

## Kronik Karaciğer Hastalıklarında Kemik Mineral Metabolizması

Sultan Ecer\*, Bünyamin Dikici\*, Kenan Haspolat\*

### ÖZET

*Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde; kronik viral hepatit tanısı ile izlenen yaşları 5-16 arasında değişen 55 kronik karaciğer hastası ve benzer yaşlarda herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 58 vakadan oluşan sağlıklı kontrol grubunun kemik mineral metabolizma belirteçlerinin karşılaştırılması amaçlandı.*

*Karşılaştırma yapılan parametreler olan; yaş, idrar kalsiyum, idrar kreatinin, idrar protein, idrar kalsiyum/kreatinin oranı, serum kalsiyum, osteokalsin ve alkalin fosfataz değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ); Paratiroid hormon ve  $\beta$ -crosslaps arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).*

*$\beta$ -crosslaps ile idrar kalsiyumu arasında zayıf pozitif korelasyon ( $r =0.289$ ,  $p=0.44$ ); Alkalin fosfataz ile idrar kalsiyumu arasında da zayıf pozitif korelasyon ( $r =0.353$ ,  $p=0.010$ ) saptandı. Osteokalsin ile  $\beta$ -crosslaps arasında da zayıf pozitif korelasyon ( $r =0.393$ ,  $p =0.005$ ) tespit edildi.*

*Sonuç olarak, çocuk yaş grubundaki kronik karaciğer hastalarında (HBV, HCV veya HDV'nin neden olduğu karaciğer hastalıklarının), siroz gelişmeden dahi kemik mineralizasyon değişikliklerinin başladığı ve bu değişikliklerin osteoklastik aktivitenin artması yönünde olduğu saptandı. Bu grup hastalarda osteoklastik aktivitenin ilk belirteçlerinden biri de  $\beta$ -crosslaps idi.*

*Anahtar Kelimeler: Çocuk, Karaciğer, Kemik Mineralizasyonu*

### Bone Mineral Metabolism in Chronic Liver Diseases

#### SUMMARY

*Fifty-five patients with chronic liver disease and fifty-eight control group patients who ages change 5 between 16 were analyzed for evaluation of bone mineral metabolism marker in the department of pediatric gastroenterology.*

*There was no statistical significance among parameters of age, urine calcium, urine creatinin, urine protein, urine calcium/creatinin rate, serum calcium, osteocalcin and alkaline phosphatase levels ( $p>0.05$ ). There was statistically significant result between parathyroid hormone and  $\beta$ -crosslaps levels between patients group and control group ( $p<0.05$ ).*

*$\beta$ -crosslaps and urine calcium result showed very low positive correlation ( $r=0.289$ ,  $p=0.44$ ); also weak positive correlation between phosphatase levels and urine calcium were ( $r=0.353$ ,  $p=0.010$ ), and between osteocalcin and  $\beta$ -crosslaps with weak positive correlation ( $r =0.393$ ,  $p=0.005$ ).*

*As a conclusion of this study; in pediatric age group of chronic liver patients, bone mineralization changing start even before cirrhosis is developed and this changing were detected as increase of osteoclastic activity.*

*Key Words: Child, Chronic Liver Disease, Bone-Mineralization*

## GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalıklarında birçok sistemde olduğu gibi, kemik mineral metabolizmasında da immobilizasyona, malnütrisyonu ve hormonal faktörlere bağlanan birçok değişiklik olmakta, oluşan bu değişikliklere bağlı komplikasyonlar ile hastalığın doğal seyri değişebilmektedir.

Kronik karaciğer hastalığının osteoporoz yapma sıklığı gittikçe açık hale gelen bir gözlem olmuştur. Osteoporoz oluşturuca mekanizma tam açık değildir. Bu konuda yardımcı olacak parametreler açısından tam bir konsensus henüz netliğe kavuşturulmamıştır. Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulduğunu, yapımın azaldığını ve yıkımın arttığını gösteren çalışmalar vardır.

