

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**



**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA SERUM
SKLEROSTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. BÜŞRA ATILGAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

UZMANLIK TEZİ

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA SERUM
SKLEROSTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. BÜŞRA ATILGAN

DANIŞMAN: DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BAHAR KANDEMİR

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN'e teşekkürü bir borç bilirim. Hiçbir zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen, hoşgörü ve samimiyetlerini her zaman hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. İbrahim ERAYMAN'a ve aynı zamanda tez danışmanım olan Dr. Öğretim Üyesi Bahar KANDEMİR'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanma aşamasında yardımcı olan tüm asistan hekim arkadaşlarıma, enfeksiyon kontrol komite hemşireleri, sağlık memuru, hemşire, laborant ve hasta bakıcılarımıza, tezimi maddi olarak destekleyen N.E.Ü. bilimsel araştırma projeleri koordinatörlüğüne, biyokimyasal testler ile ilgili yardımları için Prof. Dr. Sevil KURBAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca beni fedakarca bugünlere getiren sevgili anne ve babama, değerli kardeşlerime, bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen eşim Numan ATILGAN'a ve oğlum İhsan Taha'ya teşekkürü bir borç bilir, sonsuz sevgilerimi sunarım.

EYLÜL 2018

Büşra ATILGAN

ÖZET

Kronik Hepatit B Hastalarında Serum Sklerostin Düzeylerinin Araştırılması, Dr. Büşra Atılgan, Uzmanlık Tezi, Konya, 2018

Amaç: Kronik Hepatit B (KHB), kronik karaciğer hastalıklarının dünyadaki en yaygın nedenlerinden birisidir. Kronik viral hepatitli hastalarda, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz riskinde artış gözlenebilmektedir. Sklerostin, osteositlerde SOST geni tarafından kodlanıp salgılanan osteoblast proliferasyonu, fonksiyonu ve kemik oluşumunu inhibe eden bir Wnt antagonistidir. KHB hastalarında sklerostinin rolü ile ilgili henüz bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, tedavi naiv non-sirotik KHB hastalarında, serum sklerostin düzeyinin değerlendirilmesi ve sklerostin düzeyi ile kemik mineral dansitometri skorları ve karaciğer histopatolojisi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya KHB tanısı yeni konmuş ve henüz tedavi başlanmamış 44 hasta ve yaş-cinsiyet uyumlu 42 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma grubunun kemik biyobelirteçleri ve kemik mineral dansitometri skorlarına ilaveten serum sklerostin düzeyi ölçüldü. KHB hastalarının karaciğer biyopsi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: KHB hastalarının (K=19, E=25) yaş ortalaması 43.1 ± 12.8 (21-65), kontrol grubunun (K=19, E=23) ise 39.9 ± 10.3 (20-65) olarak saptandı. İki grubun serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri benzerdi. Hasta grubunun sklerostin medyan değeri 57.7 (25-302.7), kontrol grubunun ise 44.3 (31.3-162.3) olarak saptandı ($p=0.032$). Gruplar arasında kemik mineral dansitometri skorları açısından fark saptanmadı. KHB hastalarında serum sklerostin düzeyi yaş, vitamin D ve kreatinin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.551$, $p<0.001$, $r=0.336$, $p=0.026$ ve $r=0.297$, $p=0.05$). Sklerostin düzeyi ile kemik mineral dansitometri skorları ve karaciğer histopatolojisi arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Tedavi naiv non-sirotik KHB hastalarında, serum sklerostin düzeyi sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulundu. Sklerostin düzeyinin yaş, D vitamini ve kreatinin ile aynı doğrultuda artış ve azalma gösterdiği saptandı. Sklerostin ile karaciğer metabolizması arasındaki ilişkinin patofizyolojik olarak daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konması için karaciğerin fonksiyonel olarak da değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, sklerostin, kemik metabolizması, karaciğer histopatolojisi

ABSTRACT

The Investigation of Serum Sclerostin Levels in Patients with Chronic Hepatitis B,

Dr. Büşra Atılgan, Specialty Thesis, Konya, 2018

Aim:Chronic Hepatitis B (CHB) is one of the most common causes of chronic liver disease in the world. In patients with chronic viral hepatitis, a decrease in bone mineral density and an increased risk of osteoporosis can be observed. Sclerostin is a Wnt antagonist that inhibits proliferation and function of osteoblasts and bone formation, which is encoded by SOST gene and secreted from osteocytes. There is no study yet about the role of sclerostin in patients with CHB. In this study, we aimed to evaluate serum sclerostin levels and its relationship with bone mineral density scores and liver histopathology in patients with treatment-naive non-cirrhotic CHB.

Methods:Forty-four patients with newly diagnosed and untreated CHB and 42 age and sex matched healthy controls were included in the study. Serum sclerostin levels of the study group were measured in addition to bone biomarkers and bone mineral density scores. In patients with CHB, the results of liver biopsy were evaluated.

Results:The mean age of CHB patients (F=19, M=25) was 43.1 ± 12.8 (21-65) and the control group (F=19, M=23) was 39.9 ± 10.3 (20-65). Serum levels of creatinine, calcium, phosphorus, ALP and PTH were similar between two groups. There was no difference between the groups in terms of bone mineral density scores. There was a positive correlation between serum sclerostin level and age, vitamin D and creatinine levels in CHB patients ($r=0.551$, $p<0.001$, $r=0.336$, $p=0.026$ and $r=0.297$, $p=0.05$, respectively). There was no correlation between sclerostin levels and bone mineral density scores and liver histopathology.

Conclusion:In patients with treatment-naive CHB, serum sclerostin levels were found to be higher than those of healthy volunteers. It was found that sclerostin level increased and decreased in the same direction as age, vitamin D and creatinine. In order to elucidate the relationship between sclerostin and liver metabolism in a more detailed pathophysiologic manner, prospective studies are needed in which the liver is also evaluated functionally.

Keywords:Chronic hepatitis B, sclerostin, bone metabolism, liver histopathology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik hepatit B epidemiyolojisi	3
2.2. Kronik hepatit B'nin klinik bulguları ve doğal seyri	4
2.3. Kronik hepatit B'nin karaciğer dışı bulguları	5
2.4. Karaciğer histopatolojisi	6
2.4.1. Ishak skorlama sistemi.....	7
2.5. Hepatit B tedavisi.....	9
2.5.1. Anti-viral ajanlar	9
2.5.1.1. İnterferonlar	10
2.5.1.2 Nükleosid ve nükleotid analogları	11
2.6. Kemik fizyolojisi ve kemik döngüsünün biyobelirteçleri.....	14
2.6.1. Kemik yıkımı.....	14
2.6.2. Kemik yapımı	15
2.6.3. D vitamini ve paratiroid hormon metabolizması.....	15
2.6.3.1. Vitamin D Eksikliği	16
2.6.4. Kemik döngüsünün biyobelirteçleri.....	17
2.7. Kemik mineral yoğunluğu	19
2.7.1. DEXA yöntemi	19
2.8. Kronik hepatit B ve kemik metabolizması	20
2.9. Sklerostin ve hepatit ilişkisi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı	23
3.2. Dışlama kriterleri	24

