

Posthepatitic Karaciğer Sirozu Hastalarında Hepatik Osteodistrofi

OSTEODYSTROPHY IN PATIENTS WITH POSTHEPATIC LIVER CIRRHOSIS

H.Önder ERSÖZ, Murat SUNGUR, A.Nurdan TÖZÜN, Erol AVŞAR, Cem KALAYCI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Gastroenteroloji BD.

ÖZET

Primer bilier siroz, alkolik karaciğer sirozu, hemokromatoz ve sekonder bilier siroz hastalarında osteoporoz geliştiği bilinmektedir. Hepatik osteodistrofi gelişiminde safra tuzları, alkol, beslenme yetersizliği gibi birden çok faktör rol oynamaktadır. Ancak özellikle karaciğer hücre harabiyetine bağlı hepatoselüler fonksiyon kaybının, osteoporoz etyopatogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Amaç: Posthepatitik karaciğer sirozu hastalarında, osteoporoz insidansını ve kemik metabolizmasındaki değişiklikleri ortaya koymaktır. Metodlar: Çalışma 22 hasta (15 erkek, 7 postmenopozal kadın) ile. yaş ve cins uyumlu 22 kontrol vakasında gerçekleştirildi. 12 hasta dihidroksi vitamin Ds serum düzeyleri ve 24 saatlik idrarda hidroksirolin ve kalsiyum itrahi ölçüldü. Sonuçlar: Tüm beden kemik mineral yoğunluğu ve L2-4 vertebra kemik yoğunluğu ölçümlerinde hasta ve kontrol grupları arasında belirgin fark bulunmadı (erkek hastalarda 1.09 ± 0.084 g/cm³, kadın hastalarda 0.942 ± 0.084 ve 0.995 ± 0.110 g/cm³, kadın kontrollerde 0.978 ± 0.110 ve 1.009 ± 0.166 g/cm³). Serum osteokalsin düzeyleri ve idrarda hidroksirolin itrahi hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (osteokalsin: hasta grubunda 13.76 ± 2.86 ng/dl, kontrol grubunda 10.31 ± 2.14 , $p<0.001$; idrarda hidroksirolin itrahi hasta grubunda 17.42 ± 12.45 mg/gün, kontrol grubunda 11.68 ± 4.73 mg/gün, $p<0.05$). Parathormon düzeyleri hasta grubunda daha yüksek bulundu ancak İstistiksel açıdan anlamlı değildi. $1,25$ (OH)²D₃ düzeyleri ise, hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (parathormon: hasta grubunda 32.96 ± 33.40 ng/dl, kontrol grubunda 16.75 ± 8.82 ng/dl, $p>0.05$; $1,25$ (OH)²D₃: hasta grubunda 31.31 ± 15.36 ng/dl, kontrol grubunda 20.58 ± 8.58 ng/dl, $pp<0.01$). Sonuç olarak posthepatitik karaciğer sirozu hastalarında belirgin osteoporoz görülmemesine rağmen kemik metabolizması göstergeleri incelendiğinde kemik dönüşümünde belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Posthepatitik karaciğer sirozu, Osteoporoz, Osteokalsin

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 1:51-57

Geliş Tarihi: 20.01.1994

Kabul Tarihi: 09.02.1994

Yazışma Adresi: Dr.H.Önder ERSÖZ
Koşuyolu Cad. Kalfaçeşme Sok. Velidebağ
Sitesi B. 16, D. 9 81020
Üsküdar - İSTANBUL

Türk J Gastroenterohepatol 1994, 1

SUMMARY

Osteoporosis is a well known complication of primary and secondary biliary cirrhosis, and alcoholic liver disease. Although, factors such as bile salts, alcohol, low nutritional state have been incriminated in the pathogenesis, the association of bone loss with hepatocellular injury is still poorly understood. Aim: To study the incidence and pathogenesis of osteoporosis in patients with posthepatitic liver cirrhosis. Methods: 22 patients (15 males and 7 postmenopausal females) with biopsy or laparoscopy proven posthepatitic liver cirrhosis and 22 age and sex matched controls entered the study. 12 patients were in Child A and 10 were in Child B stage. The degree of bone loss was evaluated by dual energy x-ray absorptometry (DEXA) of L2-4 vertebra and total body, serologic markers of bone metabolism (parathormone, osteocalcin, $1,25$ (OH)²D₃ calcium, testosterone, estradiol) and urinary excretion of hydroxyproline and calcium. Results: total body bone mineral density and L2-4 vertebral bone density did not differ between male and female patients and control group (1.090 ± 0.084 and 1.102 ± 0.177 g/cm³ in male patients, 1.064 ± 0.109 and 1.101 ± 0.200 g/cm³ in male controls, 0.942 ± 0.084 and 0.995 ± 0.110 g/cm³ in female patients, 0.978 ± 0.110 and 1.009 ± 0.166 g/cm³ in female controls). A significant difference was noticed in bone metabolism markers between patients and controls. Serum osteocalcin levels and urinary hydroxyproline excretion were higher in patient group (osteocalcin: 13.76 ± 2.86 ng/dl in patients and 10.31 ± 2.14 in controls, $p<0.001$; urinary hydroxyproline: 17.42 ± 12.45 mg/day in patient and 11.68 ± 4.73 mg/day in controls, $p<0.05$). There was a nonsignificant increase in parathormon and a significant increase in $1,25$ (OH)²D₃ levels in patient group (parathormone: 32.96 ± 33.40 ng/dl in patients and 16.75 ± 8.82 ng/dl in controls, $p>0.05$; $1,25$ (OH)²D₃: 31.31 ± 15.36 ng/dl in patients and 20.58 ± 8.58 ng/dl in controls, $p<0.01$). Conclusion: There is an increased bone turnover without bone loss in patients with posthepatitic liver cirrhosis.

