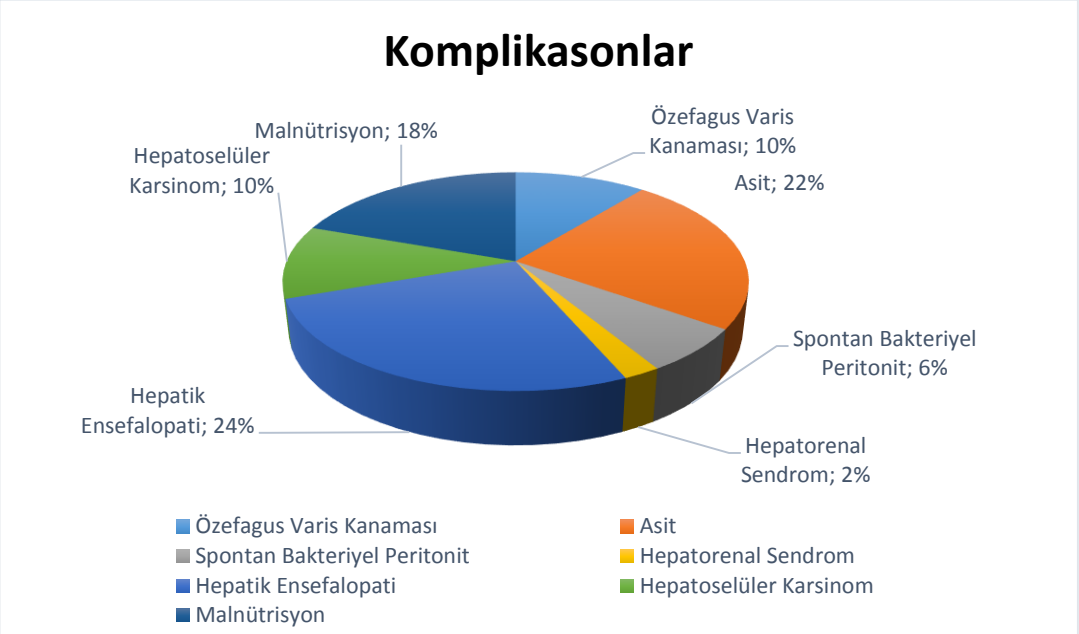
Şekil-7: Kontrol grubunun D vitamini düzeyleri

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda düzeltilmiş kalsiyum değerleri 8,3 – 10,4 mg/dl aralığında değişmekteydi ve ortalaması 9,27 ± 0,46 mg/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise düzeltilmiş kalsiyum değerleri 8 – 11,2 mg/dl aralığında değişmekteydi ve ortalaması 9,29 ± 0,59 mg/dl olarak tespit edildi. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri hasta grubu ve kontrol grubu için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(P=0,83). Her iki grubun toplamında erkek cinsiyette düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ortalaması 9,31 ± 0,46 mg/dl iken kadın cinsiyette 9,24 ± 0,58 mg/dl olarak tespit edildi. Erkek ve kadın cinsiyetlerin düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(P=0,5).

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda gelişen komplikasyonlar incelendi. 12 (%24) hastanın en az bir kez HE geçirdiği, 11 (%22) hastada assit geliştiği, 9 (%18) hastada malnütrisyon geliştiği, 5 (%10) hastanın en az bir kez ÖVK geçirdiği, 5 (%10) hastada HCC geliştiği, 3 (%6) hastanın en az bir kez SBP geçirdiği ve 1 (%2) hastanın HRS tanısı aldığı tespit edildi. Şekil-8'de hastalarda gelişen komplikasyonlar gösterilmiştir.

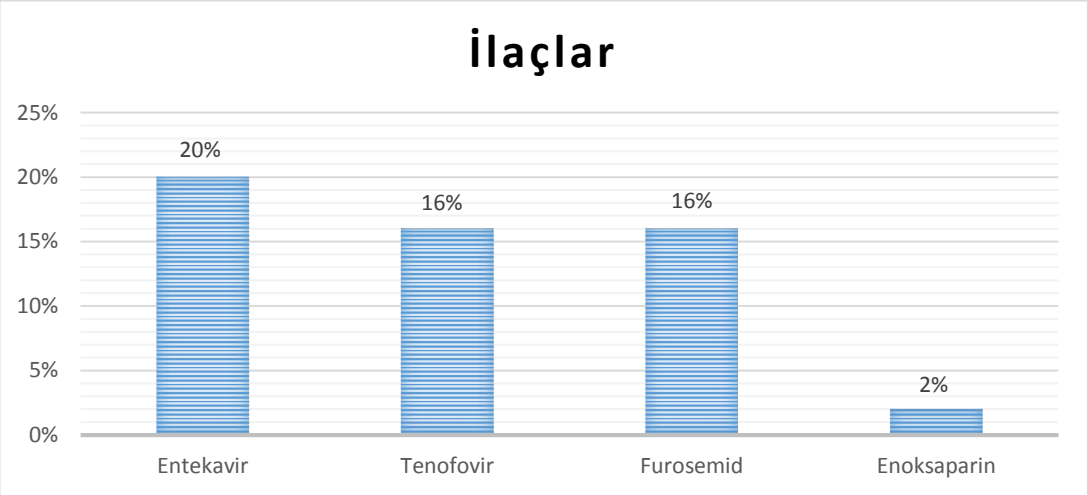
ÖVK gelişen hastalar incelendiğinde 1 (%2) hastanın erkek, 4 (%8) hastanın ise kadın olduğu görüldü. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında hasta kadınlarda ÖVK oranı hasta erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu(P=0,031).

Assit, SBP, HRS, HE, HCC ve malnütrisyon açısından erkek ve kadın hastaların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.