3.3. İstatistiksel değerlendirme	24
3.4. Etik kurul onayı	24
4. BULGULAR	25
4.1. Laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	25
4.2. Histopatolojik bulgularının karşılaştırılması.....	26
4.3. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ve karşılaştırılması.....	27
4.4. Serum sklerostin düzeyinin laboratuvar ve klinik parametreler ile ilişkisi.....	27
4.4.Serum sklerostin düzeyinin KMD skorları ve karaciğer histopatolojisi ile ilişkisi	28
4.5. Lineer regresyon analizi.....	28
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	34
7. REFERANSLAR.....	35

TABLULAR

Sayfa

Tablo 2.1. Ishak skorlama sistemi.....	8
Tablo 2.2. Kemik yapım ve yıkım döngüsü etkileyen kontrol edilebilen ve değiştirilemeyen veya kolay değiştirilemeyen faktörler.....	18
Tablo 4.1. Grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.2. Grupların D vitamini seviyelerine göre karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.3. Hasta grubunun histopatolojik bulguları.....	26
Tablo 4.4. Grupların kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.5. KHB grubunda sklerostin ile laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi.....	27
Tablo 4.6. Kontrol grubunda sklerostin ile laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi.....	28
Tablo 4.7. Lineer regresyon analizi.....	28

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Tropokollajen sentezi.....15



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADF	: Adefovir
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
DEXA	: Dual enerji X-ray absorbtimetri
ENT	: Entekavir
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
HCV	: Hepatit C virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HSK	: Hepatoselüler karsinom
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KHB	: Kronik Hepatit B
KHC	: Kronik Hepatit C
KMD	: Kemik mineral dansitometri
LAM	: Lamivudin
LRP	: Lipoprotein reseptör ilişkili protein
NA	: Nükleosid ve nükleotid analogları
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışmasında (National Health and Nutrition Examination Survey)
PEG-IFN	: Pegile interferon
PTH	: Paratiroid hormon
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
TLB	: Telbivudin
TNF	: Tenofovir
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Hepatit B (KHB), kronik karaciğer hastalıklarının dünyadaki en yaygın nedenlerinden birisidir. Dünya genelinde 2 milyardan fazla kişi HBV ile enfektedir ve bunlardan 350-400 milyondan fazlasında KHB gelişmektedir. Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral hastalıkların başında gelmektedir (Dienstag 2008).

Kronik viral hepatitli hastalarda, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz riskinde artış gözlenebilmektedir (Schiefke 2005, Chen 2015). Hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda, kemik mineral dansitometri (KMD) ölçümlerindeki düşüş ile ilişkili birtakım risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar; yaş, ilerlemiş karaciğer hastalığı, düşük vücut kitle indeksi ve anti-viral ilaç kullanımınıdır (Gill 2015).

Sklerostin, osteositlerde SOST geni tarafından kodlanıp salgılanan osteoblast proliferasyonu, fonksiyonu ve kemik oluşumunu inhibe eden bir Wnt antagonistidir. Birçok çalışmada sklerostinin Wnt yolağının co-reseptörleri olan LRP5 ve LRP6'ya bağlanıp *Wnt/β-catenin* sinyalini inhibe ettiği gösterilmiştir (Li 2005). Yapılan bir çalışmada tedavi naiv Kronik Hepatit C (KHC) hasta grubu ile KHC enfeksiyonu bulunmayan kontrol grubu arasında sklerostin düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Gonzalez-Reimers 2014). Tedavi naiv HIV pozitif hastalarda yapılan bir çalışmada ise kontrol grubuna göre kemik mineral biyobelirteç ölçümleri ile korele olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma görülmüş ancak beklenenin aksine sklerostin düzeyi düşük bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil olan hastaların çoğunluğunda enfeksiyonun ileri derecede olması (AIDS) dolayısıyla sklerostin salgılayan osteositlerde baskılanmanın bu sonuca sebep olabileceği öngörülmüştür (Almansouri 2016).

Japonya'da yapılan bir çalışmaya göre ileri düzey karaciğer sirozu olan hastalarda sirotik olmayan veya hafif düzeyde sirotik hastalara göre sklerostin düzeyi artmış olarak bulunmuştur (Rhee 2014). Alkolik hastalarda yapılan bir çalışmada ise serum sklerostini yüksek bulunmuş, kemik sentezi belirteçlerindeki artış ve kemik yıkım belirteçlerindeki düşüş ile korele olduğu saptanmıştır. Sklerostin seviyelerindeki yükselmenin özellikle karaciğer fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu ancak etanol alımı, nutrisyonel durum ya da buna eşlik eden hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Gonzalez-Reimers 2013).

Literatürde Hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda sklerostin düzeyi ve ilişkilendirilmiş kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler ile ilgili bilgi sunan çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, tedavi naiv non-sirotik KHB hastalarında, serum sklerostin düzeyleri değerlendirilerek serum sklerostin düzeyi ile kemik mineral dansitometri skorları ve karaciğer histopatolojisi arasındaki ilişkinin araştırılması ve eğer ilişki varsa sklerostinin, inflamasyon ve hepatik osteodistrofi değerlendirilmesinde bir belirteç olabileceğinin gösterilmesi amaçlanmaktadır. Böylelikle, hastalık seyrinde gelişebilecek kemik metabolizma hastalıklarının daha erken tanınmasına ve tedavisine ışık tutulabilir. KHB tedavisine başlanmadan kemik metabolizmasının değerlendirilmesi ile tespit edilen bozukluklara, anti-viral tedaviye bağlı gelişebilecek kemik komplikasyonları eklenmeden müdahale edilebilir. Ayrıca KHB anti-viral tedavisinde ilaç seçimi, gelişebilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurularak yapılabilir, tedavi öncesi kemik metabolizma bozukluğu tespit edilen olgularda, tenofovir yerine kemik metabolizması üzerine yan etkisi gösterilmemiş entekavir gibi anti-viral ilaçlar tercih edilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik hepatit B epidemiyolojisi

Hepatit B virüsü enfeksiyonu global bir halk sağlığı problemidir. Dünya genelinde tahminen 248 milyon HBV taşıyıcısı vardır ve yılda yaklaşık 600.000 kişi HBV ilişkili karaciğer hastalığı sonucu yaşamını kaybetmektedir. Birçok ülkede, etkin aşılama programları neticesinde yeni HBV enfeksiyonu insidansında anlamlı azalma elde edilmiştir. Buna rağmen, günümüzde HBV enfeksiyonu morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olarak yerini korumaktadır (Ott 2012).

Kronik hepatit B prevalansı genel olarak %3.6 olarak bildirilmiştir. Ancak, bu oran coğrafi bölgelere göre belirgin değişkenlik göstermektedir. Düşük prevalans bölgelerinde (Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa) bu oran <%2, orta prevalans bölgelerinde (Akdeniz ülkeleri, Japonya, Doğu Avrupa, Ortadoğu) %2-7 aralığında ve yüksek prevalans bölgelerinde (Batı Afrika ve Güney Sudan) ise >%8 olarak bildirilmiştir (Schweitzer 2015).