Key Words: Posthepatitic liver cirrhosis, Osteoporosis, Osteocalcin

Türk J Gastroenterohepatol 1994; 1:51-57

Kronik karaciğer hastalarında osteodistrofi, ilk kez 1956 yılında, kronik kolestatik sarılık vakalarında gösterilmiştir (1), Primer ve sekonder bilier karaciğer sirozlarında, hemokromatoz ve alkolik karaciğer sirozu vakalarında belirgin osteodistrofi geliştiği bildirilmiştir (2-8).

Hepatik osteodistrofi gelişimi, önceleri D vitamini ve kalsiyum emiliminin bozulması sonucu osteomalazi gelişimine bağlanmışsa da, yapılan çalışmalarda, osteoporoz gelişiminin esas faktör olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalarda safra tuzları, bakır, demir ve alkolün, osteoblastlar üzerinde direk toksik etki yaparak veya kemik metabolizması üzerindeki etkilen ile osteoporoz gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür (9-13). Ancak özellikle primer bilier siroz ve alkolik karaciğer hastalığı süreci içinde, karaciğer sirozu gelişiminin hepatik osteoporoz açısından önemli risk faktörü olduğunun bildirilmesi, bu hastalarda birbirinden bağımsız faktörler yanında, hepatoselüler fonksiyon bozukluğunun da önemli bir risk oluşturduğunu göstermektedir (2-5).

Karaciğer, kemik metabolizması ile ilgili pek çok işleve sahiptir. D vitamini metabolizması, depolanması ve ekskresyonu; safra üretimi ve sekresyonu ile vitamin D vitamin K ve kalsiyum absorpsiyonu; çeşitli kalsitropik hormonlar ve kemiği etkileyen diğer hormonların metabolizasyonu ve protein metabolizmasındaki temel işlevi kemik metabolizması ile yakından ilgilidir (9,10,14).

Hepatik osteodistrofi etyopatogenezi, bugün hala tam manası ile anlaşılamamıştır. Ancak eldeki bilgiler değerlendirildiğinde, kronik karaciğer hastalarında osteoporoz gelişiminde birden çok faktörün sorumlu olduğu ve değişik etyopatolojik mekanizmaların bu süreçte rol alabileceği düşünülmektedir. Literatürde özellikle posthepatik karaciğer sirozunda osteoporoz gelişimi ile ilgili epidemiyolojik veya fizyopatolojik çalışma yoktur. Mevcut geniş hasta gruplu çalışmalarda ise çok az sayıda posthepatik karaciğer sirozu hastasına yer verilmiştir. Bu çalışmanın amacı, ülkemizde siroz etyolojisinde birinci sırada yer alan posthepatik karaciğer sirozunda osteoporoz insidansının taranması ve kemik metabolizmasının biyokimyasal parametreler ile araştırılmasıdır. Bu grupta yapılacak bir çalışma, hepatoselüler hasarın, kemik metabolizması ile ilgisini ve osteoporoz gelişim sürecini daha iyi ortaya koyacaktır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma, Marmara Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde takip edilen 22 posthepatik karaciğer sirozu hastası (15 erkek, 7 postmenopozal kadın) ile, yaş ve cins uyumlu 22 kontrol vakasında gerçekleştirildi. Kontrol grubu seçiminde, Türk Menopoz ve Osteoporoz Cemiyetinin, Türkiye için kemik dansitesi standart değerlerinin hesaplanması amacıyla başlattığı çok merkezli çalışmanın kriterleri kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastalar ve kontroller, günlük aktivite, beslenme, kemik kırığı ile artrit öyküsü ve ağrı açısından dikkatlice sorgulandı, ayrıca tüm sistemleri içeren fizik incelemeleri yapıldı.

