

# Posthepatitik karaciğer sirozlu hastalarda osteoporoz ve kemik metabolizması

Osteoporosis and bone metabolism in patients with posthepatitic liver cirrhosis

Ertuğrul KAYAÇETİN<sup>1</sup>, Gürcan KISAKOL<sup>2</sup>

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Endokrinoloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Konya

**Giriş ve amaç:** Osteoporoz, özellikle alkolik ve kolestatik kronik karaciğer hastalarında uzun süreden beri tarif edilmektedir. Viral etiyolojili karaciğer sirozunda osteoporoz ve kemik metabolizması ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada posthepatitik karaciğer sirozlu hastalarda osteoporoz şiddeti ve sıklığı ile hastalığın evresi ile korelasyonunu saptamayı amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya posthepatitik karaciğer sirozlu tanısı konulan 39 hasta (25 erkek, 14 kadın, ortalama yaş 52.3 ±11.2) ile aynı yaş grubunda 24 sağlıklı kontrol olgusu (14 erkek, 10 kadın, ortalama yaş 50.1±12.3) alındı. Hastalardan 12'si Child A, 13'ü Child B ve 14'ü Child C grubunda idi. Kemik mineral dansitesi dual enerji x-ray absorpsiyometrisi (DEXA) ile lomber vertebra ve femur boynunda ölçüldü. Kemik metabolizması ile ilgili biyokimyasal parametreler ve hormon düzeyleri araştırıldı. **Bulgular:** Kemik mineral dansitesi lomber vertebrada karaciğer sirozlu olgularda kontrol grubuna göre hem T hem de Z skoru açısından anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla, p=0.001, p=0.001). Femur boynunda ise yalnızca T skoru açısından anlamlı düşüktü (p=0.046). Osteoporoz, lomber vertebrada T skoru açısından %28.2, Z skoru için ise %17.9 bulundu. Hastalığın süresi ve Child evresi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki yoktu. Albümin düzeyi ile lomber vertebra kemik mineral dansitesi, T skoru açısından ilişkili idi (p=0.09). Hastalarda osteokalsin ve parathormon düzeyi kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü (sırasıyla p=0.001, p=0.027). Yine hastalarda idrar deokspiridinolin ve alkalen fosfataz düzeyi, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti (sırasıyla p=0.002, p<0.05). **Sonuç:** Viral etiyolojili karaciğer sirozlu osteoporozun önemli nedenlerinden birisidir. Hastalığın süresi ve child evresi ile kemik mineral dansitesi arasında ilişki yoktu. Kronik karaciğer hastalığında osteoporoz tedavisi yararlı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Osteoporoz, karaciğer sirozlu, kemik mineral dansitesi

**Background/aim:** Osteoporosis has long been recognized in chronic liver disease, especially cholestatic or alcoholic liver diseases. Nevertheless, little is known about osteoporosis and bone metabolism in viral cirrhosis. The aim of the present study was to investigate the prevalence and severity of osteoporosis in cirrhotic patients and the correlation of the clinical severity of cirrhosis. **Materials and methods:** We studied 39 posthepatitic cirrhotic patient, (25 males, 14 females, mean age: 52.3±11.2) diagnosed both clinically and histopathologically and 24 healthy control subjects, showing similar age and sex characteristics (14 males, 10 females, mean age 50.1±12.3). 12 patients were in Child A, 13 were in Child B and 14 were in Child C stage. Bone mineral density (BMD) was measured by dual x-ray absorptiometry in the lumbar spine and femoral neck. Bone metabolism markers and hormone profiles were measured. **Results:** The lumbar bone mineral density was significantly lower in patients with viral cirrhosis than in controls for T and Z score (p=0.001, p=0.001, respectively). The femur neck mineral density was significantly lower only for T score (p=0.046). Osteoporosis prevalence in lumbar spine was 28.2% for T score and 17.9% for Z score, in cases with liver cirrhosis. No association was found between duration of disease and child staging with BMD values. The level of albumin was correlated with BMD values. The level of albumin was correlated with the lumbar spine mineral density for T score (p=0.09). Serum levels of osteocalcin and parathyroid hormone were significantly lower in patients with cirrhosis than in controls (p=0.001, p=0.027, respectively). In patients, urine deoxypridinoline and serum alkaline phosphatase were significantly higher than in control subjects, (p=0.002, p<0.05, respectively). **Conclusion:** Our findings show that viral cirrhosis is a major cause of osteoporosis in patients. Bone mineral density did not correlate with the duration and Child classification of the disease. Treatment of osteoporosis in viral cirrhosis may be useful.