Hepatik osteodistrofiden osteomalazi, osteoporoz veya her ikisi birlikte sorumlu olabilir. Başlı başına hepatosellüler disfonksiyonunun, hepatik osteodistrofisinde rolü ise henüz tam olarak netleşmemiştir (1, 2).

Bu çalışmada; kronik karaciğer hastalığı tanısı almış hastalarda, ortaya çıkan hepatik osteodistrofinin insidans ve ciddiyetini araştırmak, doğrudan hepatosellüler disfonksiyonun bu kemik değişiklikleri üzerindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1998-2003 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen 55 kronik aktif hepatitli olgu ile (kronikleşme kriteri olarak HBV, HCV veya HDV'nin neden olduğu karaciğer hastalıklarının 6 aydan uzun sürmesi anlaşılmalıdır) 58 sağlıklı olgunun değerlendirilmesiyle yapıldı.

Hasta alma kriterleri; kronik hepatit tanısı ile izleniyor olması, yaşlarının 5-16 yaş arasında olması, kompanse karaciğer hastası olması (karaciğer hastalığından kaynaklanan koagülasyon anomalisi, albumin düşüklüğü ya da ensefalopati düşündürecek bulguların olmaması), beraberinde karaciğer hastalığı dışında kronik hastalığı olmaması, sürekli kullandığı (karaciğer hastalıkları için kullanılanlar hariç) kemik metabolizmasını etkileyen bir ilaç olmaması (steroid vs...) olarak belirlendi. Depresyon yada ilave başka kronik hastalık olması,

çalışma grubuna dahil edilmeme kriteri olarak belirlendi.

Olguların tümünün idrar analizleri Abbotte Aeroset A9542083 (TOSHIBA-Japonya) cihazıyla spektrofotometrik yöntem ile 3 cc sabah idrarı alınarak çalışıldı. Spot idrarlarında haftanın kalsiyum, kreatinin, protein değerleri kaydedildi.

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfat (ALP), kalsiyum (Ca) düzeyleri Abbotte Aeroset A9542083 (TOSHIBA-Japonya) cihazıyla spektrofotometrik yöntem ile 2 cc serum kullanılarak çalışıldı.

Serum osteokalsin düzeyleri için 1'er cc heparin + 3'er cc serum; serum paratiroid hormon düzeyleri için 2'er cc serum kullanıldı. Her iki parametre değerleri Immulite One H2947 (DPC-America) cihazıyla *chemiluminescence* yöntemiyle çalışıldı.

$\beta$ -crosslaps değerleri için, Diyarbakır Devlet Hastanesi Nükleer Tıp Merkezinde hastalardan 3'er cc kan alındı, serumları ayrılarak ve bekletilmeden Elecsys 2010 (Hitachi Boehringer Mannheim) cihazıyla *Electrochemiimmunassay* yöntemiyle çalışıldı.

Çalışılan parametrelerin referans değerleri ALT:10-35 U/L, AST:10-40 U/L, Ca:8.4-10.2 mg/dl, ALP:53-128 U/L, Osteokalsin:3.1-13.7 ng/ml, Paratiroid hormon (PTH):7-53 pg/ml, idrar Ca+:5-40 mg/24h, idrar protein:50-80 mg/24h, idrar kreatin:5-41 mg/kg/24h,  $\beta$ -crosslaps (CTX):0.300-0.584 (kadın), 0.299-0.573 ng/ml (erkek) idi.

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmelerinde SPSS/10.0 programı, karşılaştırmalarda *student's t* testi, *Pox-Blot* yöntemi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon değerlendirilmelerinde ise *Pearson* korelasyon testi kullanıldı.

## BULGULAR

İlk grupta 55 kronik karaciğer hastası, ikinci grupta 58 kontrol grubu hastası olmak üzere toplam 113 hastadan oluşan çalışma grubu ele alındı.

Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı incelendiğinde, erkeklerin 40'ı (%72), kızların da 15'i (%28) hasta grubunda; erkeklerin 35'i (%63) ve kızların da 23'ü (%37) kontrol grubunda idi (Tablo 1).



