

# Hepatik Osteodistrofi

Yeter BAYRAM<sup>1</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>2</sup>

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**M**etabolik kemik hastalıkları kronik kolestatik karaciğer hastalığının major karaciğer dışı bulgusudur. Bu durum hepatik osteodistrofi olarak da tanımlanabilir. Osteopeni, osteoporoz ve nadiren de osteomalaziye kaplayan metabolik kemik hastalıklarının patogenezi kronik karaciğer hastalığında multifaktöryeldir ve henüz bilinmeyen ve netlik kazanmayan yönleri mevcuttur. Kolestatik karaciğer hastalığında osteopeni, osteoporoz prevalansı %9-60 arasında bulunmuştur (1, 2). İlerlemiş kronik kolestatik karaciğer hastalığı olanların 1/3'ünde osteoporoz, diğer 1/3'ünde osteopeni ve geri kalan hastaların yaklaşık %20'sinde atravmatik kırık görülebilmektedir (3).

Multipl risk faktörleri kronik karaciğer hastalıklarında kemik kaybına neden olabilmektedir. Kronik alkol alımı, sigara, immobilizasyon, malnutrisyon ve düşük vücut kitle indeksinin osteopeni/osteoporoz gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (2, 4).

Primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) gibi otoimmün kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında glukokortikoid kullanımı kemik kaybını hızlandırır (5, 6). Kolestatid kaşıntı için kullanılan kolestiramin intestinal D vitamini emilimini azaltır ve böylece Ca<sup>++</sup> malabsorbsiyonuna neden olur. Ayrıca kronik karaciğer hastalarında hipotalamustan gonadotropinlerin az salınması ya da primer gonadal yetmezliğe bağlı gelişen hipogonadizm de kemik kaybına katkıda bulunur.

## OSTEOPOROZ

Kronik karaciğer hastalıklarında birçok sistemde olduğu gibi, kemik mineral metabolizmasında da immobilizasyona, mal-

nütrisyonu ve hormonal faktörlere bağlanan birçok değişiklik olmaktadır. Bu komplikasyonlara bağlı hastalığın doğal seyri değişebilmektedir. Kronik karaciğer hastalığında osteoporoz sıklığı gittikçe daha çok gözlenen bir klinik durum haline gelmiştir.

Osteoporoz riski yaşla birlikte artar (7). Kemik dansitesi 3. dekatta pik yapar, 4. dekattan sonra ise bayanlarda menopozdan sonra daha hızlı olmak üzere her iki cinsten de azalmaya başlar. Osteoporoz, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) ile ölçülmüş kemik mineral dansitesinin (KMD'nin) 2,5 standart deviasyonun (T skoru -2,5) altında olması şeklinde tanımlanır. KMD'nin azalması ile fraktür riski hızla artar. KMD'den bağımsız olarak fraktür riskini arttıran risk faktörleri Tablo-1'de verilmiştir (7, 8).

Malnutrisyon, fazla alkol alımı, hipogonadizm ve kortikosteroid kullanımı gibi osteoporoz için bilinen risk faktörleri kronik karaciğer hastalarında da sıklıkla görülür. Alkol alımı osteoporoz için bağımsız risk faktörüdür ve kalça kırık riskini 2,8 kat artırır. Yapılan bir çalışmada 24 yıldır ortalama 216 g/gün alkol alan 76 erkeğin sadece % 22'sinde anormal kara-

**Tablo I.** KMD'den Bağımsız Fraktür Risk Faktörleri

Yaş
Önceki kırık riski
Steroid tedavisi (>3 ayda 5 mg )
Düşük vücut kitle indeksi (<19 kg/m <sup>2</sup> )
Alkol alımı (3 ünit/gün)
Ailesel kalça kırık öyküsü

ciğer histolojisi, %30'unda ise vertebra kompresyon kırığı bulunmuştur ve bunların sadece %4'ünün semptomatik olduğu görülmüştür (2). Alkol kullanan ve sirozlu hastalarda serum testosteron düzeyinin azalması osteoporozda katkıda bulunur. Düşük KMD'li alkol kullanan hastaların 1/3'ünde vitamin D düzeyleri düşük bulunmuş ve bir çalışmada vitamin D replasmanı ile bazı hastalarda el bilek KMD'sinde iyileşme gözlenmiştir (2).