Dünyanın değişik bölgelerinde KHB prevalansındaki farklılıklar büyük oranda enfeksiyon geçirilen dönemdeki yaş ile ilişkilidir. Kronikleşme riski, enfeksiyon anındaki yaş ile ters orantılıdır. Perinatal bulaşta kronikleşme oranı yaklaşık %90, 1-5 yaş aralığında %20-50 ve erişkin dönemde %5'in altındadır. Düşük prevalans bölgelerinde yaşayan KHB hastalarının birçoğu yüksek prevalans bölgelerinde doğmuş bireylerdir (Ghany 2015). Örneğin, yaklaşık 20.000 kişinin değerlendirildiği Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışmasında [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)], 2007-2012 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) KHB prevalansı %0.3 bulunmuştur, ancak aynı zaman diliminde ABD dışında doğmuş Hispanik olmayan siyahilerde bu oran %2.5 bulunmuştur (Roberts 2016).

Kronik hepatit B sıklığı açısından Türkiye orta prevalans bölgesinde yer almaktadır (Gurol 2006). Türkiye'de, 1999-2009 yılları arasında yayınlanmış olan HBsAg prevalansı ile ilgili toplam 129 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz sonucuna göre prevalansı %4.5 bulunmuş ve yaklaşık 3.3 milyon KHB'li kişi olduğu tahmin edilmiştir. Prevalans oranları bölgelere göre değerlendirildiğinde, Batı bölgelerinde %3.4, İç Anadolu'da %4.8 ve Doğu ve Güneydoğu'da ise %6.7 olarak bildirilmiştir (Toy 2011). Son yıllarda ülkemizin tümünü kapsayan bazı önemli epidemiyolojik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen "TÜRKHEP" isimli çalışmada, ülke genelinde 23 ayrı bölgede 18 yaş üzeri olan 5471 kişi

değerlendirilmiş ve HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği ise %32 olarak saptanmıştır. 2009-2011 yılları arasında gerçekleştirilen Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin (VHSD) "Toplum Bilinçlendirme ve Hepatit Epidemiyolojisinde Değişimi Belirleme" faaliyetleri kapsamında yürütülen "Otobüs Projesi"nde ülkenin tamamına yakını gezilmiş ve yaşları 0-103 arasında değişen toplam 41.041 kişiden kan örneği alınmıştır. Bu çalışmada, HBsAg pozitifliği %6 ve anti-HBs pozitifliği %16 bulunmuştur. Ülkemizde, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde HBsAg pozitifliği en yüksek seviyededir. Bu bölgeleri İç Anadolu bölgesi takip etmektedir (Tosun 2013).

2.2. Kronik hepatit B'nin klinik bulguları ve doğal seyri

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun klinik bulguları akut ve kronik hastalık seyrinde farklılık göstermektedir. Akut fazda, bulgular subklinik veya anikterik hepatit, ikterik hepatit ve bazı olgularda fulminan hepatit şeklinde olabilir. Kronik dönemde ise hastalar asemptomatik olabileceği gibi, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) ile de başvurabilir (Liaw 1998).

Kronik hepatit B tanısı konulan hastaların sadece çok az bir kısmında akut hepatit öyküsü mevcuttur. Hastaların büyük kısmı asemptomatiktir. Bazı hastalarda yorgunluk gibi non-spesifik bulgular mevcuttur. Ancak, dekompanse siroz veya ekstrahepatik bulgular gelişen hastalarda, bu klinik durumlar ile ilgili bulgular tespit edilebilir. Bazı hastalarda ise enfeksiyon alevlenmeleri izlenebilir ki, bu kişiler asemptomatik olabileceği gibi akut hepatit veya hepatik yetmezlik ile de başvurabilirler (Croagh 2014).

Hastaların fizik muayeneleri genellikle normaldir, ancak kronik karaciğer hastalığı gelişmiş ise bununla ilgili bulgular ortaya çıkabilir. Dekompanse siroz gelişmiş hastalarda ise sarılık, splenomegali, asit, periferik ödem ve ensefalopati bulguları tespit edilebilir.

Kronik hepatit B hastalarının laboratuvar incelemesi normal olabileceği gibi genellikle serum alanin amino transferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) seviyelerinde hafif ve orta seviyeli artışlar izlenir. Alevlenme döneminde ise ALT değeri 50 kat kadar yüksek bulunabilir. Beyaz küre ve trombosit düşüklüğü veya hipoalbuminemi, protrombin zamanında uzama ve hiperbilirubinemi gibi karaciğer sentez fonksiyonu bozukluğu düşündürecek laboratuvar bulguları siroz gelişimini akla getirmelidir (Bugdaci 2014).

Kronik hepatit B uzun dönemde inaktif taşıyıcı durumda kalabileceği gibi siroz, HSK, ekstra-hepatik bulgular ve ölüm ile de sonuçlanabilir. Uzun dönem takip çalışmalarında, HBsAg pozitif kan donörlerinin büyük çoğunluğunun asemptomatik kaldığı ve siroz veya HSK gelişme riskinin düşük olduğu bildirilmiştir (Manno 2004). Örneğin, Montreal'de yapılan 317 HBsAg pozitif kan donörünün 16 yıl takip edildiği bir çalışmada, sadece 3 kişi HBV ilişkili siroz nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve hiçbirinde HSK gelişmemiştir (Villeneuve 1994).

Endemik bölgelerde KHB hastalarında ise prognoz kötüdür. Tahmini 5 yıllık progresyon oranları şu şekildedir (Fattovich 2008);

- Kronik hepatit hastalarında siroz: %12-20
- Kompanse siroz hastalarında dekompanse siroz: %20-23
- Kompanse siroz hastalarında HSK: %6-15

Progresif hastalıkta kümülatif sağ kalım ise aşağıdaki şekilde bildirilmiştir (Realdi 1994);

- Kompanse siroz için 5 yıllık %85
- Dekompanse siroz için 1 yıllık %55-70
- Dekompanse siroz için 5 yıllık %14-35

Ancak bu oranlar nükleotid analoglarının tedaviye girmesinden öncesine aittir. Son 10 yılda KHB hastalarının prognozu belirgin olarak iyileşmiştir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda prognozu ve sağ kalımı hem virolojik hem de non-virolojik faktörler etkilemektedir. Virolojik faktörleri HBeAg durumu, HBV genotipi, HBV DNA ve HBsAg düzeyi oluşturmaktadır. Bunlar arasında hastalık progresyonu açısından en önemli belirleyici faktör HBV DNA düzeyidir. Cinsiyet, yaş, diyabet varlığı, alkol ve sigara kullanımı ve diğer virüsler ile ko-enfeksiyon (HCV, HDV, HIV) non-virolojik faktörleri oluşturmaktadır (Lee 2013).

2.3. Kronik hepatit B'nin karaciğer dışı bulguları

Hepatit B virüsü enfeksiyonu seyrinde ekstra-hepatik bulgular hem akut hem de kronik hastalık seyrinde ortaya çıkabilir. Bu bulguların dolaşan immün kompleksler neticesinde oluştuğu düşünülmektedir. Kronik olguların %10-20'sini etkilemektedir. En

önemli iki ekstrahepatik bulgu poliarteritis nodoza ve glomerüler hastalıktır. Daha nadir olmak üzere hepatit B seyrinde aplastik anemi de gelişebilir (Naniwa 2010, Chen 2015).