**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımları

	Cinsiyet	Yaş ortalaması (yıl)	n
<b>Hasta</b>	Erkek	9.9 ± 2.9	40
	Kız	10.0 ± 3.6	15
	Toplam	9.9 ± 3.1	55
<b>Kontrol</b>	Erkek	10.1 ± 2.7	35
	Kız	9.5 ± 2.9	23
	Toplam	9.9 ± 2.8	58
<b>Toplam</b>	Erkek	10.0 ± 2.8	75
	Kız	9.7 ± 3.2	38
	Toplam	9.9 ± 2.9	113

Hasta grubundaki erkek hastaların yaş ortalaması 9.9 ± 2.9 yıl, kız hastaların 10.0 ± 3.6 yıl idi. Kontrol grubunda ise erkeklerin yaş ortalaması 10.1 ± 2.7 yıl iken kızların ki 9.5 ± 2.9 yıl idi. Cinsiyet ayırımı yapmadan toplam hastaların hasta grubundaki yaş ortalaması 9.92 ± 3.07 yıl, kontrol grubunda ise 9.86 ± 2.75 yıl idi (Tablo 1). Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasındaki yaş ortalamasında farklılık yoktu (p=0.912) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunun parametre ortalamalarının Karşılaştırılması

	Hasta n(55)	Kontrol n(58)	p
YAŞ	9.92 ± 3.07	9.86 ± 2.75	0.912
PTH	44.96 ± 43.55	30.08 ± 16.93	0.018
β-CROSSLAPS	1.92 ± 0.76	1.680 ± 0.52	0.016
İDR.-KALSİYUM	6.92 ± 5.59	9.21 ± 10.94	0.172
İDR.-KREATİNİN	80.26 ± 43.39	90.42 ± 63.45	0.328
İDRAR-PROTEİN	14.68 ± 13.11	18.13 ± 14.42	0.198
İDRAR-Ca/Cr	0.122 ± 0.155	0.210 ± 0.486	0.206
ALP	226.67 ± 72.64	214.05 ± 72.61	0.364
OSTEOKALSİN	65.57 ± 31.03	76.17 ± 36.06	0.098
KALSİYUM	9.48 ± 0.52	9.35 ± 0.42	0.173
ALT	64.77 ± 87.24	19.12 ± 9.72	0.000
AST	59.43 ± 63.90	26.54 ± 8.00	0.000

Hasta grubundaki hastaların PTH ortalama değeri; 44.96 ± 43.55 pg/ml iken, kontrol grubunda 30.08 ± 16.93 pg/ml olarak tespit edildi. PTH ortalamaları açısından, hasta grubunda belirgin düzeyde yükseklik saptanır-

ken, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.018) (Tablo 2).

Hasta grubundaki hastaların β-crosslaps ortalama değeri; 1.92 ± 0.76 ng/ml iken, kontrol hastalarında 1.680 ± 0.52 ng/ml olarak tespit edildi. Hasta grubunu kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda β-crosslaps değeri hasta grubunda belirgin düzeyde yüksek saptanırken; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.016) (Tablo 2).

Hasta grubundaki hastaların idrar kalsiyum ortalama değeri; 6.92 ± 5.59 mg/dl tespit edilirken, kontrol grubunda 9.21 ± 10.94 mg/dl olarak bulundu. İdrar kalsiyum değeri açısından grupları karşılaştırdığımızda; grup 1'de kalsiyum ortalama değeri daha düşük bulunurken, gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.172) (Tablo 2).

İdrar kreatinin ortalama değeri; Hasta grubundaki hastalar için 80.26 ± 43.39 mg/dl iken, kontrol grubunda ise 90.42 ± 63.45 mg/dl olarak bulundu. İdrar kreatinin değerinde hasta grubunda düşüklük saptanırken, istatistiksel analizde gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı (p=0.328) (Tablo 2).

İdrar Ca/Cr ortalama değeri; hasta grubunda 0.122 ± 0.155 mg/dl iken, kontrol grubunda 0.210 ± 0.486 mg/dl olarak bulundu. istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.206) (Tablo 2).