### **Osteoporoz Patofizyolojisi**

Kronik karaciğer hastalıklarında görülen osteoporozdaki kompleks biyolojik mekanizmaların bir kısmı henüz anlaşılmamıştır. Bu hastalarda osteoporoz gelişiminde; osteoblastik aktivitenin azaldığı ancak osteoklastik aktivitede belirgin bir artış olmadığı gözlenmiştir. Bu mekanizma, yaşlı insanlarda görülen ve azalmış kemik döngüsü ile seyreden osteoporozda benzerdir. Ancak yaşlılığa bağlı osteoporozda şiddetli kortikal kemik tutulumu gözlenmekte iken, hepatik osteodistrofide esas olarak trabeküler kemikler tutulmaktadır.

Vitamin D reseptör polimorfizm geni, kollajen tip 1 alfa 1 geni ve insülin growth faktör-1 (IGF-1) genleri primer biliyer sirozda kemik mineral dansitesi üzerine etki ederler. Hepatik inflamasyona ve fibroze aracılık eden proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF-alfanın artması, osteoklastik aktivitenin artmasına yol açabilmektedir (9).

Son zamanlarda 'receptor activator of nuclear factor kB' (RANK), 'Receptor activator of nuclear factor kB ligand' (RANKL) ve 'osteoprotegerin'in (OPG) kemik metabolizmasında yıkım üzerinde kilit düzenleyici etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (10). RANK osteoblastlar üzerinde bulunur ve osteoklastlar üzerinde bulunan RANKL ile etkileşime girer. Böylece matür osteoklastların yaşam süresi uzar ve immatür osteoklastlar da diferansiye olur. OPG osteoblastlardan sekrete edilir, RANK ve RANKL etkileşimini bloke eder, kemik döngüsünü düzenler (7). Kronik karaciğer hastalığında RANK/RANKL'in anormal kemik döngüsü patogeneziindeki gerçek rolü netlik kazanmamıştır, serumdaki protein düzeyleri çelişkili bulunmuştur. Sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada OPG düzeyleri kontrol gruplarına göre yüksek, fakat RANKL düzeyleri de benzer bulunmuş ve OPG/RANKL oranı osteoporozlu hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu da OPG'nin negatif kemik döngüsünü telafi edebilmek için yükseldiğini düşündürmektedir. PBS'li hastalarda ve ileri sirotik hastalarda kontrol gruplarına göre serumda RANKL düzeyle-

ri düşük, OPG düzeyleri ise yüksek saptanmıştır (11, 12). Sirotik kronik karaciğer hastaları ile sirotik olmayan kronik karaciğer hastaları, kontrol grupları ile karşılaştırılmış, sirotik hastalarda OPG/RANKL oranı önemli derecede yüksek bulunmuştur (13). Bu durum kronik karaciğer hastalığına bağlı ileri kemik kaybını engellemek için vücudun korunma mekanizması olabilir.

IGF-1 osteoblastların proliferasyon ve diferansiyasyonunu sağlarken; eksikliği osteoblast disfonksiyonuna ve osteopeniye neden olur. Kronik karaciğer hastalığında kemik yapımının azalması, düşük serum IGF-1 düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (14). Sirozlu hastalarda IGF-1 düzeyleri Child-Pugh skorumla ölçülmüş ve karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bir çalışmada kronik kolestatik karaciğer hastalıklı çocuklarda hepatik IGF-1 sentezinin azalmasının kısmen geri dönüşümlü kemik mineral kaybına neden olduğu gösterilmiştir (15).

İnvitro bir çalışmada bilirubin doza bağımlı olarak geri dönüşümlü osteoblast fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (16). Böylece; bilirubin kolestazla ilişkili osteopeniye katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Deneysel olarak ratlarda safra yolları ligasyonuna bağlı geliştirilen kolestatik karaciğer hastalığı iskelet kırıkları ile sonuçlanmıştır (17).

Sarılığı olan hastalarda deride D vitamin sentezi azalır. Bu hastalarda 25-hidroksi vitamin D düzeyi düşük bulunabilirken, 1,25 hidroksi vitamin D düzeyi ise sıklıkla normaldir. Sirozlu hastaların yaklaşık 2/3'ü ve karaciğer transplantasyonu bekleyen hastaların yaklaşık %96'sı osteomalazi olmaksızın düşük vitamin D düzeyine sahiptirler (18).

K vitamini kemik metabolizmasında osteokalsinin glutamil rezidülerinin karboksilasyonuna aracılık eder ve osteoblastlar üzerinde antiapoptotik etkisi vardır. PBS'de plazma K vitamini konsantrasyonu azalır, kemik matriks proteini olan osteokalsin sentezi bozulur ve osteopeniye eğilim olur. Bu hastalarda K vitamini replasmanı ile kemik kaybı önlenebilir.