Kemik yoğunluğu ölçümleri, Lunar DPX-L cihazı ile, dual enerji X ışını absorbtimetre (DEXA) yöntemi ile yapıldı. Tüm vakalarda, lomber vertebra ve tüm be-

den olmak üzere iki ölçüm alındı. Lomber vertebra ölçümleri ile hesaplanan L₂₋₄ ortalama kemik mineral yoğunluğu, tüm beden ölçümleri ile hesaplanan tüm beden ortalama kemik mineral yoğunluğu, total kemik minerali ve total kemik kalsiyumu sonuçları değerlendirilmeye alındı.

Ayrıca DEXA ile alınan lomber vertebra ölçümlerinin doğru değerlendirilmesi amacıyla tüm hasta ve kontrollerden dört yönlü lomber vertebra radyografileri alındı. Radyografiler uzman bir radyolog tarafından çökme kırığı açısından değerlendirildi.

Hastaların rutin biyokimyasal incelemeleri yanında parathormon, osteokalsin, 1,25 dihidroksi vitamin D₃ serum düzeyleri ve 24 saatlik idrarda hidroksiprolin, kalsiyum ekskresyonları ve kreatinin klirensleri ölçüldü.

Rutin biyokimya incelemeleri ve idrarda kalsiyum ve kreatinin düzeyleri, Technicon RA-1000, hemogram analizleri Coulter Counter S (+) VI, PT ve PTT tayini Diagnostica Stago ST2 Fibrometer ile yapıldı. Parathormon, osteokalsin, 1,25 (OH)₂ D₃, FSH, LH, estradiol ve testosteron ölçümleri RIA yöntemleriyle gerçekleştirildi. Parathormon, Diagnostic Products Corporation PTH-M Double Antibody; hidroksiprolin, Organon Teknika Hypronosticon; osteokalsin, Diagnostic Systems Laboratory Osteocalcin; vitamin D₃, Cambridge Medical Diagnostic Dihydroxy Vitamin D₃; FSH, LH, total testosteron ve estradiol Coat-A-Count diagnostik kiti ile ölçüldü.

İstatistik değerlendirmeler, student's test, Welch t test ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı ve p<0.05 değeri istatistik açıdan anlamlı olarak değerlendirildi. Hastaların ve kontrollerin biyokimya parametreleri arasında korelasyon analizleri n.crostat istatistik programı kullanılarak, Pearson testi ile yapıldı. Sonuçlar ortalama değer ±standart deviasyon olarak gösterilmektedir.

SONUÇLAR

Çalışma 22 posthepatik karaciğer sirozu hastası (15 erkek, 7 postmenopozal kadın) ile yaş ve cins uyumlu 22 kontrol vakasında gerçekleştirilmiştir. Siroz etyolojisinde, 18 hastada hepatit B virüsü, 4 hastada hepatit C virüsü enfeksiyonu saptanmıştır. Posthepatik karaciğer sirozu tanısı 9 hastada biyopsi, 8 hastada laparoskopi, 5 hastada klinik bulgular ile konulmuştur. Tanı konması ile çalışmaya alınması arasında geçen süre, ortalama 4.2 ±4.4 yıl olup, 1-23 yıl arasında değişmektedir. Child evrelendirmesine göre, 12 hasta child A, 10 hasta child B evresindedir.

Hastalar ve kontrol grubu, genel biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında, kronik karaciğer hastalığına, bağlı beklenen değişiklikler izlenmektedir. Hastaların protrombin zammında uzama, milimetreküpte lökosit ve trombosit sayılarında düşme, transaminazlarda, total ve direk bilirubin değerlerinde istatistik açıdan anlamlı bir yükselme bulunmuştur. Anemi ve hipotalbüminemi bulunmuştur. Total protein ölçümlerinde

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri

	Hastalar	Kontroller	
Yaş	56.5+10.9	58.4+16.0	US
Erkek/Kadın	15/7	15/7	
Etyolojik Ajan	HBV: 18 HCV: 4		
Child Evresi	Child A: 12 Child B: 10		
Hemoglobin (g/dl)	12.9+2.3	11.7+2.9	NS
Lökosit (/mm ³)	4900.2040	8900.13400	*
Trombosit (/mm ³)	105000+72000	310000.245000	*
Protrombin zamanı (saniye)	15.3+2.7	13.7+2.2	
AST (tU/dl)	57.5+34.8	28.6+25.7	*
ALT (IU/dl)	46.1±39.8	23.8±15.0	M
Alkalin Fosfat (IU/dl)	91.8±42.7	102.9±58.3	NS
GGT (IU/dl)	41.4+31.8	57.7+68.3	NS
Total Bilirubin (mg/dl)	1.4±0.7	0.6±0.4	*
Direk Bilirubin (mg/dl)	0.6±0.5	0.3±0.3	**
Total Protein (g/dl)	7.4±0.7	6,2±0.8	*
Albumin (g/dl)	3.7±0.7	3.7±0.4	NS
Kan Kreatinin (mg/dl)	1.18±0.32	1.04±0,28	NS
Kreatinin Klirensi (ml/dak)	67.0±25.2	65.5±32.8	NS

