

Karaciğer Transplantasyonunun Kemik Metabolizması ve Gonad Fonksiyonları Üzerine Etkisi

The Effects of Liver Transplantation on the Bone Metabolism and Gonadal Functions

Funda Atamaz*, Simin Hepgüler*, Murat Kılıç*

ÖZET

Bu çalışma karaciğer transplantasyonunun (KCTx) kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik döngüsü, mineral metabolizması ve sex hormonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Lomber omurga ve kalça proksimali KMY'si, osteokalsin, deoksidridinolin (DPD), paratiroid hormon (PTH), serbest testesteron (ST), gonadotropinler, tiroid hormonları, büyüme hormonu (BH) ve kan / 24 saatlik idrarda Ca ve P değerlendirmesi yapılmak üzere, KCTx geçiren yaş ortalaması 43.5 ± 12.1 olan 51 hasta (34 erkek, 17 kadın) ile çalışılmıştır. Tüm ölçümler transplantasyon öncesi ve postoperatif 3.ayda olmak üzere 2 kez yapılmıştır. Başlangıçta lomber omurga T skorlarına göre 12 (%23.5) hasta osteoporoz, 22 (%43.1) hasta osteopenik olup, ortalama lomber omurga KMY'u 0.892 ± 0.1 'di. Bununla birlikte, kalça boynu ve kalça totalinde osteoporoz daha az sayıda hastada izlenmiştir: 5 (%9.8) ve 4 (%7.8). KCTx sonrası 3.ayda KMY ölçümlerinde lomber omurga için %3.9, femur boynu için %5.3, total femur için %6.3'lük bir azalma saptandı, bu azalma tüm bölgeler için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Tüm hastalarda tiroid hormonları, BH, PTH, kan Ca'u ve P'u, osteokalsin ve idrarla DPD atılımı normal sınırlardayken, kadınlarda FSH ve LH, erkeklerde ST değerleri normalden azdı. KCTx sonrası PTH, osteokalsin, DPD ve gonadotropinlerle erkeklerde ST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.05$). Hastaların ortalama karaciğer hastalığı süresiyle tüm bölgelerin KMY'ları arasında yüksek dereceli negatif bir korelasyon mevcuttu ($p < 0.01$).

Sonuç olarak bu çalışmada KCTx geçiren hastalarda artmış kemik döngüsüyle karakterize osteoporoz oranı yüksek bulunmuştur. KCTx sonrası karaciğer fonksiyonlarının normale dönmesi sex hormonlarının erken dönemde yükselmesi ile karakterizedir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, karaciğer transplantasyonu, kemik metabolizması, gonad fonksiyonları

SUMMARY

The present study was designed to evaluate the effects of liver transplantation (LT) on the bone mineral density (BMD), characteristics of bone turnover, mineral metabolism and sex hormones. Fifty one patients (34 men, 11 women) aged 43.5 ± 12.1 , who underwent LT were studied, assessing the following parameters: lumbar spine and proximal femur BMD, osteocalcin, deoxypridinoline (DPD), parathyroid hormone (PTH), free testosterone (FT), gonadotropins (FSH, LH), thyroid hormones, growth hormone (GH) and blood/ 24-hours urine Ca and P. All the measures were obtained at baseline and at 3rd month after LT. At baseline, 12 patients (%23.5) had osteoporosis, 22 patients (%43.1) had osteopenia and the mean BMD was 0.892 ± 0.1 for lumbar spine. Whereas, osteoporosis was seen less at femoral neck and total femur: 5 (%9.8) and 4 (%7.8), respectively. Three months after LT, 3.9% drop for lumbar spine, 5.3% drop for femur neck, 6.3% drop for total femur were observed, in BMD these decreases were statistically significant for all sites ($p < 0.05$). The thyroid hormones, GH, PTH, blood Ca, P and osteocalcin levels and urinary DPD excretion were within normal range, while the levels of FSH and LH in women and level of FT in men were lower than normal range. After LT, statistically significant increases were observed in the PTH, osteocalcin, DPD, FSH, LH and FT levels ($p < 0.05$). There was a highly significant negative correlation between duration of liver disease and all the BMD measures ($p < 0.01$).

Consequently, the increased osteoporosis ratio which was characterized by high bone turnover was found in patients who underwent LT in this study. The normalization of liver functions following LT was characterized by an early rise in sex hormones.