### **Kronik Karaciğer Hastalıkları ve Osteoporoz**

#### **Siroz**

Siroz osteoporoz riskini yaklaşık 2 kat artırır. Son 2 dekada yapılmış çalışmalarda sirotik hastalardaki osteoporoz prevalansı %12-55 arasında saptanmıştır (14-19). Çalışmalar arasındaki farklılıklar yaş, karaciğer hastalığının etyolojisi, nutrisyonel durum, hipogonadizm varlığı veya karaciğer hastalığının

şiddetinden kaynaklanmış olabilir. Monegal ve ark'nın yaptığı bir çalışmada viral hepatite bağlı 58 siroz hastasında osteoporoz riskinin karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada Child-Pugh A evresindeki hastaların, Child-Pugh evre C'deki hastalardan daha yüksek KMD'ye sahip oldukları gösterilmiştir. Ninkovic ve ark'nın yaptığı bir çalışmada; transplantasyon gereken son dönem 243 karaciğer hastasında düşük vücut kitle indeksi ve artan yaşın osteoporoz için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (20).

### **Non-sirotik Biliyer Hastalık**

Non-sirotik biliyer hastalıkta da fraktür riski artar. PSK'da, eşlik eden inflamatuvar barsak hastalığı varlığı, ilerlemiş biliyer hastalık ve ileri yaş; artmış fraktür riski ile ilişkili bulunmuştur. Son dönem hastalarda lomber vertebradan ölçülen KMD ile saptanan osteoporoz prevalansı %8,6-32 arasında saptanmıştır (21).

Kronik kolestatik karaciğer hastalarında kemik mineral dansitesi düşüktür. Hay ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmada DEXA ile lomber vertebradan ölçülmüş ortalama T skoru primer biliyer sirozlu 129 hastada ortalama -2,22, primer sklerozan kolanjitli 160 hastada -1,93 ve kronik aktif hepatitli 199 hastada -1,23 iken alkole bağlı 59 sirozlu hastalarda ortalama T skoru -0,86 olarak saptanmıştır (22).

Kolestaza bağlı osteopeni ile postmenopozal dönemde görülen kemik kaybı histolojik olarak benzerdir. Guichelaar ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmada PBS ve PSK'lı 50 hastada, kadın ve erkeklerde kemik yapımının azaldığı, kadınlarda ise kemik yıkımının arttığı görülmüştür (3).

### **Hemakromatozis**

Osteoporoz hemakromatozisli hastalarda da sık görülmektedir. Bir çalışmada hemakromatozisli hastalarda yüksek serum demir düzeyi osteoporozla ilişkili bulunmuştur. Hemakromatozis geni (HFR) pozitif 38 erkek hastada yapılan bir çalışmada hastaların % 13'ünde hipogonadizm varken, %34'ünde osteoporoz saptanmıştır. İlginç olarak osteoporoz siroz varlığından bağımsız bulunmuştur ve hepatik demir düzeylerinin artmasıyla KMD skorunda bir düşüş görülmüştür (23).

### **Viral hepatitler**

Metabolik kemik hastalığı özellikle PBS ve alkole bağlı gelişen siroz olgularında bildirilse de, viral nedenli karaciğer si-

rozu esnasında da görüldüğü bilinmektedir. Karasu ve ark.'nın çalışmasında; 47 viral etkenlere bağlı kronik karaciğer hastalığı olan ve 14 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Kronik karaciğer hastalarında, kontrol grubuna göre serum paratiroid hormon (PTH) ve serum kalsitonin düzeylerinde belirgin yükseklik, IGF-1 düzeyinde ise düşüklük saptanmıştır. Bunlara karşılık bu hastalarda beklenen aksine vitamin D metabolizması ve 25-hidroksilasyonunda belirgin bir bozulma olmadığı saptanmıştır (24). Kronik hepatit C tedavisi sırasında kullanılan ribavirin ve interferonun KMD üzerindeki olumsuz yan etkileri bir çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, diğer çalışmalarda gösterilememiştir (25). Kronik viral hepatitler ve KMD arasındaki ilişkiyi gösteren geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Karaciğer Transplantasyonu**