Şekil-8: Hastalarda gelişen komplikasyonlar

Karaciğer sirozu tanılı hastaların kullandığı ilaçlar incelendi. Bu grupta 10 (%20) hastanın entekavir kullandığı, 8 (%16) hastanın tenofovir kullandığı, 8 (%16) hastanın furosemid kullandığı ve 1 (%2) hastanın ise enoksaparin kullandığı tespit edildi. Şekil-9'da hasta grubunda ilaçların kullanım sıklıkları gösterilmiştir.



Şekil-9: Hasta grubunda ilaçların kullanım sıklıkları

Hasta grubunda entekavir kullanan hastaların DEXA testi T skoru ortalaması -1,73 ± 1,33 SD olarak bulundu. Entekavir kullanmayan hastaların DEXA testinde T skoru ortalaması -1,59 ± 1,39 SD olarak bulundu. Entekavir kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların DEXA testindeki T skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı(P=0,78).

Hasta grubunda tenofovir kullanan hastaların DEXA testi T skoru ortalaması -0,37 ± 1,18 SD olarak bulundu. Tenofovir kullanmayan hastaların DEXA testinde T skoru ortalaması -1,81 ± 1,38 SD olarak bulundu. Tenofovir kullanan ve kullanmayan hastaların DEXA testindeki T skorları karşılaştırıldığında ilacı kullanmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı T skoru düşüklüğü tespit edildi(P=0,008).

Hasta grubunda furosemid kullanan hastaların DEXA testi T skoru ortalaması -1,98 ± 1,83 SD olarak bulundu. Furosemid kullanmayan hastaların DEXA testinde T skoru ortalamaları -1,51 ± 1,37 SD olarak bulundu. Furosemid kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların DEXA testindeki T skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı(P=0,4).

Bu ilaçların dışında enoksaparin kullanan bir hasta olduğu için üzerinde istatistiksel çalışma yapılmadı. Karaciğer sirozu tanılı hastaların kullandığı ilaçlar ile DEXA testlerindeki T skorlarının ilişkisi Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Karaciğer sirozu tanılı hastaların kullandığı ilaçlar ile DEXA testlerindeki T skorlarının ilişkisi

	Kulanan hastaların T skoru ortalaması (SD)	**Kullanmayan hastaların T skoru ortalaması (SD)**
Entekavir	-1,73 ± 1,33	-1,59 ± 1,39
Tenofovir	-0,37 ± 1,18	-1,81 ± 1,38
Furosemid	-1,98 ± 1,83	-1,51 ± 1,37

Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunun DEXA testi T skorları incelendiğinde -4,4 ile 3,1 SD aralığında değiştiği görüldü. T skorlarının ortalaması -1,58 ± 1,44 SD olarak hesaplandı. Kontrol grubunun DEXA testi T skorları incelendiğinde -3,6 ile 1,6 SD aralığında değiştiği görüldü. T skorlarının ortalaması -1,01 ± 1,32 SD olarak hesaplandı. T skorları karşılaştırıldığında karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptandı(P=0,042).

Hasta grubunda 15 (%30) hastanın KMY'si normal ve 35 (%70) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. KMY'si düşük olan grupta ise 20 (%40) hastada osteopeni ve 15 (%30) hastada osteoporoz tespit edildi. Kontrol grubunda ise 23 (%46) hastanın KMY'si normal ve 27 (%54) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. KMY'si düşük olan grupta ise 19 (%38) hastada osteopeni ve 8 (%16) hastada osteoporoz tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarının KMY'lerine göre dağılımları Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Hasta ve kontrol gruplarının KMY'lerine göre dağılımları

	NORMAL	**OSTEOPENİ**	**OSTEOPOROZ**
HASTA GRUBU	15 (%30)	20 (%40)	15 (%30)
KONTROL GRUBU	23 (%46)	19 (%38)	8 (%16)

Aynı zamanda normal KMY'li, ostopenik ve osteoporotik hastalar etiyolojilerine göre gruplandırıldı. Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olan 6 (%12) hastanın KMY'si normal, 14 (%28) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. KMY'si düşük olan grupta en sık görülen etiyoloji kronik HBV enfeksiyonu olarak tespit edildi. Kronik HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olan 2 (%4) hastanın KMY'si normal, 2 (%4) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. Otoimmün hepatite bağlı karaciğer sirozu olan 3 (%6) hastanın da KMY'si düşük olarak bulundu. Primer biliyer kolanjiopatiye bağlı karaciğer sirozu olan 2 (%4) hastanın KMY'si normal, 2 (%4) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. Kardiyak hastalıklara bağlı karaciğer sirozu olan 2 (%4)

hastanın da KMY'si düşük olarak bulundu. Hemokromatozise bağlı karaciğer sirozu olan 1 (%2) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. Wilson hastalığına bağlı karaciğer sirozu olan 1 (%2) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. Kriptojenik karaciğer sirozu olan 6 (%12) hastanın KMY'si normal, 11 (%22) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. Hasta grubunun normal KMY'si olan, osteopenik olan ve ostoporotik olan hasta sayıları ile ilgili bilgileri Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Hasta grubunun normal KMY'si olan, osteopenik olan ve ostoporotik olan hasta sayıları

Etiyoloji	**Normal**	**Osteopeni**	**Osteoporoz**
Kronik HBV	6 (%12)	11 (%22)	3 (%6)
Kronik HCV	2 (%4)	1 (%2)	1 (%2)
Kronik Alkol Kullanımı	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Otoimmün	0 (%0)	1 (%2)	2 (%4)
NASH	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Primer Biliyer Kolanjiopati	1 (%2)	1 (%2)	0 (%0)
Kardiyak	0 (%0)	0 (%0)	2 (%4)
Hemokromatoz	0 (%0)	1 (%2)	0 (%0)
Wilson	0 (%0)	1 (%2)	0 (%0)
Kriptojenik	6 (%12)	4 (%8)	7 (%14)
Toplam	**15 (%30)**	**20 (%40)**	**15 (%30)**

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda karaciğer sirozu tanılı 50 hasta ve aynı yaş grubunda sağlıklı 50 kontrol grubu hastasına DEXA testi uygulanarak T skorları incelendi. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda 32 erkek ve 18 kadın mevcuttu. Kontrol grubunda ise 15 erkek ve 35 kadın hasta mevcuttu.