Poliarteritis nodoza hastalarında değişen oranlarda HBsAg pozitifliği mevcuttur. Bu hastaların klinik bulguları HBV negatif hastalar ile benzerdir. Anti-viral tedavi ile hastalık bulgularında iyileşme gözlenmektedir (Auguet 2007). Hepatit B virüs enfeksiyonu membranöz nefropati ve daha nadiren membranoproliferatif nefropati gelişimini tetikleyebilir. Glomerülonefropati gelişen olguların büyük kısmı çocukluk çağındadır. Tipik olarak nefrotik düzeyde proteinüri ile prezente olurlar. Çocukların yaklaşık %30-60'ında spontan remisyon gelişir ve bu durum genellikle HBeAg serokonverisyonu ile ilişkilidir. Özellikle erişkinlerde tablo börek yetmezliğine ilerleyebilir. Glomerüler hastalık seyrinde anti-viral tedavinin etkinliği ile ilgili yeterli bilgi yoktur (Johnson 1990, Chen 2015).

2.4. Karaciğer histopatolojisi

Kronik karaciğer hastalığında hastalık progresyonunu belirlemek ve öngörmek, prognozu belirlemek, tedavi stratejisine karar vermek ve klinik çalışmalarda standart sağlamak için histolojik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler genellikle nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis derecelerini içermektedir. Geliştirilen skorlama sistemleri büyük oranda hepatit C ve B enfeksiyonlarına bağlı kronik hepatitler üzerine odaklanmıştır. Otoimmün hepatitler için de genellikle aynı skorlama sistemleri kullanılmaktadır (Rousselet 2005).

Karaciğerin temel yapı elemanı olan hepatositler, sinüzoidlerin arasında tabakalar halinde sıralanmış, yaklaşık 20-30 µm çapında poligonal parankim hücreleridir. Sinüzoidal aralık hepatosit kordonlarını birbirinden ayırır. Hepatositler birbirleriyle bağlantılı şekilde dizilir ve karaciğer dokusunun yaklaşık %80'ini oluşturur. Bu yapı karaciğer parankimini oluşturur. Geriye kalan %20'lik kısım ise bağ dokusudur ve stromayı oluşturur. Hepatik lobül karaciğerin en küçük fonksiyonel birimidir. Çevresinde portal aralıklar ve ortasında ise santral ven bulunur. Terminal hepatik venin çevresinde bulunan hepatositler 'sentrilobuler', portal alanın yakınındakiler ise 'periportal' olarak adlandırılır. Portal aralıkta bağ dokusu, safra kanalları, lenf ve kan damarları ve sinirler bulunur. Her bir lobülde 3-6 adet portal alan bulunur ve her bir portal alanda bir venül (portal venin bir dalı), bir arteriol (hepatik arterin bir dalı), bir kanal (safra kanalı sisteminin bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunur. Portal alana bitişik hepatositler 'sınırlayıcı plak' (limiting plate) olarak adlandırılır. Lobülde kan çevreden merkeze, safra akışının aksi yönünde akar. Klasik lobül modelinde bölgeler sırasıyla

periportal (periferik) zon, midzonal (midlobüler) bölge ve sentrilobüler (santral) zon olarak isimlendirilir iken, asinus modelinde zon 1, 2 ve 3 olarak isimlendirilir (Netter FH 2009).

İlerleyici karaciğer hasarında karaciğerde fibrozis gelişir. Karaciğer harabiyeti ile seyreden hemen bütün etkenler, karaciğerde inflamasyon ve nekroz ile birlikte fibroze yol açar. Bu tablo, kronik hasar sürecinde rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile siroz gelişimine kadar ilerleyebilir. Başta viral hepatitler (B, C, D) olmak üzere, metabolik nedenler (hemakromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 anti-tripsineksikliği), ilaçlar (alkol, amiodaron, metotreksat), otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz, non-alkolik steatohepatit (NASH), helmintler ve kriptojenik siroz karaciğer fibrozisine yol açan etkenler arasında sayılabilir (Friedman 2000, Guyot 2006).

Karaciğer biyopsisi, kronik hepatitli olgularda karaciğer fibrozis derecesini belirlemede kullanılan altın standart yöntemdir (Campbell 2004). Biyopsi ile elde edilen materyali histopatolojik olarak değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntemler arasında Knodell, Ishak ve Metavir evrelendirmesi sayılabilir (Bravo 2001, Kleiner 2005).

2.4.1. Ishak skorlama sistemi

Ishak skorlama sistemi, Knodell sisteminin kurucularından olan Ishak önderliğinde toplanan uluslararası bir patoloğ grubu tarafından geliştirilmiştir. Knodell histolojik aktivite indeksinin bir modifikasyonudur ve fibrozisi 6 basamakta değerlendirir (tablo 2.1). Bunun neticesinde küçük değişiklikler daha fazla ortaya konabilmektedir (Ishak 1995). Ishak sisteminde fibrozis, nekroinflamasyondan ayrı olarak ele alınmaktadır. Ancak, 'piecemeal' nekroz ve 'konfluent' nekroz değerlendirmesinde 'birkaç', 'bazı' ve 'en çok' gibi göreceli tanımlamaların kullanılması bu metodun zayıf noktalarıdır (Brunt 2000). Buna rağmen, Ishak sistemi klinik çalışmalarda en yaygın kullanılan skorlama sistemidir.

Tablo 2.1. Ishak skorlama sistemi

	SKOR
Periportal veya periseptal interfaz hepatit ('piecemeal' nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta (çoğu portal alanda)	2
Orta (trakt veya septanın %50'sinden azının çevresinde)	3
Ağır (trakt veya septanın %50'sinden fazlasının çevresinde)	4
'Konfluent' nekroz	
Yok	0
Fokal' konfluent' nekroz	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz + nadir porto-santral köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda porto-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
Fokal (odaksal) litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Her x10 objektif için bir ya da daha az odak	1
Her x10 objektif için 2-4 odak	2
Her x10 objektif için 5-10 odak	3
Her x10 objektif için 10'dan fazla odak	4
Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda	1
Orta, bazı veya tüm portal alanlarda	2
Orta/belirgin, tüm portal alanlarda	3
Belirgin, tüm portal alanlarda	4
Fibrosis evre	
Fibrosis yok	0
Bazı portal alanlarda fibroz genişleme ±septa	1
Çoğu portal alanda fibroz genişleme ±septa	2
Porto-portal köprüleşen fibrozis	3
Porto-santral köprüleşen fibrozis	4
İnkomplet siroz	5
Siroz	6

2.5. Hepatit B tedavisi

Kronik hepatit B tedavisinde altın standart hedef, HBsAg klirensi ve anti-HBs serokonversiyonudur. Ancak, hastaların çok az bir kısmında bu hedefe ulaşılabilmektedir. Bu hedefe ulaşılsa bile enfekte hepatositlerin nükleusunda cccDNA'nın mevcudiyeti devam etmektedir. Ayrıca, HBV genomu insan genomuna entegre olduktan sonra onkogenezis başlayabilir ve HSK gelişimine sebep olabilir (Lok 2004).

Günümüzde, hastaların yaşam kalitesinin iyileşmesi, fibrozisin azaltılması ve ilerlemesinin durdurulması ve komplikasyonların önlenmesi öncelikli tedavi hedefleridir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda diğer önemli bir konu da kimlerin tedavi edileceğidir. Karaciğer sirozu varlığına göre yaklaşım değişmektedir (Terrault 2016).