**Key words:** Osteoporosis, liver cirrhosis, bone mineral density

## GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemiğin ince yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize çok nedenli sistemik bir iskelet sistemi hastalığıdır (1, 2). Primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak gelişir. Kronik karaciğer hastalıklarında, özellikle primer biliyer sirozda osteoporoz belirgindir. Alkol, kötü beslenme, hemokromatozis, endojen hi-

perkortizolemi, gonadal yetmezlik karaciğer hastalıklarında osteoporoz nedenidir (3-5).

Karaciğerde kemik metabolizmasında rol oynayan birçok olay gerçekleşir; Vitamin D<sub>25</sub>'in hidrosilasyonu, çeşitli kalsitropik hormonlar ve kemiği etkileyen diğer hormonların metabolizması, safra tuzlarının sentezi ve sekresyonu, albümin

ve diğer transport proteinlerin sentezi yapılıdır. Kronik karaciğer hastalarında hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoalbuminemi ve Vitamin D de azalmada oldukça sık gözlenir (3, 4, 6, 7).

Ciddi osteoporoz kronik karaciğer hastalarında nedenine bakılmaksızın, mortaliteyi arttıran fraktür gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Kronik karaciğer hastalarında, osteoporozun patogenezini tam olarak anlayamamıştır, birden çok faktörün sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Alkolik ve kolestatik karaciğer hastalarında, kortikosteroid tedavisi alan kronik aktif hepatitlilerde ve hemokromatozislielerde, azalmış kemik formasyonunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bununla beraber, viral etiyolojili sirozlu hastalarda, hastalığın şiddeti ile kemik kitlesi ve kemik dönüşümü arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı ülkemizde siroz etiyolojisinde önemli bir yer tutan, posthepatitik karaciğer sirozunda osteoporoz sıklığını bulmak ve bunun hastalığın süresi ve Child evresi ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'nde takip edilen, 39 viral etiyolojili karaciğer sirozu tanısı konulan (25 erkek, 14 kadın, ortalama yaşı 52.3±11.2) hasta ile yaş ve cins ile uyumlu metabolik bir hastalığı olmayan, kemik yoğunluğunu etkilediği bilinen ilaç ve alkol kullanmayan 24 kontrol vakasında (14 erkek, 10 kadın, ortalama yaşı 50.1±12.3) gerçekleştirildi (Tablo 1).

Siroz tanısı karaciğer biyopsisi ile, biyopsi yapılmayan olgularda ise klinik ve laboratuvar bulgu-

ları ile konuldu. Malign hastalığı olanlar, Diabetes mellituslular, tiroid, paratiroid ve kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hiç birisi, kalsiyum, Vitamin D ve kortikosteroid almıyordu.

Karaciğer sirozlu hastaların Child-pugh sınıflamasına göre dağılımı, Child A:12 hasta (%30,7), Child B:13 hasta (%33,3), Child C:14 hasta (%35,8) idi (Tablo 1).

Hastaların rutin biyokimyasal incelemelerinde, kalsiyum (8.1-10.4 mg/dl), fosfor (2.6-4.5 mg/dl), albümin (3.5-5.2 g/dl), aspartat aminotransferaz (AST, 10-31 u/L), alkalen fosfataz (ALP, 64-300 u/L) ve gama glutamiltransferaz (GGT, 7-32 u/dL) standart oto analizör metoduyla, kemik metabolizmasına ait değişiklikleri gösteren, parathormon (PTH, 11.3-67.9 pg/ml), osteokalsin (1.38-12.12 ng/ml), estradiol (E<sub>2</sub>, ) ve 24 saatlik idrarda deoksipiridinolin (DPD, 3.0-7.4 nM/mM) ise RIA yöntemiyle çalışıldı. Kemik yoğunluğu ölçümleri noninvaziv bir yöntem olan, dual enerji x-ray absorptiometri (DEXA) ile ölçüldü. Tüm vakalarda lomber vertebra (L<sub>2-4</sub>) ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğu (KMY) saptandı. T skoru: Hastanın kemik kitlesinin, genç erişkin referans popülasyonun ortalama maksimum kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapması olarak tanımlanırken, Z skoru ise hastanın kemik kitlesinin, yaş ve cinsine göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapması olarak belirtildi (8). Genç erişkin popülasyonun kemik kitle ortalama değerinin 2,5 standart sapmanın (SD) altında olması osteoporoz olarak tanımlandı.