Hasta grubunun yaş ortalaması 58,18 ± 10,67 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 59,82 ± 11,54 olarak bulundu. Yaş dağılımları açısından karşılaştırıldığında karaciğer sirozu tanılı hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi(P=0,463).

Çalışmamızda hasta grubunun VKİ ortalaması 27,62 ± 3,65 kg/m^2 iken kontrol grubunun VKİ ortalaması 29,46 ± 5,26 kg/m^2 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun VKİ ortalaması hasta grubunun VKİ ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Osteoporoz ülkemizde ve dünyada özellikle postmenopozal kadınlarda görülen mortalite ve morbiditede artışa yol açan önemli bir hastalıktır. Osteoporoz tanısından önce değerlendirilmesi gereken risk faktörleri vardır. Osteoporoz dışındaki birçok hastalıkta yüksek VKİ risk faktörü olarak kabul edilir. Osteoporozda ise bunun aksine risk faktörlerinden birisi düşük vücut kütle indeksidir. Düşük VKİ yalnızca osteoporoz için değil kemik kırıklarında artış için de risk teşkil etmektedir. Obez hastaların düşme riski daha yüksek olmasına rağmen kemiklerin etrafını saran yağ dokusunun koruyucu etkisinden dolayı kırık riskinde artıştan söz edilmemektedir(47).

B. Garrera ve arkadaşları tarafından 845 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kadınların yaş ortalaması 75,5 ± 4,5'di, erkeklerin ise 75,6 ± 4,6'ydı. Hastalar VKİ'ye göre 25 -30 kg/m^2 ve 30-35 kg/m^2 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. VKİ 25 – 30 kg/m^2 aralığında olan grupta osteoporoz oranı kadınlarda %34, erkeklerde %13 olarak hesaplanmıştır. VKİ 30 – 35 kg/m^2 aralığında olan grupta ise osteoporoz oranı kadınlarda %21, erkeklerde %9 olarak hesaplanmıştır. VKİ yüksek olan grupta osteoporoz riskinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır(48).

Bizim çalışmamızda kontrol grubunun DEXA testinde T skoru ortalamasının daha yüksek olmasının bir sebebinin de VKİ ortalamasının hasta grubuna göre daha yüksek olması olabileceği düşünüldü.

Karaciğer sirozunun etiyolojisinde kronik viral hepatitler, alkol, kalıtsal metabolik hastalıklar, NASH, kardiyak hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve toksik hastalıklar gibi pek çok durum yer alabilmektedir. Dünyada ve ülkemizde etiyolojide en sık sebepler viral hepatitler ve alkoldür(10).

H. Enomoto ve arkadaşları tarafından Japonya'da 48 621 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada karaciğer sirozunun etiyolojisi araştırılmıştır. Bu çalışmada etiyoloji olarak %48,2 kronik HCV enfeksiyonu, %19,9 kronik alkol kullanımı, %11,5 kronik HBV enfeksiyonu, %6,6 kriptojenik, %6,3 NASH, %3,4 kolestaz (primer sklerozan kolanjit ve primer biliyer kolestaz), %2,7 otoimmün hepatit, %0,4 kardiyak hastalık, %0,6 herediter metabolik hastalıklar ve %0,06 ilaç ilişkili karaciğer hasarı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 20 (%40) hastanın kronik HBV enfeksiyonuna bağlı, 13 (%26) hastanın kriptojenik olarak kabul edildiği, 4 (%8) hastanın kronik HCV enfeksiyonuna bağlı olduğu, 4 (%8) hastanın NASH'e bağlı olduğu, 3 (%6) hastanın otoimmün hepatite bağlı olduğu, 2 (%4) hastanın primer biliyer kolanjiopatiye bağlı olduğu, 2 (%4) hastanın kardiyak hastalığa bağlı olduğu, 1 (%2) hastanın hemokromatozis hastalığına bağlı olduğu ve 1 (%2) hastanın Wilson hastalığına bağlı olduğu görüldü. H. Enomoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada karaciğer sirozunun en sık etiyolojik sebebi olarak kronik HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise en sık sebep olarak kronik HBV enfeksiyonu tespit edilmiştir. H. Enomoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada etiyolojik sebep tespit edilemeyen ve kriptojenik olarak kabul edilen hasta oranı %6,6 iken bizim çalışmamızda %26 olarak tespit edilmiştir. Kriptojenik etiyolojinin bizim çalışmamızda yüksek oranda çıkmasının sebebi H. Enomoto ve arkadaşlarının çalışmasına göre hasta sayısının az olması olarak düşünüldü. Kronik HBV enfeksiyonu H. Enomoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 3. sırada iken bizim çalışmamızda en sık sebeptir. H. Enomoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kronik alkol kullanımı 2. sırada yer alırken bizim

çalışmamızda kronik alkol kullanımına bağlı karaciğer sirozu tespit edilememiştir. Bu durum ülkemiz insanlarının dini ve kültürel sebeplerden dolayı alkol tüketiminin düşük olması ve çalışmamızın popülasyonunun 50 hasta ile sınırlı olması olarak düşünülmüştür(49).