Key words: Osteoporosis, liver transplantation, bone metabolism, gonadal functions

(*) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

GİRİŞ

Osteoporoz kemik kütlelerinin azalması ve kemiğin mikromikromarisinin bozulmasıyla karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır (1). Kemiğin kırılabilirliğini artırarak kırıklara sebep olabildiğinden organ transplantasyonu sonrası morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalar karaciğer transplantasyonu (KCTx) sonrası kemik kütle kaybının ilk 3-6 ayda % 48 gibi yüksek rakamlara ulaşabildiğini göstermektedir (2,3). Etiyoloji; primer biliyer siroz, alkolik hepatit ve sklerozan kolanjit gibi primer karaciğer hastalıkları yanında posttransplantasyon döneminde kullanılan kortikosteroid ve immunsupresiflerin kullanımına bağlı olabilmektedir. Bunun yanında D vitamini metabolizmasının bozulması ve hastaların uzun dönem immobilize oluşu da etyolojik faktörler arasında sayılabilmektedir (4,5,6). KCTx sonrası ilk 6 ayda meydana gelen kırıklar daha çok küçük şiddetteki travmalarla ya da travma olmaksızın ortaya çıkarlar. En sık omurgada fraktür görülmesine karşılık kollarında, el bileği, kalça ve pelviste de % 7- 65'e varan rakamlarda fraktür gelişme olasılığı mevcuttur (7). Bu çalışma KCTx'un hastaların kemik yoğunluğu, metabolizması ve hormonal durumu üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

1998-2004 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniği tarafından izlenen, son dönem karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplantasyonuna aday 51 hasta değerlendirmeye alındı. Öncesinde kemik metabolizmasını etkileyen ilaç (bifosfonatlar, hormon replasmanı, D vitamini, kalsitonin, kalsiyum vb) kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

KCTx öncesi primer karaciğer hastalığı 16 (%31.3) hastada hepatit B, 10 (%19.6) hastada hepatit C, 7 (%13.7) hastada primer biliyer siroz, 5 (%9.8) hastada sklerozan kolanjit, 3 (%5.8) hastada Wilson sirozu, 3 (%5.8) hastada Budd-Chiari sendromu, 3 (%5.8) hastada alkolik hepatit, 2 (%3.9) hastada delta hepatiti, 1 hastada (%1.9) hepatit A, 1 (%1.9) hastada mantar enfeksiyonuydu. Operasyon sonrası tüm hastalar prednisolon, siklosporin A ya da takrolimus'dan oluşan standart immunsupresif tedavi aldılar. Prednisolon postoperatif birinci gün intravenöz (IV) 500 mg dozunda başlanıp, ikinci gün 100 mg, sonraki 8 günlük periyot sonunda ilaç dozu 20 mg, ikinci ayın sonunda 10 mg olacak şekilde ayarlandı. Tüm hastaların prednisolon tedavilerine 6 ay-1 yıl içinde son verildi. Siklosporin A dozu ilk ayda kan

düzeyi 200-300 ng/ml, sonraki aylarda 100-200 ng/ml olacak şekilde ayarlandı. İkinci immunsupresif olarak takrolimus 5-10 ng/ml kan düzeyinde verildi.

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

Tüm hastalardan transplantasyon için donör beklerken ve postoperatif 3.ayda olmak üzere 2 kez omurga (Lomber 1-4) ve kalça (kalça boynu ve kalça totali) kemik mineral yoğunluğu (KMY) Hologic QDR 4500A (Hologic, Waltham, MA) cihazı kullanılarak dual- enerji X-ray absorptiometri (DEXA) yöntemi ile ölçüldü. Ölçümlerin hepsi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında tek bir merkezde gerçekleştirildi. Sonuçlar gr/cm² cinsinden değerlendirildi. Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin (T skoru) ve kendi yaş grubu (Z skoru) ortalamalarından ne kadar saptığı belirlendi.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine dayanarak T skoru <2.5 SD olanlar osteoporoz, -1 SD ile -2.5 SD arasında yer alanlar osteopeni olarak değerlendirildi (1).