İstatiksel analiz, gruplar arası karşılaştırmalarda, student-t testi, grupların kendi içinde değerlendirilmesinde one-way ANOVA, korelasyon çalışmaları ise Pearson'un korelasyon analizi ile yapıldı. p<0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Karaciğer sirozlu hastaların evre, etiyoloji, ve hastalığın süresine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 26'sında hepatit B virüsü, 13'ünde hepatit C enfeksiyonu saptanmıştır. Karaciğer sirozlu olgularla, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin lomber vertebra ve femoral boyundaki kemik mineral yoğunluğu, genel biyokimyasal parametreleri ile kemik metabolizmasına ait verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Karaciğer sirozlu ve kontrol grubundaki olguların genel özellikleri

	Karaciğer Sirozu	%	Kontrol
Yaş ortalaması*	50.1±12.3		52.3±11.2
Erkek/Kadın	25/14		14/10
Hastalığın evresi			
Child A	12	30.7	
Child B	13	33.3	
Child C	14	35.8	
Etyoloji			
Hepatit B	26	66.6	
Hepatit C	13	33.3	
Hastalığın tanı konulduğu süre			
0-1 yıl	13	33.3	
1-2 yıl	12	30.7	
>2 yıl	14	35.8	

\*p>0.05

**Tablo 2.** Kemik metabolizması göstergeleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
Serum Kalsiyum(gr/dl)	8.83±0.82	9.07±0.70	p>0.05
Serum Fosfor(mg/dl)	3.57±0.83	3.5±0.54	p>0.05
ALP(IU/L)	353.81±70.02	182.12±45.23	P<0.05
PTH(ng/ml)	38.86±21.28	53.02±28.41	P=0.027
Osteokalsin	3.7±1.2	7.5±2.3	P=0.001
DPD(nmol/l)	23.74±14.83	13.25±7.16	P=0.002
Estradiol (IU/L)	58.43±28.52	38.49±16.38	P=0.001
AST(IU/L)	80.42±39	25.12±11.14	P=0.001
Bilürubin(mg/dl)	2.43±1.45	0.96±1.19	P=0.001
Albumin(g/dl)	3.24±0.65	4.06±0.24	P=0.001
PTZ (INR)	1.73±0.54	1.13±0.15	P=0.001
SPT	-2.03±1.10	-1.12±0.54	P=0.001
SPZ	-1.48±0.78	-0.82±0.54	P=0.001
Fneck T	-1.70±0.84	-1.19±0.80	P=0.046
Fneck Z	-0.96±0.73	-0.71±0.62	p>0.05

ALP: Alkalen Fosfataz, DPD: Deoksipridinolin, PTH: Parathormon, AST: Alanin amino transferaz, PTZ: Protrombin zamanı, SPT: Lomber vertebra T skoru, SPZ: Lomber Vertebra Z skoru, Fneck T: Femur boynunda T skoru, Fneck Z: Femur boynunda Z skoru

Karaciğer sirozlu olgularda, T skoruna göre KMY lomber vertebrada (L<sub>2-4</sub>) -2.03±1.10, femur boynunda -1.70±0.84 iken, Z skoruna göre lomber vertebrada -1.48±0.78, femur boynunda ise -0.96±0.73 saptandı. Kontrol grubunda ise, T skoruna göre, KMY lomber vertebrada (L<sub>2-4</sub>) -1.12±0.54, femur boynunda -1.19±0.80, Z skoruna göre ise lomber vertebrada, -0.82±0.54, femur boynunda ise -0.71±0.62 bulundu. Kronik karaciğer hastalarında, lomber vertebrada KMY kontrol grubuna göre hem T skoru hem de Z skoru açısından anlamlı olarak düşüktü, (sırasıyla; p=0.001, p=0.001). Femur boynunda ise, KMY, T skoru açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük iken (p:0,046), Z skoru için anlamlı fark yoktu (p>0.05). Child sınıflamasına göre hastalığın evreleri ile KMY arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05).