İdrar protein ortalama değeri; hasta grubunda 14.68 ± 13.11 mg/dl iken, kontrol grubunda 18.13 ± 14.42 mg/dl olarak bulundu. İdrar protein değerinde hasta grubunda düşüklük saptanırken; istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.198) (Tablo 2).

Alkalen fosfataz ortalama değeri; hasta grubunda 226.67 ± 72.64 u/lit bulunurken, kontrol grubunda 214.05 ± 72.61 u/lit olarak bulundu. Alkalen fosfataz değerinde hasta grubunda yükseklik saptanırken; istatistiksel olarak gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı bulunmadı (p=0.364) (Tablo 2).

Hasta grubunda hastaların osteokalsin ortalama değeri 65.57 ± 31.03 ng/ml saptanırken, kontrol grubunda 76.17 ± 36.06 ng/ml olarak saptandı. Osteokalsin değeri açısından; hasta grubunda düşüklük saptanmasına rağmen

istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı derecede farklılık bulunmadı ( $p=0.098$ ) (Tablo 2).

Serum kalsiyum hasta grubunda  $9.48 \pm 0.52$  mg/dl iken, kontrol grubunda  $9.35 \pm 0.42$  mg/dl idi. İstatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı derecede farklılık bulunmadı ( $p=0.173$ ) (Tablo 2).

Hasta grubunun değişkenleri arasındaki korelasyonları araştırdığımızda; CTX ile idrar Ca'u arasında zayıf pozitif korelasyon saptanırken ( $r =0.289$ ,  $p=0.44$ ); ALP ile idrar Ca'u arasında da zayıf pozitif korelasyon ( $r =0.353$ ,  $p=0.010$ ) saptandı. Osteocalcin ile CTX arasında da zayıf pozitif korelasyon ( $r =0.393$ ,  $p =0.005$ ) tespit edildi.

### TARTIŞMA

Kemik metabolizması kemik rezorpsiyonunu sağlayan osteoklastlarla, kemik oluşumunu sağlayan osteoblastlar arasındaki denge ile sağlanır. Aradaki bu denge birçok faktörün üretiminin ve salınımının modülasyonu ile korunmaktadır (3).

Çok sayıda kontrollü çalışma karaciğer hastalığına bağlı olarak osteopeninin gelişebileceğini göstermiştir. Yine veriler göstermiştir ki post hepatik siroz osteopeni yapmakta ve siroz bunda direkt ve indirekt olarak etkili olmaktadır (4).

Bazı otorler kemik rezorpsiyonunun kronik karaciğer hastalıklarında daha fazla olduğunu söylemektedirler. Pek çok çalışma osteoporoz ve iskelet fraktürlerinin kronik karaciğer hastalığı süresince oluşumunu rapor etmişse de kemik yapımı üzerinde posthepatik sirozun değişiklik oluşturmayacağını rapor etmişlerdir (5,6).

Bazı çalışmalar kronik karaciğer hastalarının da, daha yüksek serum osteokalsin düzeyini rapor etmişlerdir; ki bunun anlamı bunların daha yüksek kemik turnoverine sahip olduklarıdır. Bununla birlikte bazı otörler serum osteokalsin düzeylerinin düşük olduğunu söylemişlerdir ve osteopeninin bu hastalarda kemik yapının azalmasına bağlı olmadığını söylemişlerdir (6-10). Bazı otörler ise normal düzeyde bulmuşlardır (5).

Karan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 24 hepatit sonrası gelişen sirozlu

hasta ile ve 22 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte osteokalsin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (4).

Capra ve ark.'nın çalışmasında; 20 sirozlu ve 22 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Sirozlu grupta, kontrol grubuna göre osteokalsin oldukça düşük tespit edilirken, plazma kalsitonin düzeyi kontrol grubuna göre sirozlu grupta daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda bu bulguların düşük plazma kalsiyum ve vit-D seviyesinden kaynaklanan hepatik osteodistrofinin sonucuna bağlı olabileceği kanaatine varılmıştır (10).