D. Kim ve arkadaşları tarafından ABD'de yapılan 100 000 vakalı başka bir çalışmada ise karaciğer sirozu etiyolojisi araştırılmış ve %32,1 kronik HCV enfeksiyonu, %61,1 kronik alkol kullanımı, %2,6 kronik HBV enfeksiyonu ve %4,2 NASH bulunmuştur. Bu çalışmada en sık etiyolojik sebep Japonya ile benzer şekilde kronik HCV enfeksiyonu iken bizim çalışmamızda %40 kronik HBV enfeksiyonu bulunmuştur. Yine D. Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kronik alkol kullanımına bağlı 2. en sık sebep olarak bulunurken bizim çalışmamızda etiyolojik faktör olarak tespit edilememiştir. Bu durum da ülkemiz insanlarının dini ve kültürel sebeplerden dolayı alkol tüketiminin düşük olması ve çalışmamızın popülasyonunun 50 hasta ile sınırlı olmasına bağlanmıştır(50).

D vitamini normal kemik ve kalsiyum metabolizmasının sağlanması için gerekli bir hormondur. D vitamini eksikliği sonucunda kalsiyum emilimi bozulur, PTH düzeyi yükselir ve kemik dokusundan kalsiyum rezorbsiyonu başlar. Bunun sonucunda KMY azalır ve osteoporoz meydana gelir. Kalsiyum ve kemik metabolizmasının dengede tutulabilmesi için D vitamini düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde tutulması gerelmektedir. Karaciğer sirozunda 1-α hidroksilasyonun bozulması, malabsorbsiyon, azalmış enterohepatik sirkülasyon ve artmış idrarla atılım nedenleriyle D vitamini düzeyi düşmektedir(41).

V. Goral ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 55 karaciğer sirozu tanılı hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu osteodistrofi açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hasta grubunda D vitamin düzeyi ortalaması 18,6 ± 13,3 ng/ml olarak hesaplanırken kontrol grubunda ise 18,4 ± 8,9 ng/ml olarak hesaplanmıştır. İki grup D vitamini açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise karaciğer sirozu tanılı grupta D vitamini düzeyi ortalaması 18,76 ± 9,89 ng/ml

iken kontrol grubunda D vitamini düzeyi ortalaması 23,48 ± 14,15 ng/ml olarak tespit edildi. D vitamini düzeyleri açısından V. Goral ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(51).

Karaciğer sirozlu hastalarda beklenen komplikasyonlar portal hipertansiyon, ÖVK, assit, SBP, splenomegali ve hipersplenizm, HE, HRS, HPS, malnütrisyon, koagülopati, hepatik osteodistrofi, hematolojik bozukluklar ve HCC'dir. Gelişen komplikasyonlar hastaların mortalitesinde ve morbiditesinde artışa yol açabilmektedir. Bazen hastalar karaciğer sirozunun farkında olmadan yaşamlarını sürdürürken gelişen bir komlikasyon nedeniyle tanı alabilmektedirler(3).

Hepatik ensefalopati karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülen nöropsikiyatrik anormalliklerdir. Bozulmuş karaciğer fonksiyonu neticesinde artan amonyak düzeyi beyin fonksiyonlarını baskılamaktadır. Nöropsikiyatrik anormallikler uykusuzluktan başlayarak konfüzyon, stupor ve komaya ilerleyebilen bir yelpazededir. HE gelişen hastalarda altta yatan presipite edici bir faktör olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. GIS kanaması, konstipasyon, SBP, hipotansiyon, hipoksi ve sepsis presipite edici faktörlerden bazılarıdır. Assit periton boşluğunda patolojik düzeyde serbest sıvı toplanmasıdır ve sebebi ne olursa olsun ilk saptandığında mutlaka parasentez ile tetkik edilmelidir. Karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen bir hastada gelişen assit sirozun kendisinden kaynaklanabileceği gibi enfekte olabilir veya malignite gelişmiş olabilir. Assit gelişmiş karaciğer sirozlu hastalar bu noktadan itibaren dekompanse evrede kabul edilmektedirler. Dolayısıyla assit gelişimi prognozun kötü olduğunu göstermektedir(30).

JC Lai ve arkadaşları tarafından 1044 karaciğer sirozu tanılı hasta üzerinde yapılan çalışmada HE sıklığı %41 ve assit sıklığı %36 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise HE sıklığı %24 (12 hasta) ile en sık görülen komplikasyon ve assit %22 (11 hasta) sıklığı ile en sık ikinci komplikasyon olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda HE ve assit gelişme sıklığı JC Lai ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşüktür. Bunun sebebi olarak

bölgemizde bulunan karaciğer sirozlu hastaların düzenli aralıklarla takip edilmesi, hastaların tavsiye ve tedavilere uyumunun sağlanması olarak düşünülmüştür(52).

Malnütrisyon siroz hastalarında yaygın bir komplikasyondur. Sirozda malnütrisyon olmasının sebepleri beslenme bozukluğu, malabsorbsiyon, metabolik anormallikler ve artmış protein yıkımı olarak sayılabilir. Bunların yanında karaciğer sirozunun etiyolojisinde önemli yere sahip olan kronik alkolizm malnütrisyonun başlıca sebeplerinden birisidir. Özefagus varisleri karaciğer sirozunda görülen portal hipertansiyonun bir sonucudur. Varislerin kanaması ölümcül olabilen ciddi bir komplikasyondur ve aynı zamanda dekompansasyonu göstermektedir. Karaciğer sirozuna ilk tanı koyulduğunda özefagus varisleri tespit edilip profilaktik tedavisi verilmelidir. Assiti bulunan her hastaya parasentez yapılmalı ve peritonit varsa tedavisi verilmelidir. Alınan assit sıvısından hücre sayımı, albümin, LDH, glukoz, gram boyaması ve kültür tetkikleri gönderilmelidir. Kültür ekimleri özellikle antibiyoterapi başlanmadan önce ve mümkünse yatak başında yapılmalıdır. Kültür sonucunda üreme olması ve hücre sayımında PNL sayısının ≥ 250 µL olması tanı koydurucudur(3).