Sirozlu olgularda, albumin düzeyi ile, lomber vertebra T skoru arasında anlamlı ilişki vardı (r:-0.431, p=0.09). KMY ile hastalığın süresi arasında hem lomber vertebra hem de femoral boynunda anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

Kemik metabolizmasındaki parametreler karşılaştırıldığında, karaciğer sirozlu olgularda DPD ve estradiol düzeyi anlamlı olarak yüksek iken (sırasıyla p=0.002, p=0.001), osteokalsin ve PTH değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p=0.001, p=0.027) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Kolestatik karaciğer hastalarında, kronik viral hepatitlerde, alkolik karaciğer hastalarında, he-

mokromatozislielerde ve karaciğerin primer benign ve malign tümörlerinde osteoporoz rapor edilmiştir (6, 9-12). Çalışmamızda osteoporoz prevalansı lomber vertebrada T skoru yönünden %28.2 bulundu. Diamond ve arkadaşlarının (10, 13) yaptığı iki ayrı çalışmada, değişik etiyolojili kronik karaciğer hastalarında osteoporoz sıklığını %30-48, Rose ve arkadaşları ise (14) %22 oranında bulmuşlardır. Posthepatitik karaciğer sirozunda, değişik çalışmalarda osteoporoz sıklığı %20-53 arasında bulunmuştur (6, 15). Çalışmamızda, KMY T skoruna göre hem lomber vertebra hem de femur boynunda (kortikal kemik) kontrol grubuna göre daha az bulundu. Bu durum, muhtemelen kortikal bölgede, kemik dönüşüm oranının, trabeküler bölgeye göre daha az olmasından kaynaklanmaktadır.

Hernandez ve arkadaşları ile Gallego-Rojo ve arkadaşları yaptıkları iki ayrı çalışmada, karaciğer sirozu zemininde gelişen osteoporozun daha ziyade trabeküler kemiği etkilediğini gösterdiler (15, 16).

Viral etiyolojili, karaciğer sirozlu erkek hastalarda yapılan iki ayrı çalışmada child B ve child C grubu hastalarda osteoporoz oranı child A grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (15, 17), fakat bizim çalışmamızda olduğu gibi Gürel ve Chenn'in (18, 19) çalışmalarında da Child evresi ile osteoporoz sıklığı arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum kadın ve erkek hastaların birlikte çalışmaya alınması, hastaların ortalama yaş grubunun fazla olması ve gruplar arasında beslenme yönünden fark olması ile izah edilebilir. Posthepatitik sirozlu hastalarda, yapılan iki ayrı çalışmada ise kontrol grubu ile osteoporoz sıklığı açısından fark bulunamadı (20, 21). Bu da muhtemelen kompanse sirozlu hastalarda çalışma yapılması ile izah edilebilir.

Alkolik karaciğer hastalarında osteoporoz belirgindir, alkolün kemik hücre fonksiyonları üzerinde toksik etkisi vardır, PTH ve vitamin D homeostazisini değiştirir. Alkol hipomagnezemi oluşturarak kalsiyum absorpsiyonu ve vitamin D metabolizmasını etkiler yine alkolik karaciğer hastalarında karaciğerden PTH klirensi bozulmuştur (2). Otoimmün kronik aktif hepatitlielerde, osteoporozun nedeni uzun süreli kortikosteroid kullanımıyla ilgilidir. Kronik steroid tedavisi, osteoklastik aktiviteyi ve idrarla kalsiyum eksresyonunu artırarak ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak osteoporoz riskini artırır (12). Viral etiyolojili karaciğer sirozunda kemik kitle kaybının pa-

togenezi tam olarak izah edilememiştir. Düşük kalsiyum ve protein içeren kötü beslenme, Vitamin D eksikliği, fiziksel aktivite azlığı, seks hormonlarındaki değişiklik ve sigara kullanımı, kronik karaciğer hastalarında osteoporoz gelişiminde rol oynar.

Kronik karaciğer hastalarında, vitamin D'nin 25 hidroksilasyonu bozulmaktadır. Vitamin D yetmezliği ile birlikte sekonder hiperparatiroidi, kemik dönüşümünde artma ve kemik kaybında hızlanma vardır. Birçok çalışmada, serum 25 hidroksi vitamin D düzeyinin kronik karaciğer hastalarında azaldığı gösterilmiştir (9-10).

Karaciğer sirozlarında, serum PTH düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildiren çalışmalar yanında (22), bizim çalışmamızda olduğu gibi serum PTH düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu gösteren çalışmalarda vardı (15, 19). Bu farklılık, PTH düzeyini saptama yöntemlerindeki farklılığa ve hasta grubundaki heterojenite ile izah edilebilir. Karaciğer sirozlu hastalardaki PTH düzeyindeki azalmanın nedeni, karaciğerdeki, PTH yıkımındaki azalmaya, kalsiyum absorpsiyonunun bozulmasına ve hipomagnezemiye bağlı olabilir.