Kemik mineral dansitesi karaciğer transplantasyonunu takiben ilk 3 ayda düşer, 2 yıl içinde tekrar transplant öncesi değerlere ulaşır. Transplantasyon sonrası ilk 2 yılda sık fraktür görüldüğü ve fraktür oranlarının %15-27 arasında olduğu bildirilmiştir (26). Nakil sonrası görülen kırıklar, öncesinde görülenlere göre daha semptomatik olup, sıklıkla vertebra ve kosta kırıkları görülmektedir (26, 27). Transplantasyonu takiben calsinurin inhibitörlerinin kemik döngüsüne etkileri konusu halen açık değildir. Transplant sonrası yapılan kemik biyopsilerinde tacrolimus alan hastalarda siklosporin alanlara göre kemik metabolizmasında ve trabeküler yapıda daha erken iyileşme olduğu görülmüş, fakat erken kemik kaybı üzerine olan etkileri ise henüz bilinmemektedir (8). Guichelaar ve ark'nın çalışmalarında; kümülatif steroid dozu uygulamasının ilk birkaç ayda kemik formasyonunu bozduğu, ilerleyen zamandaki fraktür sıklığındaki azalma ise düşük doz steroid kullanımı ile açıklanmaktadır (26). Transplantasyon öncesinde vertebral fraktür varlığı, trans sonrası fraktür riskinde KMD'den daha önemlidir. Yine de KMD'nin trans öncesi ya da sonrasında düşük olması kırık riski için oldukça önemlidir. Nakil sonrası kırık riskinde öncesindeki karaciğer hastalığının tipi, cinsiyet, yaş ve menopoz durumunun etkisi konusunda belirlenmiş bir ortak görüş olmamakla birlikte, etkili risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Transplantasyon öncesi çoğu hasta normal PTH düzeylerine sahipken, transplantasyonu takiben ilk birinci yılda PTH, D vitamini ve serbest testosteron düzeyleri artabilmektedir (19).

## TEDAVİ

Kronik karaciğer hastalığında osteoporoz tedavisi postmenopozal ve sekonder osteoporoz tedavisinden farklı değildir.

Ca<sup>++</sup> ve D vitamini replasmanının yaşlı hastalarda kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Osteoporotik hastalara tedavide kullanılan ilaçlara ilaveten genellikle günlük 800 IU D vitamini ve 1 gr Ca<sup>++</sup> replasmanı yapılması önerilmektedir (6). Randomize olmayan bir çalışmada; alkole bağlı sirozu olan 25 hastada düşük doz D vitamini ve hidroksi vitamin D3 replasmanının KMD'ni arttırdığı görülmüştür (27). Sirozlu hastalara düşük doz D vitamini verilmesi, PTH düzeyini artırır ve transplantasyon sonrası üriner Ca<sup>++</sup> atılımını azaltır (2).

Kalsitonin kemik rezorpsiyonunu inhibe eder, kırıkta korur ve osteoporotik kemik ağrısını azaltırken yan etkisi de çok azdır. Fakat maliyet etkinliğinin yüksekliği nedeniyle klinik pratikte yerini bifosfonatlara bırakmıştır. Kalsitonin 500mg/gün intranasal sprey, intramuskuler yada subkutan olarak uygulanabilir.

Bifosfonatlar sentetik inorganik fosfat analoglarıdır, kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Etidronate (400mg/gün), alendronate (10mg/gün) ve risedronate (5mg/gün) oral verilebilirken, ibandronate, minodronate, pamidronate yada zoledronate her 3-12 ayda intravenöz olarak verilebilirler. Bifosfonat kullanımı sırasında diyare, bulantı, kusma, özofagus ve mide ülserleri gibi yan etkiler görülebilir. Sirozlu hastalarda üst gastrointestinal sistem kanamalarını indükleyebilirler. Etidronate ve alendronatın PBS'li hastaların osteoporoz tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (28).

Pilot bir çalışmada PBS'li hastalar; selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifenle tedavi edilmişler, lumbar KMD tedaviden 1 yıl sonra iyileşmiş, fakat femur boynunda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (29).

PTH'nun 20mg/gün, subkutan, 18 ay kullanıldığı bir çalışmada kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği, kemik dansitesini art-

tırdığı ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.

Kronik karaciğer hastalıklı postmenopozal kadınlarda östrojen ve gestagen ile hormon replasman tedavisi lumbar ve femoral KMD'yi iyileştirirken, aynı zamanda kolestazı şiddetlendirdiği gösterilmiştir (30, 31). Bundan dolayı, postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesi için önerilmemektedir.

Kronik karaciğer hastalıklı hipogonadizmi olan erkek hastalarda testosteron hormon replasmanı KMD'ni arttırmakta, fakat yan etki olarak hepatoselüler kanser riskini de arttırmaktadır. Testosteron tedavisi uygulanırken hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli, tedavinin avantajları ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır, ve eğer tedavi uygulanacaksa da transdermal formları tercih edilmelidir (3).