T.W. Sherpa ve arkadaşları tarafından karaciğer sirozu tanılı 50 hasta üzerinde yapılan çalışmada malnütrisyon sıklığı %74, ÖVK sıklığı %22 ve SBP gelişme sıklığı %8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda malnütrisyon sıklığı %18, ÖVK sıklığı %10 ve SBP gelişme sıklığı %6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda T.W. Sherpa ve arkadaşlarının çalışmasına göre malnütrisyon ve ÖVK sıklığı belirgin şekilde daha düşüktür ancak SBP gelişme sıklıkları hemen hemen benzer düzeydedir(53).

Karaciğer sirozlu hastalarda görülen en önemli komplikasyonlardan biri de HCC'dir. Karaciğer sirozu tanılı hastalar belirli aralıklarla AFP düzeyi ve abdomen USG/MRG ile HCC açısından taranmaktadırlar. Yüksek AFP düzeyi HCC'ye spesifik olmamakla birlikte çok yüksek düzeye çıkması ve dinamik abdomen MRG'de karakteristik lezyonların görülmesi HCC tanısını koydurmaktadır. Bu şekilde tanı koyulan hastalardan biyopsi alınması kanama riski ve tümör hücresi yayılım riski nedeniyle önerilmemektedir(36).

H. Oka ve arkadaşları tarafından 260 karaciğer sirozlu hasta ile yapılan çalışmada 62 hasta (%23) HCC tanısı almıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %10'unda HCC gelişmiştir. Bizim çalışmamızda HCC gelişme sıklığı H. Oka ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha azdır(54).

S.W. Lee ve arkadaşları tarafından 97 özefagus varis kanamalı hasta ile yapılan çalışmada %14,4'ünde tekrarlayan kanama tespit edilmiştir. Tekrarlayan kanaması olan ve olmayan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir(55).

B. Kraja ve arkadaşları tarafından 139 özefagus varisli hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalar 5 yıl boyunca ÖVK açısından takip edilmiştir. Bu süre içerisinde hastaların %24'ünde ÖVK gelişmiştir. ÖVK olan hastaların ise %14,7'si kadın cinsiyette ve %85,3'ü erkek cinsiyettedir. Bizim çalışmamızda ÖVK sıklığı %10 olarak bulunmuştur. Bu hastaların ise %80'i kadın cinsiyette ve %20'si erkek cinsiyettedir. ÖVK'nın kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır(56).

Osteoporoz tanısı alan hastaların sekonder nedenler açısından incelenmesi gerekmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu hastalarında tedavinin sağlanması için antiviral ilaçlardan olan oral nükleotit/nükleozid analogları kullanılabilmektedir. Onay almış oral nükleotit/nükleozid analogları; lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovirdir. Bu ilaçlardan tenofovirin KMY'de azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. D vitamininin böbrekteki hidroksilasyonu proksimal tübülde tamamlanmaktadır. Tenofovirin proksimal tübülde anormalliklere neden olarak D vitamini düzeyinde düşüşe ve sonuç olarak osteoporoza yol açtığı düşünülmektedir(39).

M.T. Wei ve arkadaşları tarafından 1224 Asya'lı kronik HBV enfeksiyonu tanısı olan hasta üzerinde yapılan çalışmada 276 hasta tenofovir kullanmış, 335 hasta entekavir kullanmış ve 613 hasta her iki ilacı da kullanmamıştır. Yapılan 8 yıllık takipte osteopeni/osteoporoz sıklığı tenofovir kullanan grupta %13,17 , entekavir kullanan grupta %15,09 ve ilaç kullanmayan grupta %10,17 olarak bulunmuştur. Bu 3 grup arasında osteopeni/osteoporoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise DEXA testinde T

skor ortalaması tenofovir kullanan hastalarda -0,37 ± 1,18 SD ve kullanmayan hastalarda -1,81 ± 1,38 SD olarak tespit edilmiştir. Tenofovir kullanan ve kullanmayan hastaların DEXA testindeki T skorları karşılaştırıldığında ilacı kullanmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı T skoru düşüklüğü tespit edildi. DEXA testinde T skor ortalaması entekavir kullanan hastalarda -1,73 ± 1,33 SD ve kullanmayan hastalarda -1,59 ± 1,39 SD olarak tespit edilmiştir. Entekavir kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların DEXA testindeki T skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı(57).

Loop diüretik ilaçlar günümüzde konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon gibi sık görülen kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar henle kulbunda kalsiyum geri emilimini önleyerek negatif kalsiyum dengesine yol açmaktadır. Dolayısıyla osteoporoz gelişiminde risk faktörü olarak görülmektedirler(58).

L.S. Lim ve arkadaşları tarafından loop diüretik ilaç kullanan ve kullanmayan 65 yaş üzeri 6481 kadın üzerinde osteopeni/osteoporoz üzerine çalışma yapılmıştır. Loop diüretik kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre DEXA testi T skoru düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüklük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda loop diüretik (furosemid) kullanan hastaların DEXA testi T skoru ortalaması -1,98 ± 1,83 SD olarak bulundu. Loop diüretik kullanmayan hastaların DEXA testinde T skoru ortalamaları -1,51 ± 1,37 SD olarak bulundu. Furosemid kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların DEXA testindeki T skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı(59).