Hormonal ve Biyokimyasal Belirteçler

KMY ölçümleri ile eş zamanlı olarak standart karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine ek olarak tüm hastalardan serum kalsiyum ve fosfor düzeyi, alkalen fosfotaz ve kreatinin ölçümleri standart yöntem ile elde edildi. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ölçüldü. Kemik yapımı serum osteokalsin düzeyi ile, kemik yıkımı idrar deoksidipridinolin (DPD) değerleri ile kadınlarda gonadol durum follikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) ile erkeklerde gonadal durum serbest testesteron (sT) ile değerlendirildi. Ayrıca her olguda paratiroid hormon (PTH), büyüme hormonu (BH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü yapıldı. Osteokalsin, PTH, BH, FSH, LH, ST ve tiroid hormonları radyoimmuno assay metodu ile çift antikor tekniği kullanılarak, idrarda DPD seviyesi enzim linked immunoabsorbent assay (ELİSA) yöntemiyle belirlendi.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 10.0 for Windows programı kullanıldı. Parametrik verilerin ortalamaları ve standart sapması, parametrik olmayan verilerin sıklığı hesaplandı. Preoperatif ve postoperatif KMY, biyokimyasal ve hormonal ölçümlerin karşılaştırılması paired-t test ile, korelasyon analizi spearman testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olguların demografik özellikleri tablo 1'de verilmektedir. Olguların % 66.7'si (34) erkek, % 33.3'ü (17) kadın olup yaş ortalamaları 43.5 ± 12.1'di. Onyediyedi kadın olgunun ortalama menarş başlama yaşı 13.4 ± 1.4 olup kadınların 7'si postmenopozal dönem

deydi. Bu olgularda ortalama menopoz başlama yaşı 45.6 ± 2.1 yıldır.

Olguların hormonal ve biyokimyasal değerleri tablo 2'de verilmektedir. Tabloda görüldüğü gibi ortalama sT3, sT4, TSH ve BH değerleri tüm olgularda her iki ölçüm zamanında da normal sınırlardaydı.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

Yaş (yıl)	43.5 ± 12.1
Cins (K/E)	17 (%33.3) / 34 (%66.7)
VKI (kg/m^2)	24.0 ± 4.3
Hastalık süresi (ay)	39.7 ± 40.3
Karaciğer hastalığı (%)	
Hepatit B	16 (%31.3)
Hepatit C	10 (%19.6)
Primer biliyer siroz	7 (%13.7)
Sklerozan kolanjit	5 (%9.8)
Wilson sirozu	3 (%5.8)
Budd-Chiari	3 (%5.8)
Alkolik hepatit	3 (%5.8)
Delta hepatiti	2 (%3.9)
Diğer	1 (%1.9)

Ortalama PTH değeri preoperatif 26.4 ± 19.5 (N:12-72) pg/ml, postoperatif 34.0 ± 22.1 pg/ml olup iki ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Olgularda 24 saatlik idrarda ortalama Ca atılımı azalmış iken (preoperatif 79.6 ± 68.1 , postoperatif 93.5 ± 83.0 mg) ortalama serum kalsiyum ve fosforu ile 24 saatlik idrarda ölçülen fosfor miktarı her iki ölçümde de normal sınırlardaydı.

Ortalama osteokalsin değeri operasyondan önce normalin alt sınırında iken (3.6 ± 1.7 , N: 3-10 ng/ml), bu değer operasyondan sonra anlamlı olarak arttı (4.5 ± 2.3 ng/ml). Her iki ölçüm normal sınırlarda olmasına karşılık operasyondan sonraki serum osteokalsin artışı preoperatif ölçüm ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Ortalama idrarla DPD atılımı kadınlarda 5.9 ± 3.3 (N: 3.0-7.4), erkeklerde 6.1 ± 3.2 (N: 2.3-5.4)'dü. Postoperatif ölçümlerde DPD atılım istatistiksel olarak her iki cinstede artış (kadınlarda 7.6 ± 3.1 , erkeklerde 7.2 ± 2.9) gösterdi ($p < 0.05$). Operasyondan önce erkeklerde serum ST belirgin olarak düşük olup ortalama ST 8.5 ± 5.5 (N:15-40) pg/ml'di. Ortalama serum FSH değeri premenopozal kadınlarda 4.1 ± 5.1 (N:1.2-33.0) mIU/ml, postmenopozal kadınlarda 8.9 ± 7.2 (N:21.7-153) mIU/ml'di. Ortalama LH premeno-

Tablo 2: Olguların hormonal ve biyokimyasal değerleri.