p<0.001

p<0.05

ise hiperglobulinemiye bağlı bir yükselme gözlenmektedir. Böbrek fonkiyon testlerinde ise, kontrol grubuna oranla anlamlı bir değişiklik gözlenmemektedir. Hastalar ve kontrol grubunun genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Kadın hastaların ve kontrollerin tümünün, FSH ve LH ölçümleri postmenopozal değerlerde çıkmıştır ve istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir.. FSH ve LH sırasıyla kadın hastalarda 120.5+59.8 mIU/ml ve 16.2 +9.5 mIU/ml, kontrollerde 115 8-75.6 mIU/ml ve 11.6+8.5 mIU/ml olarak ölçülmüştür. Erkek hasta ve kontrollerde FSH ve LH düzeyleri arasında istatistik açıdan fark saptanmazken, hastaların total testosteron düzeylerinde istatiki açıdan anlamlı bir yükselme gözlenmiştir. FSH ve LH sırasıyla erkek hastalarda 14.4+ 13.2 ml/ml ve 2.3+1 6mIU/ml, kontrollerde 16.6+12.1 mIU/ml ve 2.6±1.6 mIU/ml, testosteron erkek hastalarda 714.7+220.8 ng/dl. kontrollerde 471.2+177.0 ng/dl (p<0.005) ölçülmüştür. Ancak sadece total testosteron bakıldığı ve hastaların globulin düzeylerinin de anlamlı şekilde yüksek olduğu göz önüne alınarak bu sonuç değerlendirmeye alınmamıştır.

Hastalar fraktür açısından değerlendirildiğinde 4 erkek hastada şiddetli travmaya bağlı ekstremitte kırığı, 2 kadın hastada orta derecede travmaya bağlı ekstremitte kırığı öyküsü saptanmıştır, vertebra grafileri. uzman radyolog tarafından değerlendirilen hastaların ve kontrollerin hiçbirinde vertebral çökme kırığı gözlenmemiştir.

DEXA ile ölçülen tüm beden ve L2-4 vertebra kemik yoğunlukları karşılaştırıldığında hastalar ve kontrol grubu arasında belirgin fark bulunmamıştır. Tüm beden

ve L2-4 kemik mineral yoğunluğu ölçümleri sırası ile, kadın hastalarda 0.9417+0.0840 g/cm² ve 0.9949+0.1097 g/cm², kontrollerde 0.9780-0.1 097 g/cm² ve 1.0089-0.1663 g/cm², erkek hastalarda 1.0901+0.0844 g/cm² ve 1.1 0 1 5+0.1 765 g/cm², kontrollerde 1.0639-0.1089 g/cm² ve 1.1007*0.2002 g/cm² bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistik açıdan farklılık yoktur.

Total kemik minerali ve total kemik kalsiyumu ölçümlerinde yine belirgin bir fark bulunmamıştır. Total kemik minerali ve total kemik kalsiyumu ölçümleri sırası ile, kadın hastalarda 2279.-.337.0 g ve 866.3±128.3 g, kontrollerde 2084 9-342.7 g ve 792.3±130.4 g, erkek hastalarda 2827.5+408.7 g ve 1069.3+159.8 g, kontrollerde 2788.6+480.0 g ve 1059.7*182.5 g bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistik açıdan farklılık yoktur. DEXA ile alınan ölçümler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Kemik metabolizmasına ait parametreler karşılaştırıldığında ise belirgin farklılıklar dikkati çekmektedir (Tablo 3). Hastalarda serum, osteokalsin, 1,25 dihidroksi vitamin D₃ düzeyleri arasında belirgin bir farklılık yoktur. Hasta grubunda parathormon ölçümleri kontrol grubuna oranla daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta ve kontrol grubunda sırası ile, parathormon, 32.96±33.40 ng/dl ve 1 6.75+8.82 ng/dl (NS); osteokalsin, 13.76-2.86 ng/dl ve 10.31+2.14 ng/dl (p<0.00005); 1,25 dihidroksi vitamin D₃, 31.31-15.36 ng/dl ve 20.58-8 58 ng/dl (p<0.01); albümine göre düzeltilmiş kalsiyum, 9.25*0.74 mg/dl "e 9.12-0.66 mg/dl (NS)

Tablo 2. Kemik Mineral Ölçümleri

	Hastalar	Kontroller
KEMİK MİNERAL DANSİTESİ (g/cm³)		
Erkekler		
Tüm Beden	1.090±0.084	1.063-0.108
Lumbar 2-4	1.101 ±0.176	1.101.-0.200
Kadınlar		
Tüm Beden	0.942±0.084	0.978±0.109
Lumbar 2-4	0.994±0.206	1.008±0.166
TOTAL KEMİK MİNERALİ (g)		
Erkekler	2827-409	2789+480
Kadınlar	2280+337	2085*343
TOTAL KEMİK KALSİYUMU (g)		
Erkekler	1069+160	1060+183
Kadınlar	866+128	792+130

Hasta ve kontrol grupları arasında tüm değerler açısından istatistiksel fark yoktur.