Karaciğer sirozu olmayan hastalarda, HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde ise ve aşağıdaki özellikler var ve kontraendikasyon yok ise karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirme yapılmalıdır;

-ALT normalin üstünde olan hastalar

-ALT sürekli normal olan hastalardan;

a. 35 yaş veya üzerinde olanlar

b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusunu uyandıracak belirtileri olan hastalar

(trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi)

-Biyopsisinde Ishak skoruna göre HAI ≥ 6 veya Fibrozis ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir

ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg ve HBV DNA kontrolü yapılmalıdır (Mast 2006).

Dekompanse veya kompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5-6/6 olanlar) hastalarda ölçülebilir HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir (Terrault 2016).

2.5.1. Anti-viral ajanlar

Kronik hepatit B tedavisinde birçok anti-viral ilaç lisans almıştır; interferonlar, pegile interferonlar (PEG-IFN), lamivudin (LAM), adefovir (ADF), telbivudin (TLB), entekavir

(ENT) ve tenofovir (TNF). Standart veya konvansiyonel interferon alfa günümüzde yerini büyük oranda pegile interferonlara (pegile interferon alfa-2a ve 2b) bırakmıştır. Oral anti-virallerin interferonlara göre kullanım kolaylığı ve yan etki azlığı gibi avantajları vardır. Ancak, bu ilaçların uzun süreli kullanımında direnç gelişmesi ve ilaçların bırakılmasını takiben kısa sürede hastalığın nüks etmesi başlıca dezavantajlardır (Lok 2016).

2.5.1.1. İnterferonlar

İnterferon alfa, 1992 yılında lisans almıştır. Kronik Hepatit B tedavisi için ilk onaylanan ajandır. Kullanım süresi sabittir ve nükleosid analoglarından farklı olarak direnç gelişme problemi yoktur. İnterferonlar, immünmodülatör özelliği olan ilaçlardır. Enfekte hepatosit yüzeyinde HLA klas 1 antijen ekspresyonunu artırır ve CD8 sitotoksik T lenfositler aktive olur (Köse 2013).

Pegile interferonlar 2005 yılında kullanıma girmiştir. Standart interferonun polietilen glikol ile konjuge edilerek, interferonun etkinliğinin artırılmış formudur. Bu yeni form böbreklerden atılmaktadır. Klasik interferona göre yarı ömrü daha uzundur, bu sayede plazma konsantrasyonu daha stabil seyretmektedir. Haftada 3 yerine bir defa enjeksiyon ile tedavinin etkinliği ve hastaların tedavi uyumu artmaktadır. Hem doğrudan anti-viral etkili, hem anti-proliferatif aktiviteli hem de immünmodülatör etkili ilaçlardır. Peginterferon alfa-2b 1.0µg/kg, Peginterferon alfa-2a 135-180 µg haftada tek doz olarak uygulanır (Köse 2013). Toplam tedavi süresi 48 haftadır. PEG-IFN tedavisi başlanan hastaların tam kan sayımı ile serum ALT düzeyleri aylık, serum TSH düzeyi ise üç ay arayla izlenmelidir. PEG-IFN'ların nükleozid/nükleotid analoglarına üstünlüğü, direnç gelişiminin olmaması, anti-HBe ve anti-HBs serokonversiyon oranlarının yüksek olması ve tedavi süresinin 48 hafta ile sınırlı kalmasıdır. Dezavantajları ise toleransının az olması, yan etki gelişme riskinin yüksek olması, subkutan enjeksiyon ile uygulanması ve ortaderece anti-viral etkisinin olmasıdır. En sık görülen yan etkileri grip benzeri hastalık, baş ağrısı, ateş, miyalji, alopesi, anoreksi ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyondur. Miyelosupresif etkisi olmakla beraber, tedavi başlangıcında düşük hücre sayısı olanlar ve sirozu olanlar haricinde anlamlı nötropeni (<1000/mm³) veya trombositopeni (<50.000/mm³) yapmaz. PEG-IFN tedavisi sırasında %30-40 oranlarında ALT dalgalanmaları görülebilir. Ayrıca otoimmün hastalık alevlenmeleri, tiroid disfonksiyonu, depresyon, anksiyete, irritabilite ve intihar eğiliminde artış gibi nöropsikiyatrik yan etkileri de bulunmaktadır. Nadir olarak da retinal değişikliklere neden olabilmektedir. Tedavi sonrası uzun süreli izlemlerinde HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde

olması, nüks oranlarının yüksek olması ve pahalı olmaları da diğer negatif özelliklerindedir (Köse 2013).

2.5.1.2 Nükleosid ve nükleotid analogları

Nükleosid ve nükleotid analogları (NA) HBV DNA'nın birinci ve ikinci ipliklerinin sentezi sırasında doğal nükleosidlerle yer değiştirmektedir. Bu grup ilaçların etkili olabilmesi için bir yıldan daha uzun süre kullanılması gerekmektedir. Ancak uzun süreli monoterapide en büyük risk ilaç direnci ve çapraz direnç gelişmesidir. NA'ların cccDNA'yı temizlemesi interferonlara göre zordur. Bu nedenle NA'lar ile bir yıllık tedaviden sonra HBsAg klirensi nadirdir. Bu ilaçların interferonlardan en önemli farkı immün sistem üzerine etkili olmamalarıdır (Lok 2016).

Lamivudin:

Amerika Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından 1998 yılında onaylanmıştır. Lamivudin bir sitozin nükleozid analogudur ve potent bir ilaçtır ancak hızlı direnç gelişimi ilacın son yıllarda kullanımını sınırlandırmıştır. Lamivudin, 100 mg dozu ile plazma pik konsantrasyon düzeyine ilaç alındıktan 0,5-2 saat sonra ulaşılır. Ortalama yarılanma ömrü 5-7 saattir (Aygen 2013). Lai ve arkadaşları, 1 yıllık takip sonrası LAM ile hepatit B'li hastalarda %56 histolojik iyileşme, %16 anti-HBeAg serokonversiyonu, %72 oranında ise ALT normalizasyonu olduğunu göstermişlerdir (Lai 1998). Hong Kong ve Çin'de 2 yıl boyunca lamivudin tedavisi alan 89 HBeAg negatif KHB'li hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, tedaviye tam yanıt (HBV DNA <2,000 IU/mL ve normal ALT) oranının %56 olduğu ve tedavi sonlandıktan 6 ay sonra hastaların %26'sında kalıcı yanıt elde edildiği gösterilmiştir (Liaw 2012).

Lamivudin ile ilgili en önemli problem uzun süreli kullanımda gelişen direnç sorunudur. Direnç oranı 5 yılda %65-70'e ulaşabilmektedir. Direnç ile mücadelede ilk başarılı girişim nükleotid analogu olan ADF ilavesi olmuştur. Adefovir dirençli mutasyonların gelişimi ile bu yaklaşım son yıllarda güncelliğini yitirmiştir. Son yıllarda tenofovir ilavesiyle veya tenofovire geçilmesiyle başarılı tedavi oranları elde edilmiştir. Direnç saptanan hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler gelişebilmektedir (Aygen 2013).

Lamivudinin gebelik kategorisi C'dir. Ancak LAM alan gebelerde yan etki görülme oranlarında artış veya kongenital malformasyon gelişme oranlarında LAM almayanlara göre farklılık bildirilmemiştir (Shi 2010).