Sirozlu hastaların osteoporoz tedavisinde sodyum florid, vitamin K, IGF-1, statinler, TNF-alfa inhibitörü (İnfliximab), osteoprotegerine ajanları yakın zamanda araştırılmıştır. Ancak bu ajanların güvenli bir şekilde kullanıma girebilmesi için yeni ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatik osteodistrofi; sirozlu hastalarda giderek daha sık görülmeye başlanan, silik klinik tablosu nedeniyle hastaların yaşam kalitesini etkileyen bir durum olduğundan erken teşhis ve tedavi önemlidir. Patogenezinde genetik faktörler, anormal Ca<sup>++</sup>, D vitamini, K vitamini ve bilirubin metabolizması, IGF-1 eksikliği, RANKL/OPG sistemi, hipogonadizm, steroid ve diğer kemik üzerine toksik ilaç kullanımı, düşük vücut kitlesi, sigara, beslenme bozukluğu, alkol alımı ve immobilizasyon yer almaktadır. Kronik karaciğer hastaları osteopeni/osteoporoz teşhisi için KMD ile değerlendirilmeli ve tedavi düzenlenmelidir. Sigara, alkol, immobilizasyon gibi geri dönüşümlü risk faktörleri için hastalar bilgilendirilmelidir. Gelecekte kronik karaciğer hastalarını fraktür riskinden korumak için daha fazla sayıda, geniş ölçekli, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Puşl T, Beuers U. Extrahepatic manifestations of cholestatic liver diseases pathogenesis and therapy. Clin Rev Allerg Immunol 2005;28:147-57.
2. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. Hepatology 2007;46:1271-8.
3. Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibonga J, et al. Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry. Hepatology 2002;36:895-903.
4. Hay JE, Guichelaar MMJ. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. Clin Liver Dis 2005;9:747-66.
5. Prince M, Christensen E, Gluud C. Glucocorticosteroids for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2005;18:CD003778.
6. Chen W, Gluud C. Glucocorticosteroids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD004036.
7. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet 2006;37:2010-8.



8. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, et al. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effects of vitamin D2, 25 hydroxyvitamin D or supportive treatment. *Hepatology* 1984;4:266-73.
9. Gasser WR. Cholestasis and metabolic bone disease-a clinical review. *Wien Med Wochenschr* 2008;158:553-7.
10. Boyle WJ, Scott-Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
11. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;38:395-400.
12. Monegal A, Navasa M, Peris P, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease. *Liver Int* 2007;27:492-7.
13. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2005;43:973-83.
14. Gallejo-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, et al. Bone mineral density, serum insulin like growth factor I and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:695-9.
15. de Albuquerque Taveira AT, Fernandes MIM, Galvao LC, et al. Impairment of bone mass development in children with chronic cholestatic liver disease. *Clinical Endocrinology* 2007;66:518-23.
16. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, et al. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest* 1995;95:2581-6.
17. Weinreb M, Pollak RD, Ackerman Z. Experimental cholestatic liver disease through bile-duct ligation in rats results in skeletal fragility and impaired osteoblastogenesis. *J Hepatol* 2004;40:385-90.
18. Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, Mc Gaughan GW. Vitamin replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:689-99.
19. Guichelaar MMJ, Kendall R, Schmoll J, et al. Bone mineral density before and after OLT; long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006;12:1390-402.
20. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PWP, et al. Incidence of vertebral fracture in the first three months following orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:931-5.
21. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, et al. Bone disease in patients with sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998;29:729-35.
22. Hay J, Guichelaar M, Egan K, Therneau T. Bone mineral density in the first decade after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:239A (abstract).
23. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutations. *Osteoporos Int* 2005;16:1809-14.
24. Karasu B, Ödemiş B, Oğuz D, et al. Viral etkenlere bağlı gelişen kronik karaciğer hastalıklarında hepatik osteodistrofi. *Akademik Gastroenteroloji* 2002;1:14-9.
25. Solis-Herruzo JA, Castellano G, Fernandez I, et al. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33:812-7.
26. Guichelaar M, Schmoll J, Malinchoc M, Hay EJ. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46:1198-207.
27. AGA Clinical Practice Committee. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:941-66.
28. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005;42:762-71.
29. Levy C, Harnois DM, Angulo P, et al. Raloxifene improves bone mass in osteopenic woman with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int* 2005;25:117-21.
30. Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, et al. Transdermal hormonal replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:563-70.
31. Boone RH, Cheung AM, Girlan LM, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig Dis Sci* 2006;51:1103-12.



#### TIPTA KADINLAR

*Romalılar zamanında kadınların da hekimlik yaptığını gösteren bir Gallo-Roman kadın doktorun cenaze steli. Musée e Central, Metz*