Tablo 3. Kemik Metabolizması Göstergeleri

	Hastalar	Kontroller	
Kalsiyum (mg/dt)	9.25±0.74	9.12-0.66	NS
Fosfor (mg/dl)	3.97±0.72	3.71-.0.72	NS
Parathormon (ng/dl)	32.96-33.40	16.75+8.82	NS
Osteokalsin (ng/dl)	13.75-2.86	10.3H2.14	
1.25 (OH) ² D ₃ (ng/dl)	31.31 ±15.36	20.58+8.58	
24 Saatlik İdrarda			
Kalsiyum (mg/gün)	36.9+46.4	78.0-53.1	
Hidroksirolin (mg/gün)	17,4±12.5	11.7±4.7	

* p<0.005

** p<0.05

olarak bulunmuştur. Hasta grubunda yirmidört saatlik idrarda idrarda hidroksi pirolin itrahi belirgin olarak artmış, kalsiyum itrahi ise belirgin olarak azalmıştır. Hasta ve kontrol grubunda, sırası ile, idrarda hidroksirolin, 17.42±12.45 mg/gün ve 11.68±4.73 mg/gün (p<0.05), idrarda kalsiyum 36.91±46.4 mg/gün ve 77.99±53.07 mg/gün (p<0.01) olarak ölçülmüştür.

Hastalarda istatistiki farklılık gösteren biyokimya parametrelerinin korelasyon analizi yapıldığında sadece osteokalsin ve 1.25 (OH)² D₃ düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r=0.85, r²=0.71, p<0.001), kontrol grubunda orta derecede (r=0.62, r²=0.38. p<0.01) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Karaciğer sirozu ile birlikte, özellikle de primer bilier siroz ve alkolik karaciğer sirozu hastalarında, metabolik kemik hastalığı geliştiği bilinmektedir (2-5.15). Hepatik osteodistrofi gelişimi ile ilgili ilk çalışmalarda, temel fizyopatolojik mekanizmanın, kalsiyum ve D vitamini absorpsiyon ve metabolizma bozukluklarına bağlı olarak gelişen osteomolasi olduğu sanılmıştır (16-20).

Ancak 1982 yılında. Dipple ve arkadaşlarının çalışması ile hepatic osteodistrofi etyopatogenezinde, osteoporozun esas patolojik mekanizma olduğu gösterilmiştir (21). Bu hastalarda esas olarak trabeküler kemik kaybı ile seyreden ve vücudun ağırlığını taşıyan aksiyel iskeleti tutan bir osteoporoz gelişmektedir (9.10).

Hepatic osteodistrofi gelişiminde osteodistrofi gelişiminde yer alan mekanizmalar tam manası ile bilinmemektedir. Hodgson ve arkadaşlarının PBC hastalarında, Resch ve arkadaşlarının alkolik karaciğer sirozu hastalarında yaptıkları çalışmalarda, her iki hasta grubunda da osteoporoz gelişiminde osteoblastik aktivite azalmasının rol oynadığı gösterilmiştir(2.8). Bu hastalarda osteoklastik aktivitede belirgin bir artış gözlenmemiştir. Bu mekanizma, yaşlı insanlarda görülen ve azalmış kemik dönüşümü ile seyreden osteoporoz benzemektedir. Ancak senil osteoporozda şiddetli kortikal kemik tutulumu gözlenmekteyken, hepatic osteodistrofide esas olan: k trabeküler kemikler tutulmaktadır (9,10,22-25).

Karaciğer sirozu hastalarında osteoblastik aktivite inhibisyonunun nedeni tam manası ile açıklanamamıştır. PBC hastalarında safra tuzları ve bakır birikimi,

alkolik hastalarda ise alkolün kemik üzerinde olabilecek direkt olumsuz etkileri, böbreklere olan etki ile idrarda kalsiyum, magnezyum ve çinko kaybı, ayrıca hipogonadizm sorumlu tutulmuştur (2,6,9,11,26).