Hepatik osteodistrofi özellikle kolestatik kronik karaciğer hastalığı olanlarda görülen bir kemik metabolizma bozukluğudur. Osteoporoza etkisi olduğu düşünülen faktörler IGF-1 eksikliği, hipogonadizm (östrojen ve testosteron eksikliği), alkol kullanımı, düşük D vitamini düzeyi, OPG eksikliği ve karaciğer nakli öncesi/sonrasında kullanılan immünsüpresif ilaçlardır. D vitamini düzeyinin düşük olmasının sebepleri; karaciğerde uğradığı hidroksilasyonun bozulması, malabsorbsiyon, enterohepatik siklusun bozulması ve artmış idrarla atılım olarak gösterilmektedir. Karaciğer sirozu hastalarında

gelişen osteoporoz kemik kırıkları ile morbidite ve mortalitede artışa neden olabilmektedir(34).

V. Goral ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 55 karaciğer sirozu tanılı hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu osteodistrofi açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda 17 kadın ve 38 erkek bulumaktadır. Kontrol grubunda ise 15 kadın ve 15 erkek bulunmaktadır. DEXA testi T skor ortalaması hasta grubunda -1,6 ± 1,2 SD iken kontrol grubunda -0,25 ± 1,3 SD olarak bulunmuştur. T skorları açısından karşılaştırıldığında karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda karaciğer sirozu tanılı hasta grubunun DEXA testi T skorlarının ortalaması -1,58 ± 1,44 SD olarak hesaplandı. Kontrol grubunun DEXA testi T skorlarının ortalaması -1,01 ± 1,32 SD olarak hesaplandı. T skorları karşılaştırıldığında V. Goral ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı(51).

Y. Karoli ve arkadaşlarının 72 karaciğer sirozu tanılı hasta (40 erkek hasta ve 32 kadın hasta) üzerinde yaptığı osteodistrofi değerlendirme çalışmasında hastaların yaş ortalaması 50.04 ± 11.24 olarak bulunmuştur. Uygulanan DEXA testinde T skorları ortalaması ise -2,59 ± 1.31 SD olarak bulunmuştur. 21 (%29,2) hastanın T skoru normal iken 51 (%70,8) hastada düşük KMY saptanmıştır. Kemik mineral yoğunluğu düşük olan grupta ise 36 (%71) hastada osteopeni ve 15 (%29) hastada osteoporoz tespit edilmiştir. Bu çalışmada etiyolojiye göre DEXA testi T skorları da gruplandırılmıştır. Kronik HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olan 6 (%28,57) hastanın KMY'si normal, 20 (%39,21) hastanın KMY'si düşük olarak bulunmuştur. KMY'si düşük olan grupta en sık görülen etiyoloji kronik HCV enfeksiyonu olarak tespit edilmiştir. Kronik alkol kullanımına bağlı karaciğer sirozu olan 6 (%28,57) hastanın KMY'si normal, 16 (%31,37) hastanın KMY'si düşük olarak bulunmuştur. Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olan 9 (%42,85) hastanın KMY'si normal, 15 (%29,41) hastanın KMY'si düşük olarak bulunmuştur(60).

Bizim çalışmamızda ise karaciğer sirozu tanılı 50 hasta ve sağlıklı 50 kontrol grubu üzerinde çalışılmıştır. Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunun yaş ortalaması 58,18 ± 10,67 olarak bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 59,82 ± 11,54 olarak bulundu. Karaciğer sirozu tanılı hasta grubunun DEXA testi T skorları incelendiğinde -4,4 ile 3,1 SD aralığında değiştiği görüldü. T skorlarının ortalaması Y. Karoli ve arkadaşlarına göre normale daha yakın şekilde -1,58 ± 1,44 SD olarak hesaplandı. Ancak kontrol grubunun DEXA testi T skorları incelendiğinde -3,6 ile 1,6 SD aralığında değiştiği görüldü. T skorlarının ortalaması -1,01 ± 1,32 SD olarak hesaplandı. T skorları karşılaştırıldığında karaciğer sirozu tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı. 15 (%30) hastanın KMY'si normal ve 35 (%70) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. KMY'si düşük olan grupta ise 20 (%40) hastada osteopeni ve 15 (%30) hastada osteoporoz tespit edildi. Bizim çalışmamızda da etiyolojiye göre DEXA testi T skorları gruplandırıldı. Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olan 6 (%12) hastanın KMY'si normal, 14 (%28) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. KMY'si düşük olan grupta en sık görülen etiyoloji Y. Karoli ve arkadaşlarının çalışmasında kronik HCV enfeksiyonuyken bizim çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonu olarak tespit edildi. Kriptojenik karaciğer sirozu olan 6 (%12) hastanın KMY'si normal, 11 (%22) hastanın KMY'si düşük olarak bulundu. Otoimmün hepatite bağlı karaciğer sirozu olan 3 (%6) hastanın da KMY'si düşük olarak bulundu(60).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 50 karaciğer sirozu tanılı hasta ve 50 kişilik kontrol grubu alındı. Hasta grubu ve kontrol grubu demogrofik özellikler, laboratuar özellikleri, klinik durumları, osteoporoz ve diğer gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

- Erzurum ve çevresinde bulunan karaciğer sirozu tanılı hastalarda etiyolojide en sık sebep kronik HBV enfeksiyonudur. İkinci sırada kriptojenik karaciğer sirozlu hastalar bulunmaktadır. Üçüncü en sık sebep ise kronik HCV enfeksiyonu ve NASH olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda kriptojenik kabul edilen hasta sayısı literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Bölgemizde karaciğer sirozu tanısı alan ve etiyolojisi tespit edilemeyen hastaların tekrar gözden geçirilmesi ve dikkatle incelenmesi gerekmektedir.