	Normal değeri	Preoperatif ort \pm SD	Postoperatif ort \pm SD
sT3 (pmol/lit)	2.5-5.8	3.3 ± 0.9	3.0 ± 0.8
sT4 (pmol/lit)	11.5-23.0	16.6 ± 5.6	16.1 ± 6.4
TSH (uIU/ml)	0.17-4.05	2.1 ± 2.0	2.0 ± 1.0
BH (ng/ml)	0.06-5.0	0.7 ± 0.5	1.0 ± 0.4
FSH (mIU/ml) ¹			
Premenopozal	1.2-33.0	4.1 ± 5.1	$8.4 \pm 6.5^*$
Postmenopozal	21.7-153	8.9 ± 7.2	$14.0 \pm 5.2^*$
LH (mIU/ml) ¹			
Premenopozal	0.0-77	3.6 ± 4.1	$7.1 \pm 4.7^*$
Postmenopozal	11.3-50.0	9.7 ± 7.4	$13.4 \pm 7.1^*$
sT (pg/ml) ²	15-40	7.0 ± 7.0	$9.8 \pm 6.7^*$
Osteokalsin (ng/ml)	3-10	3.6 ± 1.7	$4.5 \pm 2.3^*$
DPD (nM/mM)			
Kadınlarda	3.0-7.4	5.9 ± 3.3	$7.6 \pm 3.1^*$
Erkeklerde	2.3-5.4	6.1 ± 3.2	$7.2 \pm 2.9^*$
PTH (pg/ml)	12-72	26.4 ± 19.5	$34.0 \pm 22.1^*$
Kan-Ca (mg/dl)	8.2-10.4	8.9 ± 0.5	8.9 ± 0.4
24 saatlik idrar-Ca (mg)	100-300	79.6 ± 68.1	93.5 ± 83.0
Kan-P (mg/dl)	2.3-4.5	3.9 ± 0.6	3.6 ± 0.4
24 saatlik idrar-P (mg)	500-1500	750.2 ± 243.6	771.2 ± 253.0

¹ Değerler kadınlar için geçerlidir.

² Değerler erkekler için geçerlidir.

* $p < 0.05$, paired-t test.

sT3: serbest tiroid 3 hormon, sT4: serbest tiroid 4 hormon, TSH: tiroid stimulan hormon, BH: büyüme hormonu, FSH: follikul stimulan hormon, LH: luteinizan hormon, sT: serbest testosteron, DPD: deoksipiridinolin, PTH: paratiroid hormon

zal kadınlarda 3.6 ± 4.1 (N:0.0-77), postmenopozal kadınlarda 9.7 ± 7.4 (N:11.3-50.0) mlU/ml'di. Preoperatif ölçümlerle karşılaştırıldığında operasyondan sonra erkeklerde ST (12.0 ± 5.3), kadınlarda FSH ve LH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edildi ($p < 0.05$).

Olguların KMY, T ve Z skorları tablo 3'de verilmektedir. Bazal değerlendirmede lomber vertebra T skorlarına göre 12 (%23.5) hastada osteoporoz, 22 (%43.1) hastada osteopeni mevcuttu. Femur boynu T skorlarına göre 5 (%9.8) hastada osteoporoz, 16 (%31.3) hastada osteopeni, total femur T skorlarına göre ise 4 (%7.8) hastada osteoporoz, 10 (%19.6) hastada osteopeni mevcuttu. Operasyondan sonra KMY değerlerinde lomber vertebrada % 3.9, femur boynunda % 5.3, total kalçada % 6.3'lük bir azalma saptandı. Her üç bölge için de KMY değerlerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Hastaların karaciğer hastalıklarının ilk tespit edildiği zamanla operasyon arasında geçen süre ortalama 39.7 ± 40.3 aydı. Bu süre ile tüm bölgelerin KMY, T ve Z skorları arasında yüksek negatif korelasyon mevcuttu (Pearson test, $r = (-0.43) - (-0.51)$, $p < 0.01$).