Diamond ve grubunun, geniş hasta ve kontrol grubunda gerçekleştirdiği, iki ayrı çalışmada, kronik karaciğer hastalığı süreci içinde, karaciğer sirozu gelişiminin, hepatik osteodistrofi açısından en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3-4). Karaciğer sirozuna yol açabilen değişik hastalıklarda, kemik metabolizmasını etkileyebilecek çeşitli yardımcı faktörler vardır, ancak karaciğer sirozunda, doğrudan doğruya hepatoselüler hasarın primer risk faktörü olması, bu konuda henüz açıklanamamış faktörlerin devrede olduğunu ortaya koymaktadır.

Karaciğer sirozu hastalarında, kemik metabolizmasında temel ve yardımcı işlevleri olan pek çok lormonun etkilendiği gösterilmiştir. Geliştirilmiş radyo mmun assay yöntemleri ile yapılan çalışmalarda karaciğer sirozu hastalarında parathormon düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur (27,28). Karaciğer sirozu ve hepatoselüler .arsinom hastalarında hem polimerik, hem de monomerik kalsitoninin yükseldiği bildirilmiştir (29,30). Kemik ütlesinin korunmasında etkili olduğu gösterilen ve karaciğerden sentezlenen, insülin benzeri büyüme faktörlerinin sentezinde belirgin bir bozulma olduğu anlaşılmıştır (31,32). Bunlara karşılık, bu hastalarda beklenen aksine D vitamini metabolizması ve 25 hidroksilasyonunda belirgin bir bozulma olmadığı ortaya konmuştur (33).

Bu çalışma, posthepatitik karaciğer sirozunda, kemik kütlesi ve kemik metaolizması göstergelerinin ölçünü ile, osteoporoz insidansı ve mekanizmasının gösterilmesi amacıyla planlanmıştır. Alkol ve kolestaz gibi, (kemik metabolizmasını etkileyen diğer etkenlerin sözü konusu olmadığı bu grupta yapılacak bir çalışma, hepatik osteodistrofi patofizyolojisinde hepatoselüler hasarın rolü hakkında değerli bilgiler verecektir. Bu hasta grubunda karaciğer sirozu gelişmesinden sorumlu olan hepatit virüslerinin ise kemik hücreleri ve kemik metabolizması üzerinde herhangi bir etkisi gösterilmemiştir.

Kemik kütlesi ölçümleri, diğer tekniklere oranla daha kesin ve tekrar edilebilir olduğu gösterilen, dual enerjili X ışını absorbtimetre yöntemi ile yapılmıştır (34,35). Trabeküler kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi için L₂₋₄ vertebra dansiteleri, kemik yoğunluğundaki total değişikliğin değerlendirilmesi için tüm beden ölçümleri alınmıştır. Değerlendirme sonucunda lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu, tüm beden kemik mineral yoğunluğu, total kemik minerali ve total kemik kalsiyumu ölçümlerinde, kontrol grubuna oranla belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlara dayanılarak posthepatitik karaciğer sirozu hastalarında, child A ve B evresinde, belirgin osteoporoz görülmediği söylenebilir. Ancak çalışmamızda child C evresinde hasta

olmadığı için, daha ağır hepatoselüler fonksiyon kaybının etkisini göstermeye imkan yoktur.

Kemik metabolizması göstergeleri olan osteokalsin ve idrarda hidroksipirolin itrahi karşılaştırıldığında ise hasta grubunda hem kemik yapımında, hem de kemik yıkımında belirgin bir artış olduğu dikkati çekmektedir. Hidroksipirolin itrahi beslenme faktörleri ve kemik dışı kollajen yıkımından etkilenmekte olduğu için güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmese de, osteokalsin kemik yapımı açısından çok güvenilir bir göstergedir ve karaciğer sirozu hastalarında yapılan çalışmalarda histomorfometrik sonuçlar ile çok yakın korelasyon göstermektedir (3,8,36-43). Bu sonuçlara dayanılarak, hasta grubumuzda kemik dönüşümünde belirgin artış olduğu söylenebilir.

Hastalanmızda 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ düzeyleri, kontrol grubuna göre, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastaların hiçbiri ilave D vitamini takviyesi almamaktadır. Hasta grubunda parathormon değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuşsa da bu yükseklik istatistik açıdan anlamlı değildir. D vitamini düzeylerindeki yükselmenin parathormon artışına bağlı olabileceği düşünülebilir, ancak parathormon ve D vitamini düzeyleri arasında korelasyon gözlenmemektedir. D vitamini, fizyolojik dozlarda osteoblastik aktiviteyi stimüle ettiği bilinmektedir (44). Hastalarımızda D vitamini ve osteokalsin arasında korelasyon görülmesi, artan kemik yapımında, D vitamininin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların 24 saatlik idrarda kalsiyum itrahlarda belirgin bir azalma gözlenirken, albümine göre düzeltilmiş kan kalsiyum düzeyleri, kontrol grubuna göre belirgin değişiklik göstermemektedir. Hastalarımız ölçülü kalsiyum miktarı içeren standart diyetler almadığı ve çalışmada kalsiyum absorpsiyonunu gösterecek testler yapılmadığı için günlük kalsiyum itrahındaki azalmayı yorumlama imkanı yoktur.