- Karaciğer sirozu tanılı 50 hastanın 27'si (%54) Child-Pugh grup A olarak takip edilmektedir. Bu veri bölgemizdeki karaciğer sirozu tanılı hastaların büyük kısmının erken evrede tanı alıp tedaviye başlama imkanı bulduğunu göstermektedir.

- Çalışmamıza katılan karaciğer sirozu tanılı grubun D vitamini düzeyi ortalaması 18,76 ± 9,89 ng/ml ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi ortalaması 23,48 ± 14,15 ng/ml'dir. Buradan bölgemizde bulunan hastaların D vitamini düzeylerinin Dünya Sağlık Örgütü tarafından optimal kabul edilen düzeyin altında olduğu sonucu çıkmaktadır. Bölgemizde kış mevsiminin uzun sürmesi nedeniyle vücudun tamamına yakınını kapatan kıyafetlerin giyilmesi ve yıl içerisinde güneşli gün sayısının oldukça az olması D vitamini düzeyinin düşük olmasını açıklamaktadır. Bölgemizde bulunan hastaların D vitamini düzeylerini takip etmeli ve gerekli olduğunda tedavilerini düzenlemeliyiz. Ayrıca D vitamini sentezinin gerçekleşmesi için güneş ışını ile uygun temas şekli hakkında hastaları bilgilendirmeliyiz.

- Çalışmamıza katılan karaciğer sirozu tanılı hasta grubunun düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ortalaması 9,27 ± 0,46 mg/dl ve kontrol grubunun düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ortalaması 9,29 ± 0,59 mg/dl ile optimal düzeydedir.

- Bölgemizdeki karaciğer sirozlu hastalarda gelişen en sık komplikasyon HE (%24), ikinci sık komplikasyon assit gelişimi (%22) ve üçüncü sık komplikasyon malnütrisyon (%18) olarak bulunmuştur. Polikliniklerimize başvuran hastaları kompikasyonlar açısından yakın takip etmeliyiz. HE gelişen hastaların varsa altta yatan sebeplerini bularak tedavi etmeliyiz.

- ÖVK gelişen hastalar incelendiğinde 1 (%2) hastanın erkek, 4 (%8) hastanın ise kadın olduğu görüldü. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında hasta kadınlarda ÖVK oranı hasta erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Özefagus varisleri olan kadın hastalar ÖVK açısından daha yakın takip edilmelidir. Çalışmamızın 50 hasta ile sınırlı olması bu bulgumuzun gücünü zayıf kılmaktadır. Gelecekte yapılacak daha yüksek popülasyonlu çalışmalarda ÖVK açısından kadın ve erkek hastalar karşılaştırılabilir.

- Çalışmamıza katılan karaciğer sirozu tanılı hastalardan entekavir, tenofovir ve furosemid kullanan hastaların DEXA testi T skorları incelendi. Aynı grupta bu ilaçları kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında osteodistrofi gelişimini artırıcı etkileri gözlenmedi. Ancak literatürde bu ilaçlar üzerinde yapılan daha geniş çaplı çalışmalarda osteoporoza zemin hazırladıkları yönünde bulgular mevcut. Bu nedenle entekavir, tenofovir ve furosemid gibi ilaçlar kullanılırken hastalar osteoporoz açısından dikkatle takip edilmelidirler.

- Çalışmamızda karaciğer sirozu tanılı hasta grubunun DEXA testi T skorları ortalaması kontrol grubuna göre istatsitiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu bulgumuz literatür sonuçları ile uyumluydu. Aynı zamanda T skrorları düşük olan (< -1 SD) hastalar içerisinde en sık etiyolojik sebep kronik HBV enfeksiyonu olarak bulundu. Osteodistrofi kronik karaciğer hastalıklarında beklenen, morbidite ve mortalitede artışa yol açabilecek bir komplikasyondur. Karaciğer sirozu olan hastalar osteodistrofik komplikasyonlar açısından yakın takip edilmeli ve erken zamanda tedavisi verilmelidir. Kronik HBV enfeksiyonunun osteodistrofi ile ilişkisini net şekilde ortaya koymak için daha yüksek popülasyonlu çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. The Lancet 2008; 371: 838-51.
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. The Lancet 2014; 383: 1749-61.
3. Bacon BR. Cirrhosis and Its Complications. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper SL, et al, editors. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 20th ed. Basım yeri: McGraw Hill Medical Books; 2018. 5877-905.
4. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, et al. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 2005; 20(5): 886-92.
5. Finkelstein JS, Yu EW. Erkeklerde osteoporozun epidemiyolojisi ve etiyolojisi [Erişim Tarihi: 22.08.2019]. Web sayfası: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-osteoporosis-in-men?search=osteoporosis&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H20.
6. Collier JD, Ninkovic M, Compston J. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. Gut 2002; 50(suppl 1):1-9.
7. Kutac P, Bunc V, Sigmund M. Whole-body dual-energy X-ray absorptiometry demonstrates better reliability than segmental body composition analysis in college-aged students. Plos One 2019; 14(4): 15.
8. Anthony P, Ishak K, Nayak N, et al. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. Bull World Health Organ 1977; 55(4): 521.
9. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States. J Clin Gastroenterol 2015; 49(8): 690-6.
10. Uluçay V, Saka M. Karaciğer sirozu ve hepatik ensefalopatide nutrisyon. Güncel Gastroenterol Derg 2016; 20(3): 305,16.