Yaptığımız çalışmanın sonucunda; osteokalsin ortalama düzeyi hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha önce yapılan çalışmaları desteklemekteydi. Osteokalsin genellikle yüksek turnoverli hastalarda daha anlamlı sonuçlar verdiği için hastalarımızda turnover hızında fazla bir değişim olmadığı sonucu çıkartılabilir.

Paratiroid hormon; hem kemik rezorpsiyonunu hem de kemik formasyonunu stimüle eder, ancak sürekli yüksekliğinde osteoklastlar stimüle olurken, osteoblastların inhibe olduğu bilinmektedir (11).

Bazı otörler hepatosellüler disfonksiyonun serum PTH seviyesini yükselttiğini (12-14), bazılarında değiştirmedığını (15,16), bazıları ise düşürdüğünü (6,7,17) bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise kalsitonin düzeylerinin de yüksek olduğu ifade edilmiştir (18).

Yaptığımız bu çalışmada; PTH ortalama düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar hepatik sirkülasyonunda D-vitamininin hidrosillenmesinde sorun olabileceğini (D-vitamininin düzeyine bakılmamış olmakla birlikte), buna bağlı olarak kalsiyum absorpsiyonundaki değişim nedeniyle PTH sekresyonunun uyarılabileceğini düşündürmektedir.

Alkalen fosfataz (ALP); aktivitesi kemik hastalıklarında en sık kullanılan biyokimyasal göstergelerden biridir. Ve kısmen osteoblastlardan kaynaklanır. Bu nedenle osteoporotik hastalarda serum ALP aktivitesi nadiren normalin iki katını aşar.



Normal bir kişinin serum örneğinde baskın olarak ALP enziminin kemik ve karaciğer formları bulunur, plasenta ve barsak formları ise daha az konsantrasyondadır. Pediatrik populasyonlarda total serum ALP aktivitesinin %80-90'nın kemik orijinli olduğu rapor edilmiştir (19).

Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan enzim fraksiyonunu (kemik alkalin fosfataz) ölçmek gereklidir. Serum total ALP düzeyleri eğer karaciğer-safra bozuklukları dışlanabilirse sadece kemik yapımının bir indeksi olarak kullanılabilir. Buna karşılık ALP'nin kemik spesifik izoenzimi (BAP) yalnızca osteoblast membranına yerleşiktir ve osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. Bu nedenle BAP'nin ölçümü, kemik dışı patolojilerden daha az etkilenir (20).

Pediatrik yaş grubunda durum biraz daha farklıdır. Yapılan bir çalışmada Kruse ve ark. 2-13 yaşları arasındaki sağlıklı çocuklarda total ALP düzeyinin %77'sinin kemik izoenzimine, %12'sinin bağırsağa ait fraksiyona, %9'unun ise karaciğer izoenzimine ait olduğunu bulmuşlardır (21).

Bu nedenle pediatrik yaş grubunda BAP'nin ölçülemediği durumlarda serum total ALP düzeyinin ölçülmesi yeterliliği sonucu çıkartılabilir.

Yapılan çalışmaların çoğunda kronik karaciğer hastalarında ALP düzeyi yüksek tespit edilmiştir (22-25). Karan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sirozlu hasta grubunun ALP düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (4).

Çalışmamızın sonucunda da hasta grubunun ALP değerleri kontrol grubundan yüksek tespit edilirken, istatistiksel olarak bu farklılık anlamlı bulunmadı. Osteokalsinde olduğu gibi ALP'de formasyon belirteçlerinden biridir. ALP'nin anlamlı farklılık göstermemesi, indirekt olarak formasyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığına işaret edebilir.

Açlık idrar kalsiyumu; kemik rezorpsiyonundaki belirgin değişiklikleri saptar, ancak sensitivitesi düşüktür. Yapılan bir çalışmada kontrol ve hasta grubu arasında idrar Ca/Cr oranlarının farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu

sonuç kemik turnover oranlarının yakın olduğunu göstermektedir (4).