Hastalarımızda artan kemik yıkımında, parathormonun veya kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklerin etkisi olabilir. Ancak hidroksi pirolin itrahi ve parathormon düzeyleri arasında görülmemesi, bu düşünceyi desteklememektedir.

Literatürde, karaciğer sirozu hastalarında artmış kemik dönüşümü de olabildiğini gösteren yayınlar vardır. İlk kez, Dipple ve arkadaşlarının yaptığı ve hepatik osteodistrofi gelişiminde osteoporozun esas etken olduğunu gösteren çalışmada bir grup hastada, osteomalazi olmaksızın, yüksek hidroksipirolin itrahi yani artmış kemik rezorpsiyonu olduğu gösterilmiştir (21). Cuthbert ve arkadaşlarının, PBC hastalarında yaptıkları çalışmada ise, osteomalazi ve osteoporoz gelişmemiş hasta grubunda, histomorfometrik ölçümlerde kemik rezorpsiyonunun ve biyokimyasal ölçümlerde hidroksipirolin ifratının arttığı, bu değişikliklerin D vitamini takviyesi ile ortadan kalktığı bildirilmiştir (45). Karaciğer sirozu gelişmemiş; kronik alkolik hastalarda yapılan iki ayrı ça-

İşmada ise yine belirgin hiperparatiroidi ve kemik dönüşümünde artış saptanmıştır (12,13). Feitelberg ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca bu hasta grubunda 1,25 dihidroksi vitamin D ve osteokalsin düzeylerinin belirgin olarak arttığı bulunmuştur (13).

Bugünkü bilgiler ışığı altında hepatik osteoporoz gelişiminde iki ayrı fizyopatolojik mekanizma olabileceği biliniyorsa da, esas mekanizma olarak osteoblastik aktivitenin azalması kabul edilmektedir (9,10). Bu çalışmanın sonucunda, posthepatitik karaciğer sirozu hastalarında, erken evrelerde, belirgin osteoporoz gelişimi olmadan kemik dönüşümünde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Child C evresinde hasta olmadığı için daha ileri evrelerde kemik metabolizmasını değerlendirme şansımız yoktur. Sonuç olarak literatürdeki diğer çalışmalar ile destekleyerek, karaciğer sirozu hastalarında osteoporoz gelişiminde iki ayrı mekanizma olabileceği söylenebilir. Erken dönemde kemik yıkımında artış ve metabolizmanın bu olayı kompanse etmeye çalışması, ileri dönemlerde ise kompanse eden mekanizmaların yetersiz hale gelmesi ile kemik kütlelerinde kayıplar, osteoporoz ve azalmış kemik yapımı söz konusu olabilir. Kemik kütlelerinin %10-15 arasında bir bölümünün metabolik değişikliklere hassas olduğu bilinmektedir (46,47). Karaciğer sirozu hastalarında da büyük ihtimalle kemik yıkımını kompanse eden ve mekanizmaların durmasından sonra metabolik olarak aktif olan kısım kaybedilmekte ve kalan kemik kütlelerinde ilave kayıp olmaktadır. Bu hipotezin doğrulanabilmesi için, uzun dönemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Atkinson M, Nordin BEC, Sherlock S. Malabsorption and bone disease in prolonged obstructive jaundice. *Q J Med* 1956; 9:239-312.
- Resch H, Pietschmann P, Krexner E. et al. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scan J Gastroenterol* 1990; 25:412-6.
- Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Static and dynamic bone histomorphometry and serum one gla-profeio in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96:213-21.
- Diamond TH, Stiel D, Lunzer M. et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990;31:82-7.
- Conte D, Caraceni MP, Duriez J, et al. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1231-34.
- Stellon AJ, Webb A, Compston J, et al. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7:137-42.
- Hay JE, Lindor KD, Wiesner RH, et al. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991; 14:257-61.
- Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Int Med* 1985; 103:855-60.
- Compston JE. Hepatic osteodystrophy: Vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27:1073-90.
- Maddrey WC. Bone disease in patients with primary biliary cirrhosis. In: *Progress in liver disease*. Eds: Popper H, Schaffner F, WB Saunders Company 1990:537-54.
- Rico H. Alcohol and bone disease. *Alcohol-Alcohol* 1990; 25:345-52.
- Bikle DD, Genant HK, Cann C, et al. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Int Med* 1985; 103:42-8.
- Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, et al. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism* 1987; 36:322-6.
- Iber F. Bone disease in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1229-30.
- Stellon AJ, Davies A, Compston J, et al. Osteoporosis in chronic liver disease. *Q J Med* 1985; 223:783-90.
- Kehayoglou AK, Agnew JE, Holdsworth CD, et al. Bone disease and calcium absorption in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1968; 1:715-8.
- Long RG, Wills MR, Skinner RK. et al. Serum 25 hydroxy vitamin D in untreated parenchymal and cholestatic liver disease. *Lancet* 1976; ii:650-2.
- Compston JE, Thompson RPH. Intestinal absorption of 25 hydroxy vitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1977; 1:721-4.
- Editorial. Hepatic osteodystrophy. *Lancet* 1977; i:988-9.
- Long RG, Meinhard E, Skinner RK, et al. Clinical, biochemical, and histological studies of osteomalacia, osteoporosis, and parathyroid function in chronic liver disease. *Gut* 1978; 19:85-90.
- Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, et al. Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in chronic liver disease. *Q J Med* 1982; 201:89-103.
- Riggs BL, Melton U. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1676-86.
- Riggs BL. Osteoporosis In: *Endocrinology*, Ed: De Groot Li, second edition, volume 2. WB Saunders Company 1989:1188-1207.
- Hedayati H, Zuzga JJ. Osteoporosis: Current review. *JAO* 1988; 12:1495-98, 1 503-08.
- Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ, et al. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. *J Clin Invest* 1986; 77:1487-91.
- Editorial. Calcium and chronic liver disease. *Lancet* 1987; ii:1065-66.
- Fonseca V, Epstein O, Gill DS. et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Endocrin Metabol* 1987; 64:873-7.
- Rose JDR, Crawley EO, Evans WD, et al. Osteoporosis in chronic liver disease. *Bone* 1987; 8:53.