Kronik karaciğer hastalarında osteoporoz, düşük kemik formasyonu ve yüksek resorpsiyon oranlarına bağlıdır. Çalışmamızda idrar DPD düzeyi kontrol grubuna göre yüksek iken, serum osteokalsin düzeyi kontrol grubuna göre düşüktü. Bir çok çalışmada, Osteoblast fonksiyonundaki inhi-

bisyon nedeniyle, serum osteokalsin konsantrasyonunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (13, 17, 23, 24). Serum osteokalsin düzeyindeki azalma ve idrar DPD düzeyindeki artma düşük kemik dönüşümü ile izah edilir. Çalışmamızda literatürde değişik çalışmalarda bildirildiği gibi karaciğer hastalarında hastalığın süresi ile KMY arasında korelasyon saptamadık, yine çalışmamızda albümin dışında, karaciğer fonksiyon testleri ile osteoporoz arasında Hernandez ve arkadaşlarının (16) çalışmasında olduğu gibi korelasyon saptamadık.

Osteoporoz, kronik karaciğer hastalarında, morbidite ve mortaliteye yol açıp, yaşam kalitesini bozarak hastaların performansını etkiler. Sirozlu hastalarda osteoporozun spesifik bir tedavisi olmasa da, yeterli kalsiyum alımı, düzenli egzersizler, alkol ve sigaradan uzak durmakla hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir. Yine kalsitrolün kemik kaybını önleyerek sirozlu hastalarda osteoporoz tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (25).

## SONUÇ

Viral etiyojili karaciğer sirozu, osteoporozun sekonder nedenlerinden birisidir ve trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha çok etkilenmiştir. Child evresi ve hastalığın süresi ile osteoporoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Osteoporozla bağlı kırıkların önlenmesi için, sirozlu hastalar osteoporoz yönünden araştırılıp, tedavi edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50 (suppl1): 11-9.
2. İdilman R, Maria ND, Uzunalimoğlu D, et al. Hepatic osteodystrophy: A review. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 574-81.
3. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, et al. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 412-16.
4. Stellan AJ, Webb A, Compston J et al. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7: 137-42.
5. Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 27-83.
6. Compston JE. Hepatic osteodystrophy. Vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27: 1050-73.
7. Iber F. Bone disease in chronic liver disease *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1229-30.
8. 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.
9. Mobarhan JA, Russel RM, Recker RR. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: A comparison of the effect of vitamin D<sub>2</sub>, 25-hydroxy vitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4: 266-73.
10. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-7.
11. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis, iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Int Med.* 1989; 110: 430-6.
12. Stellan Aj, Davies A, Compston JE, et al. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. *Gastroenterology* 1985; 89: 1078-83.
13. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 213-21.
14. Rose JDR, Crawley EO, Evans WD. Osteoporosis in chronic liver disease. *Bone* 1987; 8: 53.

## Karaciğer sirozu ve osteoporoz

15. Gallego-Rojo FJ, Gonzales-Calvin JL, Guillarte J, et al. High bone turnover osteoporosis in viral cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26 (supply 1): 241.
16. Hernandez JAJ. Bone change in alcoholic liver cirrhosis a histomorphometrical analysis of 52 cases. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1089-95.
17. Bonkousky HL, Hawkin SM, Steinberg R et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease *Hepatology* 1990; 12: 273-80.
18. Chenn CC, Whang SS, Jeng ES, et al. Metabolic bone disease of liver cirrhosis; is it parallel to the clinical severity of cirrhosis. *J Gastroenterol hepatol* 1996; 11: 417-21.
19. Gürel S, Öztürk M, Gülten M, ve ark. Karaciğer sirozlu hastalarda osteoporoz ve kemik metabolizması. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1998; 2: 95-100.
20. Ersöz HE, Sungur M, Tözün AN, ve ark. Posthepatitik karaciğer sirozu hastalarında hepatik osteodistrofi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1994; 1: 51-7.
21. Doğan ÜB, Özenirler S, Araç M, ve ark. Prevalence of osteoporosis in liver cirrhosis *Turk J Gastroenterol* 1997; 8: 156-9.
22. Bikle DD, Genant HK, Cann C et al. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Int Med* 1985; 103: 42-8.
23. Hodgson JF, Dickson ER, Wahner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblastic function in primary biliary cirrhosis. *Ann Int Med* 1985; 103: 850-60.
24. Stellon Aj, Webb A, Compston JE. Bone histomorphometry and structure in corticosteroid-treated chronic active hepatitis. *Gut* 1988; 29: 378-84.
25. Mc Caughan GW, Feller RD. Osteoporosis in chronic liver disease: Pathogenesis, risk factors, and management. *Dig Dis Sci* 1994; 12: 223-31.