Lamivudin kullanımı ile mide bulantısı gelişebilir. KHB enfeksiyonunda kullanılan doz HIV enfeksiyonunda kullanılan dozdan daha düşüktür. Bu nedenle bu ilaç başlanmadan önce, direnç gelişmesini önlemek için, HIV koenfeksiyonu dışlanmalıdır. Laktik asidoz, hepatik steatoz ve ileri derece hepatik alevlenmeye yol açabilir (Bessesen 1999).

Adefovir:

Adenozin monofosfatın asiklik fosfonat nükleotid analogudur. KHB tedavisinde 2002 yılında kullanım onayı almıştır. Kullanım dozu 10 mg/gündür. Tedavinin 20.haftasından sonra proksimal tübüler disfonksiyona bağlı nefrotoksisite gelişebilmektedir. Adefovir ile tedavinin birinci yılında HBeAg pozitif hastalarda %12 HBeAg serokonversiyonu ve %53 histolojik iyileşme görülebilmektedir. HBeAg serokonversiyonu oluştuğunda da %91 oranında kalıcıdır (Marcellin 2003).

Lamivudine kıyasla daha az olmakla beraber HBeAg negatif hastalarda ADF ile uzun süreli tedavide de direnç ile karşılaşmaktadır. Direncin gelişimi genellikle tedavinin 48.haftası sonrasında vireminin devam etmesine bağlıdır. Son yıllarda, aynı gruptan diğer bir nükleotid analogu olan tenofovirin yoğun kullanımı neticesinde azalmıştır (Aygen 2013).

HBV polimeraz geninin B ve D domainlerinde nokta mutasyonları (A181V, N236T) meydana gelerek 2 yıllık tedavinin sonunda hastaların %3'ünde, 3. yılda %6-8'inde, dördüncü yılda %18'inde, beşinci yılda %20-29'unda direnç geliştiği gösterilmiştir (Marcellin 2008).

Tedavi sırasında ALT, AST yükselmesi saptanabilir (normalin ≥ 10 katı). İlaç kesildikten sonra akut hepatit alevlenmesi görülebilir. AIDS hastalarında uzun süreli ve yüksek doz tedavi ile nefrotoksisite ve Fanconi benzeri bir sendrom saptanmıştır. Ancak Hepatit B için kullanılan dozlarda bu tablo izlenmemektedir. Baş ağrısı, karın hassasiyeti, ishal, asteni bildirilen yan etkilerdir. Gebelikte kullanımı kategorisi C'dir (Gara 2012).

Entekavir:

Entekavir deoksiganin nükleozid analogu olup HBV replikasyonunu selektif olarak inhibe eder. 2005 yılında FDA onayı almıştır. Naiv hastalarda 0.5 mg kullanılırken, lamivudin deneyimli hastalarda 1 mg önerilmektedir. Lamivudin ve adefovirden daha potenttir (Yuen 2011).

Entekavirin primer atılım yolu böbreklerdir. İlacın 1 mg oral alımı sonrası pik plazma konsantrasyonuna 0.5-1.5 saat içinde ulaşılmaktadır. Entekavir düşük plazma konsantrasyonlarında bile potent bir anti-viral ajandır. Çünkü entekavir trifosfatın hücre içerisinde birikimi ile ilacın hücre içi yarılanma ömrü uzamaktadır. Genelde ilaca bağlı yan etkiler hafiftir. Baş ağrısı, ishal, artralji ve insomnia gelişebilir (Ahn 2016).

Entekavir direnç için yüksek genetik bariyere sahip olduğundan çok düşük direnç insidansına sahiptir (Aygen 2013). Naiv hastalarda 5 yıllık tedavi sonunda direnç gelişimi %1 civarındadır. Ancak lamivudin direnci olan hastalarda oran yüksek olup ikinci yılda %9 bulunmuştur. Yıllar içinde direnç artış göstermektedir. Direncin kümülatif insidans oranı 6 yılın sonunda nükleozid naiv hastalarda %1.2'dir. Lamivudin dirençli hastalarda ise direnç oranları 1.yılda %6'dan 6. yılda %57'ye çıkmaktadır (Tenney 2009).

Telbivudin:

KHB'nin tedavisi için 2006 yılında FDA tarafından onaylanan nükleozid analogudur (Aygen2013). Telbivudin timidin 1-nükleosid analogu olup kontrollü çalışmalarda lamivudinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Köksal 2013). Lai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, telbivudin ve lamivudin kullanan hastalarda HBV DNA saptanmama oranları sırasıyla HBeAg pozitiflerde %60 ve %40, HBeAg negatiflerde ise %88 ve %71 bulunmuştur. Lamivudine benzer şekilde tek bir mutasyonla telbivudin direnci gelişebilmesine rağmen çalışmada tedavinin ikinci yılı sonrası HBeAg pozitif hastalarda %25 ve HBeAg negatif hastalarda ise %11 oranında telbivudine direnç gelişmiştir. Bu oran lamivudine göre düşük olmasına rağmen adefovir ve entekavire oranla yüksektir (Lai 2007).

Telbivudin direnci lamivudini de etkilediğinden telbivudin direnci gelişen hastalarda lamivudine geçilemez. Telbivudin gebelik kategorisi B olan bir anti-viraldir. Telbivudinin en belirgin yan etkisi miyopati ve periferik nöropatidir (Aygen2013).

Tenofovir:

Tenofovir, HIV revers transkriptazın ve HBV polimerazın asiklik nükleotid inhibitörüdür. Kimyasal olarak adefovir dipivoksile benzer. Ancak adefovirden daha potenttir. Tenofovir esas olarak HIV tedavisi için onay almıştır, ancak 2008 yılından itibaren HBV enfeksiyonu için kullanılmaya başlanmıştır (Aygen 2013).

Marcellin ve arkadaşlarının 48 haftalık adefovir ile 48 haftalık tenofovir tedavisini karşılaştırdıkları bir çalışmada HBeAg pozitif hastalarda (tenofovir ve adefovir için sırasıyla) tenofovir tedavisiyle yüksek oranda viral baskılanma (%76-%13), ALT normalizasyonu (%68-%54), histolojik iyileşme (%67-%12) ve HBsAg kaybı (%3,2-%0) olduğunu bildirmişlerdir (Marcellin 2008).

Lamivudin direnci olan veya naiv hastalarda henüz direnç bildirilmemiştir (Liu 2017). Uzamış tenofovir tedavisi HIV ile enfekte hastalarda kemik dansitesinde azalmaya neden olmuştur (Fontana 2009). Yaşlı hastalarda, renal yetmezliği olan hastalarda renal tübül hasar

ve Fanconi Sendromu için dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda serum kreatinin seviyeleri takip edilmelidir (Tourret 2013).

Tenofovirin iki adet formülasyonu mevcuttur; tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid. Bu iki formülasyonun etkinliği eşit olmakla birlikte, tenofovir alafenamidin renal ve kemik üzerine toksisitesi daha düşüktür (Buti 2016, Chan 2016).

Kronik hepatit B tedavisinde yukarıda bahsedilen ilaçlardan lamivudin, telbivudin ve entekavir ile başta osteoporoz olmak üzere kemik mineral bozuklukları bildirilmemiştir. Ancak, tenofovir (%28), adefovir ve interferonlar ile değişen oranlarda kemik mineral bozuklukları gösterilmiştir (Wong 2015).