Çalışmamızda ise idrar kalsiyum, kreatinin, protein değerleri, Ca/Cr oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi. Elde edilen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Elde edilen sonuca göre; daha önce yapılan çalışmalar desteklenmekle birlikte, bu parametrelerin kronik karaciğer hastalarında önemli bir değişim göstermediğini ve takiplerde kullanmanın çok anlamlı olmayacağını düşündürmektedir.

CTX; kemik turnover süpresyonunu göstermede hassas markır olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda sonunda serum CTX ortalama değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. CTX kemik rezorpsiyon markırı olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda CTX'in hasta grubunda yüksek bulunması PTH ile paralel bir şekilde rezorpsiyonda artışı göstermektedir.

Bu çalışmada; çocuk yaş grubundaki kronik karaciğer hastalarında, siroz gelişmeden dahi kemik mineralizasyon değişikliklerinin başladığı ve bu değişikliklerin osteoklastik aktivitenin artması yönünde olduğu tespit edildi. Bu grup hastalarda osteoklastik aktivitenin ilk belirteçlerinden biri de CTX idi.

#### KAYNAKLAR

1. Dequeker J, Ranstam J, Valsson J, et al. The Mediteranean Osteoporosis Study (MEDOS) Questionnaire. Clin Rheumatol 1991;10:54-72.
2. Switzer BR. Determination of hydroxyproline in tissue. J Nutr Biochem. 1991;2:229-31.
3. Sheila Sherlock, James Dooley. Diseases of the liver and biliary system: 228.
4. Karan MA, Erten N, Tascioğlu C, et al. Osyeodistrophy in Posthepatic Cirrhosis. Yonsei Medical Journal 2001;42:547-52.
5. Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, et al. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. J Gastroenterol. 1996;31:669-78
6. Chen CC, Wang SS. Metabolic bone disease of liver cirrhosis is a parallel to the clinical severity of cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 1996; 11:417-21.

7. Suzuki K, Arakawa Y, Chino S, et al. Hepatic osteodystrophy. *Nippon Rinsho*. 1998;56:1604-8.
8. Diamond TH, Stiel D. Hepatic osteodystrophy. *Gastroenterology*. 1989;96:213-21.
9. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, et al. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:412-6.
10. Capra F, Casaril M, Gabrielli GB, et al. Plasma osteocalcin levels in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:124-7.
11. Doherty GM, Wells SA. Parathyroid glands. In *Surgery*. Greenfield LJ (ed). Second ed. Lippincott-Raven. Philadelphia. Pp:1308
12. Louboutin JY, Feullu A. Hyperparathyroidism secondary to cirrhosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1980;47:707.
13. Kirch W, Hofig M. Parathyroid hormone and cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1561-6.
14. Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:873-7.
15. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985;103:855-60.
16. Pietschmann P, Resch H. Decreased serum osteocalcin levels in patients with liver cirrhosis. *Bone Miner*. 1990;8:103-8
17. Kalef-Ezra JA, Merkoupoulos MH, Challa A, et al. Amount and composition of bone minerals in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:1008-13.
18. Conte N, Cecchetti M, Menente P, et al. Calcitonin in hepatoma and cirrhosis. *Acta Endocrinologica* 1984;106:109-11.
19. Attila G, Matyar S. Plazma enzimlerinin tanısal değerleri. *Mersin Ün.Tıp Fak. Derg.* 2002;1:73-82.
20. Magnusson P, Hager A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatr Res*. 1995;38:955-61.
21. Şen TA, Derman O, Kınık E. Erkek adolesanlarda cinsel gelişme evrelerine göre alkalin fosfataz düzeyleri. *Türk Pediatri Arşivi*. 2002; 37:33-38
22. Zhang ZY, Chen X. A clinical analysis on the variance of bone density in patients with cirrhosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1994; 33: 817-20
23. Tabassum F, Khurshid R, Karim S, et al. Metabolic effects of alcoholism and Ayup Med Coll Abbottabad. 2001; 13:19
24. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology*. 1998; 28: 695-9
25. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, et al. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1022-7.

**Yazışma Adresi:**

Sultan ECER  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları A.D. / Diyarbakır  
E-mail: secer@dicle.edu.tr