TARTIŞMA

Bu çalışma KCTx'unun kemik kaybına ve hormonal belirteçlere etkisini göstermek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Son dönem karaciğer yetmezliğine sahip olan, transplantasyon için donör bekleyen hastaların lomber omurga sonuçlarına göre %23.5'inde osteoporoz, %43.1'inde osteopeni saptanmış iken transplantasyonun 3. ayında hastalardaki osteoporoz oranı %25.4'e, osteopeni oranı %50.9'a yükselmiştir. Femur boynu sonuçlarına göre osteoporoz oranı %9.8'den %11.7'ye, osteopeni oranı

%31.3'den %50.9'a yükselirken total kalçada preoperatif olarak saptanan % 19.6'lık osteopeni oranı transplantasyon sonrası %37.2'ye ulaşmıştır. Başka bir deyişle KCTx sonrası 3.ayda ölçülen KMY'larında ortalama %5'lik bir azalma saptanmış olup bu bulgu önceki çalışmalarla uyumludur (5,6,8,9). Kortikal kemikteki kemik döngüsünün bu hastalarda daha fazla olması ile açıklanan lomber bölgeye göre kalça proksimalindeki KMY'daki azalmanın daha fazla olması da önceki çalışmaları desteklemektedir (10,11).

Postoperatif dönemdeki kemik kütle kaybının en önemli nedeni glukokortikoid ile siklosporin A ve takrolimus gibi immunsupresif kullanımıdır. Glukokortikoidlerin osteoporoz ile ilişkisi ve kemik mineral homeostazı üzerine olan etkisi uzun zamandır bilinmektedir (12). Genel olarak tedavi süresi ve ilacın dozu ile kemik kütle kaybı direkt ilişkilidir. Siklosporin 1980'lerden bu yana organ transplantasyonu sonrası kullanılmakta olan bir immunsupresif olup yapılan hayvan deneylerinde siklosporinin ciddi kemik kaybına sebep olduğu gösterilmiştir (13,14). Takrolimus streptomiseler tarafından üretilen fungal bir makroliddir. Son yıllarda KCTx sonrası immunsupresif amaçlı kullanılmakta olup yapılan hayvan deneylerinde takrolimusun da kemik kaybı oluşturduğu saptanmıştır (14). Ancak KCTx sonrası siklosporin ve takrolimus glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığından bu iki ilacın kemik üzerine spesifik etkisini insanlarda göstermek zordur.

Kullanılan immunsupresifler yanında primer karaciğer yetmezliğinin nedeninin de osteoporoz gelişiminde önemli bir yeri vardır (15-18). Bizim çalışmamızda da transplantasyondan önceki karaciğer hastalığı süresi ile KMY değerleri arasında yüksek derecede negatif bir korelasyon bulunması primer karaciğer hastalığının osteoporoz gelişimindeki önemi göstermektedir.

Tablo 3: Olguların lomber omurga ve proksimal kalça KMY, T ve Z skorları.

	Preoperatif ort \pm SD	Postoperatif ort \pm SD	$p < 0.005$
Lomber 1-4			
KMY	0.892 ± 0.1	0.857 ± 0.1	*
T skoru	-1.5 ± 1.2	-1.6 ± 1.1	*
Z skoru	-1.1 ± 1.2	-1.2 ± 1.1	*
Femur boynu			
KMY	0.781 ± 0.1	0.739 ± 0.1	*
T skoru	-0.9 ± 1.0	-1.2 ± 0.8	*
Z skoru	-0.4 ± 1.0	-0.7 ± 0.9	*
Total femur			
KMY	0.911 ± 0.1	0.853 ± 0.1	*
T skoru	-0.6 ± 1.0	-0.8 ± 0.9	*
Z skoru	-0.2 ± 1.0	-0.5 ± 0.9	*
* $P < 0.05$, paired-t test.			