2.6. Kemik fizyolojisi ve kemik döngüsünün biyobelirteçleri

Sağlıklı erişkinlerde, kemik dokusu sürekli yeniden yapılır (remodeling), önce rezorbe olur sonrasında yeniden oluşturulur. Bu döngü, kemikte oluşan mikro-fraktürlerin tamiri ve kemik dokusunun stres ve diğer biyomekanik kuvvetlere cevaben oluşturduğu yapısal değişikliklerin gerçekleşmesine imkan sağlar. Kemik oluşumu, kemik rezorpsiyonu ile oldukça sıkı bir ilişki içindedir. Böylelikle kemik kütlelerinde önemli bir değişiklik olmaz. Kemik oluşumu ve rezorpsiyonu arasındaki bu denge bozulduğunda kemik hastalıkları gelişir (Baim 2009).

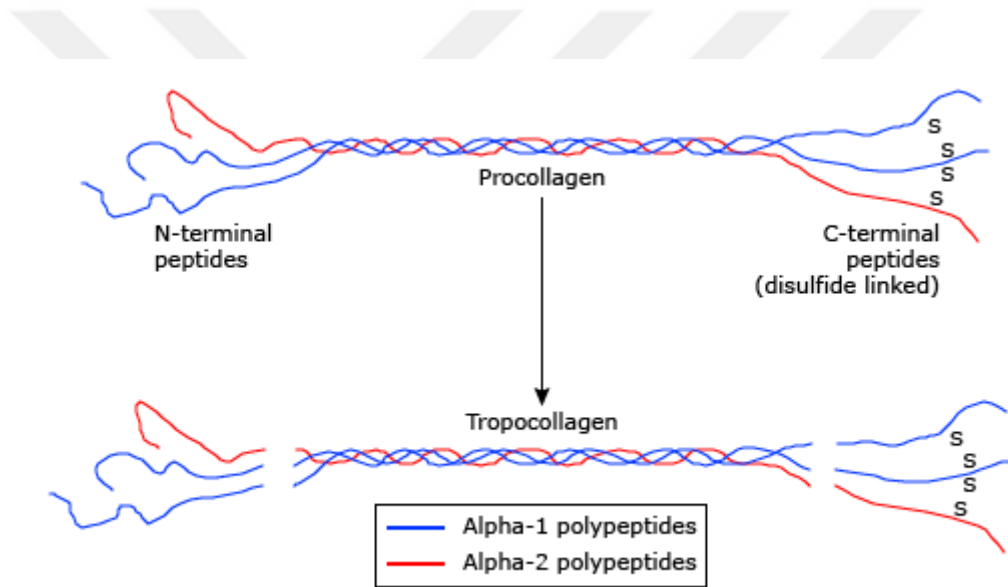
Kemik döngü hızındaki değişiklikler, kemik hastalıklarının önemli bir belirleyicisidir ve kemik döngüsü ile ilişkili ölçümler kemik hastalığı için değerlendirilen hastalarda önemli bilgiler sağlar. Geçmişte, kemik döngüsünü ölçmek için kullanılan en iyi yöntem tetrasiklin ile işaretlenmiş kemik biyopsisiydi. Bu teknik ile, kemik yapım ve yıkım hızları ölçülebilmekte ve kemik yüzeyinde gerçekleşen kırıklar tespit edilebilmekteydi. Ancak, yöntem karmaşık, invaziv ve maliyetli olması nedeniyle, rutin klinik pratikte kullanmak için yaygınlaşamadı (Glendenning 2018).

2.6.1. Kemik yıkımı

Kemik yıkımı, hemopoetik kök hücrelerden köken alan osteoklastlar tarafından başlatılır. Bu hücrelerin membranında asit fosfataz enzimi bulunur (Calvo 1996). Osteoklastlar, kemik yüzeyine yapışık şekilde dururlar ve kemik yıkımı için asit ve hidrolitik enzimler salgılar ve bunun neticesinde kemik mineralleri ve kollajen parçaları ortaya çıkar. Kollajenin büyük bir kısmı en küçük kimyasal yapıtaşlarına kadar sindirilir. Böylelikle, kan dolaşımına geçen ve idrar ile atılan serbest piridinolin ve deoksipiridinolin ortaya çıkar (Taylor 1994).

2.6.2. Kemik yapımı

Kemik yapımı osteoblastlar tarafından başlatılır. Bu hücreler, tip 1 kollajen ve osteokalsin gibi diğer proteinleri sentezler. Bu proteinler, hücre dışında birleşerek, üzerinde mineralizasyonun oluşacağı osteoid denen organik yapıyı oluşturur (Calvo 1996). Osteoblastların hücre membranında alkalin fosfataz enzimi bulunur. Tip 1 kollajen sentezi için bir adet alfa-2 ve 2 adet alfa-1 polipeptidin birleşmesi gerekir. Böylelikle, prokollajen olarak bilinen sarmal yapı oluşur. Bu yapının amino ve karboksi teminal uçlarındaki peptidlerin kesilmesi ile tropokollajen oluşur (şekil 2.1). Tropokollajen büyük oranda sarmal yapıdadır. Sarmal olmayan kısımlarının amino uçları N-telopeptid, karboksi uçları C-telopeptid olarak adlandırılır (Baim 2009).



Şekil 2.1. Tropokollajen sentezi

2.6.3. D vitamini ve paratiroid hormon metabolizması

D vitamini yağda eriyen bir vitamindir ve yağlı balık karaciğeri hariç doğal olarak çok az gıdada bulunur. Dermal sentez D vitaminin ana kaynağıdır. Diyet ile alınan ve deride sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve karaciğer ve böbrekte aktif formuna dönüşür.

D vitamini ve metabolitleri kalsiyum hemostazı ve kemik metabolizmasında önemli klinik role sahiptir. D vitamini veya kalsiferol, dört halkalı kolesterol yapıtaşından oluşan bir grup yağda çözünen bileşiği tanımlar. 25-dihidroksivitamin D dolaşımdaki ana formdur ve yarı ömrü 2-3 haftadır. Kemik ve bağırsak üzerine etkileri vardır ancak D vitaminin en aktif

formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye göre potansi 100 kat daha azdır. 1,25-dihidroksi vitamin D'nin yarı ömrü 4-6 saattir. Bu form, hedef dokudaki intrasellüler reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler. Hemen hemen bütün çekirdekli hücrelerde eksprese edilen tek tip vitamin D reseptörü üzerinden fonksiyonunu yerine getirir. Bu reseptör, klas II steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir (DeLuca 2004).

D vitamininin en önemli biyolojik etkileri enterosit farklılaşmasını ve bağırsaktan kalsiyum emilimini desteklemesidir. Diğer etkileri ise paratiroid hormon (PTH) salınımının paratiroid bezinde direkt baskılanması, osteoblast fonksiyonlarının düzenlenmesi, PTH ile indüklenen osteoklast aktivasyonu ve kemik yıkımına kontrollü bir şekilde izin vermesi ve bağırsaktan az miktarda fosfor emiliminin uyarılmasıdır (DeLuca 2004).