11. Theise ND. Liver, gallbladder and biliary tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins Basic Pathology 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health; 2014. p603-44.
12. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. A review. Am J Pathol 1977; 87(1): 228.
13. Braunstein GD, Anawalt BD. Clinical features, diagnosis, and evaluation of gynecomastia in adults. [Erişim Tarihi: 11.10.2019]. Web sayfası: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-evaluation-of-gynecomastia-in-adults.
14. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. Gastroenterology 1989; 96(2): 510-8.
15. Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. Semin Liver Dis 1985; 5:35-45.
16. Dohle G, Arver S, Bettocchi C, et al. Guidelines on male hypogonadism. Eur Urol 2012; 4:1-28.
17. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. [Erişim Tarihi: 15.11.2019]. Web sayfası: https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiologies-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=ascites%20in%20adults%20with%20cirrhosis%20diuretic%20resistant%20ascites%20cd%202%20lymphoma%20en%20ct%20clnk%20gl%20eg&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
18. Lim J, Choi B. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: imaging. Abdom Imaging 2002; 27(2): 117-28.
19. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. J Hepatol 1997; 27(6): 979-85.
20. Arslan H, Dilek FH, Sakarya ME, ve ark. Karaciğer kitle lezyonlarında us eşliğinde yapılan kesici iğne biyopsileri. Van Tıp Derg 1998; 5(3): 152-4.

21. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Medicine 2016; 95(8).
22. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations and diagnosis. [Erişim Tarihi: 18.12.2019]. Web sayfası: https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiologies-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=liver%20cirrhosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H71303484.
23. Londoño M-C, Cárdenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. Gut 2007; 56(9): 1283-90.
24. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. J Hepatol 2005; 42(1): 100-7.
25. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. The Lancet 2004; 363(9419): 1461-8.
26. Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: a multicenter randomized, controlled trial. Hepatology 2016; 63(6): 1957-67.
27. Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 2019; 114(1): 40-7.
28. Arroyo V, Navasa M. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR, editors. Schiff's diseases of the liver. 12th ed. Basım yeri: Lippincott Williams & Wilkins; 2017. p527-67.
29. Aydemir S. Yoğun Bakımda Hepatorenal Sendrom. Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics. 2018; 11(2): 129-35.
30. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. Ann Hepatol 2003; 2(3): 122-30.
31. Mohammed HAA, Yang JD, Giama NH, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma. College of Medicine - Mayo Clinic, The Degree

Of Master's In Biomedical Sciences, 2017, Minnesota (Thesis advisor: Dr. Lewis R. Roberts).

32. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Hepatology 2003; 37(3): 520-7.
33. Rouillard S, Lane NE. Hepatic osteodystrophy. Hepatology 2001; 33(1): 301-7.
34. Barbu E-C, Chitu-Tisu C-E, Lazar M, et al. Hepatic Osteodystrophy: A Global (Re) View of the Problem. Acta Clin Croat 2017; 56(3): 512-26.
35. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. Liver Int 2018; 38(5): 776-85.
36. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. Gastroenterology 2002; 122(6): 1609-19.
37. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2016; 150(4):835-53.
38. Adler RA. Osteoporosis in men: a review. Bone Res 2014; 2: 1-8.
39. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper SL, et al, editors. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 17th ed. Basım yeri: McGraw Hill Medical Books; 2013. p2488-504.
40. Rosen CJ. The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. [Erişim Tarihi: 02.02.2020]. Web sayfası: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905357.
41. Yavuz DG, Akalın A, Alış M ve ark. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018. [Erişim Tarihi: 01.03.2020]. Web sayfası: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506164125-2019tbl_ kilavuz0f7419cd64.pdf.
42. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: definition and clinical presentation. Spine 1997; 22(24): 12-6.

43. Ölmez Ü. Osteoporoz. [Erişim Tarihi: 02.02.2020]. Web sayfası: http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/ sites/680/2014/02/Osteoporoz.pdf.

44. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. The Lancet 2002; 359(9321): 1929-36.

45. Sindel D. Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi. Turk Fiz Tıp Rehab Derg 2013; 59(4).

46. Stone JA, McCrea JB, Witter R, et al. Clinical and translational pharmacology of the cathepsin K inhibitor odanacatib studied for osteoporosis. Brit J Clin Pharmaco 2019; 85(6): 1072-83.

47. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, et al. Bone mineral density examination. J Women's Health 2006; 15(9): 1028-34.

48. Barrera G, Bunout D, Gattás V, et al. A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. Nutrition 2004; 20(9): 769-71.

49. Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, et al. Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2019: 1-10.

50. Kim D, Li AA, Perumpail BJ, et al. Changing trends in etiology-based and ethnicity-based annual mortality rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 2019; 69(3): 1064-74.

51. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. World J Gastroentero 2010; 16(13): 1639-43.

52. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, et al. Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study. Gastroenterology 2019; 156(6): 1675-82.

53. Sherpa TW, Pathak R, Khadga PK, et al. Nutritional Assessment of Patients with Liver Cirrhosis by Nutrition Screening Tool and Anthropometry at a Tertiary Care Center. JIOM Nepal 2019; 41(2): 21-5.

54. Oka H, Tamori A, Kuroki T, et al. Prospective study of α-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1994; 19(1): 61-6.

55. Lee S-W, Lee T-Y, Chang C-S. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage. Digest dis sci 2009; 54(5): 1128.
56. Kraja B, Mone I, Akshija I, et al. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. World J Gastroentero 2017; 23(26): 4806-14.
57. Wei MT, Le AK, Chang MS, et al. Antiviral therapy and the development of osteopenia/osteoporosis among Asians with chronic hepatitis B J Med Virol 2019; 91(7): 1288-94.
58. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. J Intern Med 2006; 259(1): 117-24.
59. Lim LS, Fink HA, Blackwell T, et al. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. J Am Geriatr Soc 2009; 57(5): 855-62.
60. Karoli Y, Karoli R, Fatima J, Manhar M. Study of hepatic osteodystrophy in patients with chronic liver disease. J Clin Diagn Res 2016; 10(8): 31-34.