29. Conte N, Cecchetti M, Menente P. et al. Calcitonin in hepatoma and cirrhosis. *Acta Endocrinologica* 1984; 106:109-11.
30. Sanches NJJ, del Pino MJ, Martin RM, et al. Identificación de la calcitonina plasmática en la cirrosis hepática. *An Med Interna* 1990; 11:561-4.
31. Bennett AE, Wahner HW, Riggs BL, et al. Insulin Like growth factors I and II: Aging and bone density in women. *J Clin Endocrin Metabol* 1984; 59:701-4.
32. Wu A, Grant DB, Hambley J, et al. Reduced somatomedin activity in patients with chronic liver disease. *Clin Sci* 1974; 47:359-66.
33. Lore F, Di Cairano G, Nobili M, et al. Conversion of 1 α -OHD₃ into 1.25 (OH)₂D₃ in normal subjects, cirrhotic patients and postmenopausal osteoporotic women. In: *Vitamin D molecular, cellular and clinical endocrinology*, Ed: Norman AW, De Gruyter Company. Berlin 1988:989-90.
34. Mazess RB, Collick B, Trempe J, et al. Performance evaluation of a dual energy x-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 1989; 44:228-32.
35. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, et al. Dual energy x-ray absorptiometry for total body and regional bone mineral and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51 ;1106-12.
36. Prockop DJ, Kivirikko KL, Tuderman L, et al. The biosynthesis of collagen and its disorders. *H Engl J Med* 1979; 301:13-23.
37. Parthemore PJG, Deftos LJ, Nishimoto SK. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest* 1980; 66:878-83.
38. Steinberg KK, Bonkovsky HL, Caudill SP, et al. Osteocalcin and bone alkaline phosphatase in the serum of women with liver disease. *Ann Clin Lab Science* 1991; 21:305-14.
39. Hauscha PV. Osteocalcin: The vitamin K-dependent Ca-binding protein of bone matrix. *Hemostasis* 1986; 16:258-72.
40. Farrugia W, Melick RA. Metabolism of osteocalcin. *Calcif Tissue Int* 1986; 39:234-8.
41. Delmas PD, Wilson DM, Mann KG, Riggs BL. Effect of renal function on plasma levels of bone gla-protein. *J Clin Endocrin Metabol* 1983; 57:1028-30.
42. Delmas PD, Malaval L, Arlot ME, et al. Serum bone gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone* 1985; 6:339-41.
43. Capra F, Casaril M, Gabrielli GB, et al. Plasma osteocalcin levels in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:124-7.
44. Geusens P, Vanderschueren D, Verstraeten A, et al. Short term course of 1.25 (OH)₂ D₃ stimulates osteoblasts but not osteoclasts in osteoporosis and osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:168-73.
45. Cuthbert JA, Pak CYC, Zerwekh JE, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. *Hepatology* 1985; 4:1-8.
46. Felson DT, Zhang Y, Hannon M, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329:1141-46.
47. Ettinger B, Grady D. The waning effect of postmenopausal estrogen therapy on osteoporosis. *N Engl J Med* 1993, 329:1192-1193.