Önceki çalışmalarda KCTx hastalarında PTH düzeylerine ait sonuçlar çelişkilidir. Genel olarak transplantasyon öncesi değerlendirilmede PTH seviyelerinin normal olması, postoperatif dönemde siklosporin kullanımı ile böbrek fonksiyonlarının bozulması ve sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesi ile PTH düzeylerinin artması beklenmektedir (8). Ancak transplantasyon öncesi PTH'u düşük bulan çalışmalar da mevcuttur. Monegal ve ark.ları (19) yaptıkları çalışmalarında karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda düşük PTH seviyelerini mineral metabolizmasındaki up-regülasyonunun bozulması ile açıklamaktadırlar. Gallego-Rojo ve ark.ları (20) ise düşük PTH düzeylerinin sadece çok ileri ve uzun süreli karaciğer yetmezliğinde olabileceğini, orta ve hafif dereceli yetmezlikte PTH seviyelerinin normal kalmasının beklediğini belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda her iki ölçüm zamanında PTH seviyelerinin normal sınırlarda olmasına karşın, postoperatif PTH seviyelerinde operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış kaydedilmiştir (17,18). Bu bulgu KCTx sonrası siklosporinin böbrek hasarını artırıcı etkisi ve idrarla Ca atılımının azalmasına sekonder PTH artışı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda operasyon öncesinde gonadotropinlerin ve sT'un düşük bulunması önceki çalışmalarla uyumludur (18). Bu durumun alkolün gonadlar üzerine direkt toksin etkisi, hipotalamo-hipofizer aksın baskılanması ve kronik karaciğer yetmezliğinde testesteron bağlayan globulinlerin artışı ile meydana geldiği düşünülmektedir (18, 21). Transplantasyondan sonra gonadotropinlerde ve ST'daki artış karaciğer fonksiyonlarının normale dönmesi ve postoperatif dönemde kullanılan glukokortikoidlerin testesteron üzerine olan etkisiyle açıklanabilir.

Bizim olgularımızda osteokalsin düzeyleri normal seyretmesine karşın operasyondan önceki değerlerle karşılaştırıldığında postoperatif dönemdeki osteokalsin artışının istatistiksel olarak anlamlı oluşu transplantasyon sonrası kemik formasyonunun artışı desteklemektedir. Yapılan önceki histolojik çalışmalar da postoperatif erken dönemde kemik yapımının arttığını göstermektedir (10). Kemik yapımının artmasıyla birlikte kemik yıkım belirteçlerindeki artış KCTx sonrası hızlanmış kemik döngüsü ve kullanılan immunsupresiflerin kemik yıkımı üzerine olan etkisi sonucu olmaktadır (10,19). Bizim çalışmamızda da postoperatif dönemdeki DPD değerleri önceki sonuçlarla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak postoperatif dönemde KCTx'un kemik metabolizması üzerine etkilerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu hastalarda osteoporoz önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olabileceğinden dolayı hastalar postoperatif erken dönemde tedavi edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Kanis JA, Melton IJ III, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9; 1137-1141.
2. Cheung AM. Editorial. *J Hepatology* 2001; 34; 337-338.
3. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998; 104; 459-469.
4. Crippin JS. Bone disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7; 27.
5. Feller RB, McDonald JA, et al. Evidence of continuing bone recovery at a mean of 7 years after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5; 407-413.
6. McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P, Sherbon KJ, Sheil AG, Evans RA, McCaughan GW. Bone loss after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14; 613-619.
7. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplant. *J Bone Miner Res* 1999; 14; 456-61.
8. Hay JE. Osteoporosis in liver disease and after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38; 856-865.
9. Monegal A, Navasa M, et al. Bone disease after liver transplantation: A long term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001; 12; 484-492.
10. Segal E, Baruch Y, et al. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients- after prolonged post-transplantation period. *Clinical Transplantation* 2003; 17; 13-19.
11. Giannini S, Nobile M, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. *Osteoporos Int* 2000; 11; 417-424.
12. Lukert BP, Kream BE. Clinical and basic aspects of glucocorticoid action in bone. *Principles of Bone Biology*. New York; Academic Press 1996; 533-548.
13. Movsowitz C, Epstein S, et al. Cyclosporin A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123; 2571-2577.
14. Cvetkovic M, Mann G, et al. Deleterious effects of long term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 1994; 57; 1231-1237.
15. Solerio E, Isaia G, et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Digestive and Liver Disease* 2003; 35; 339-46.
16. Newton J, Francis R, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001; 49; 282-90.
17. Crosbie OM, Freaney R, et al. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44; 430-4.
18. Floreani A, Mega A, et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: A two-year longitudinal Study. *Osteoporos Int* 2001; 12; 749-754.
19. Monegal A, Navasa M, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60; 148-154.
20. Gallego-Rojo F, Calvin JLG, et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28 (3); 695-699.
21. Gluud C. Serum testesterone concentration in men with alcoholic cirrhosis background for variations. *Metabolism* 1987; 36; 373-8.