Paratiroid hormon, kalsiyum ve fosfor homeostazının kalsitriol (1,25-dihidroksi vitamin D) ve fibroblast büyüme faktörü ile birlikte en önemli üç anahtar düzenleyicisinden biridir. Renal tübüllerden kalsiyum emilimini ve kemik rezorpsiyonu artırmak yoluyla serum düzeyi dar bir aralıkta tutulması gereken iyonize kalsiyum düzeyini dakika dakika kontrol eder. Kronik dönemde ise renal tübüllerde kalsidiolün (25-dihidroksi vitamin D) kalsitriole dönüşmesini uyararak intestinal kalsiyum emilimini artırır. Kalsitriol, kalsemik etki ile indirekt olarak PTH sekresyonu baskılar ve direkt inhibitör etki ile de PTH biyosentezini ve paratiroid hücre çoğalmasını baskılar (Kumar 2011).

2.6.3.1. Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliğinde meydana gelen tablolar başlıca vücuttaki kalsiyum ve fosfor madenlerinin depolarının azalmasına ve kemikte mineralizasyonun yetersiz duruma gelmesine bağlıdır. Eksikliğinde yaşa göre raşitizm, osteomalazi, osteoporoz meydana gelir. Yetersiz D vitamini alımının kolon ve rektum kanserlerinin sıklığını arttırdığını gösteren çok sayıda prospektif yayın ve D vitamini ile kolorektal epitelin gelişme ve farklılaşması arasında ilişki olduğunu gösteren moleküler biyoloji araştırmaları vardır (Garland 1985).

D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin tanımlanması ile 25-dihidroksi vitamin düzeyinin normal aralığının saptanması amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında; 25-dihidroksi vitamin düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey ve 150 ng/mL'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (Holick 2011).

2.6.4. Kemik döngüsünün biyobelirteçleri

Kemik yıkımı için, idrar N-telopeptid çapraz bağı ve serum C-telopeptid çapraz bağı; kemik yapımı için ise kemik spesifik alkalen fosfataz ve Tip 1 prokollajenin aminoterminal propeptidi klinik açıdan en kullanışlı biyobelirteçlerdir (Hannon 1998, Fink 2000).

Normal kemik yıkım süreci, ortama, kemik mineralleri ve büyük oranda kollajenden oluşan osteoid açığa çıkması ile sonuçlanır. Osteoid, amino asit bileşenlerine tam olarak sindirilemediği için serum ve idrarda ölçülebilen peptid yapılar ortaya çıkar. Bu peptid yapıların toplam miktarı kemik yıkım oranını yansıtır. Benzer şekilde, osteoid yapımı sırasında oluşan kollajen ve diğer proteinlerin yan ürünlerin serumda ölçülmesi kemik yapım oranı hakkında bilgi verir (Taylor 1994, Glendenning 2018).

Kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsinin serum düzeyleri osteoblastların hücrel aktivitesini yansıtır. Tip 1 prokollajenin amino ve karboksi terminal propeptidlerinin serum düzeylerinin ölçümü ise yeni kollajen sentezindeki değişiklikleri yansıtır (Gomez 1995). Amino terminal kısmının ölçümü, kemik kollajen sentezini göstermek için daha spesifik kabul edilmektedir. Kollajen çapraz bağlarının idrar ve serum konsantrasyonlarının ölçümü diyet ile alımdan etkilenmez ve kemik yıkımının idrar kalsiyum ve hidroksiprolin ölçümlerinden daha iyi bir göstergesidir (Hannon 1998).

Kemik yapım ve yıkım döngüsü ile ilgili testleri değerlendirirken, birçok fizyolojik durumda bu belirteçlerin arttığı veya azaldığını dikkate almak gerekir. Örneğin, birçok kemik döngüsü belirtecinde önemli bir diurnal değişkenlik ve sirkadiyan ritim vardır. Çoğu belirtecin serum ve idrar konsantrasyonları, sabah saat 6 civarında pik yapar ve akşam 18 civarında en düşük seviyelere iner (Christgau 2000). Diurnal değişkenlikten etkilenmeyen tek belirteç ise kemik spesifik alkalen fosfatazdır (Taylor 1994). Düşük BKİ ve sigara içiyor olmak artmış kemik döngüsü ile ilişkilidir ve dolayısıyla belirteçlerde artış beklenir (Glover 2008). Ovulasyon döneminde belirteçlerin düzeyi artarken, oral kontraseptif kullanımı ile azalır (Adami 2008). Yakın zamanda gıda tüketmiş olmak ve fiziksel aktivitede bulunmak bu belirteçleri baskılar (Woitge 1998, Henriksen 2003). Kemik kırığı sonrası kemik yeniden yapılanması önemlidir ve kırıktan sonra 4 aya kadar bu belirteçler yüksek ölçülmeye devam edebilir (Ivaska 2007). Kemik yapım ve yıkım döngüsü etkileyen kontrol edilebilen ve değiştirilemeyen sebepler tablo 2.2’de özetlenmiştir.

Yukarıda bahsedilen sebeplerden ötürü, kemik yapım-yıkım ölçümlerinin sirkadiyan ritim ve diğer fizyolojik etkenlerden etkilenmemesi için, idrar ölçümlerinin 24 saat

biriktirerek ve serum ölçümlerinin gece açlığı sonrası sabah saatlerinde alınması gerekmektedir.

Tablo 2.2. Kemik yapım ve yıkım döngüsü etkileyen kontrol edilebilen ve değiştirilemeyen veya kolay değiştirilemeyen faktörler (Szulc P 2008)

Kontrol edilebilenler	Değiştirilemeyen veya kolay değiştirilemeyenler
Sirkadiyan durum	Yaş
Menstrual durum	Cinsiyet
Mevsimsel değişkenler	Menopoz durumu
Açlık ve gıda tüketimi	Vitamin D eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm
Egzersiz ve fiziksel aktivite	Böbrek yetmezliği
	Yakın zamanda kırık öyküsü
	İlaçlar
	<i>Artmış kemik döngüsü ile seyreden hastalıklar</i>
	Primer hiperparatiroidizm
	Tirotoksikoz
	Akromegali
	Paget hastalığı
	Kemik metastazı
	<i>Kemik döngüsünde ayrışma ile seyreden hastalıklar</i>
	Cushing hastalığı
	Multipl myelom
	<i>Azalmış kemik döngüsü ile seyreden hastalıklar</i>
	Hipotiroidizm
	Hipoparatiroidizm
	Hipopituitarizm
	Büyüme hormonu eksikliği
	<i>Mobilizasyonu kısıtlayan kronik hastalıklar</i>
	İnme
	Hemipleji
	Demans
	Alzheimer hastalığı

2.7. Kemik mineral yoğunluğu

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü, osteoporoz tanısı koymak, kırık riskini öngörmek ve tedavi yanıtını izlemek için yaygın kullanılan bir tanısal yöntemdir (El Maghraoui 2008). Kemik mineral yoğunluğu ölçümü için iskelet sisteminin herhangi bir bölümü kullanılabilir. Ancak, omurga, femur başı ve önkol bölgesinin dual enerji X-ray absorbtimetri (DEXA) yöntemi ile değerlendirilmesi, bu bölgelerinde kırık öyküsü olmayanlarda osteoporoz tanısı koymanın ve KMD değişimini takip edebilmenin tek yöntemidir, çünkü;

- Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği osteoporoz tanı kriterleri DEXA yöntemine dayalıdır (Siris 2014).
- Biyomekanik çalışmalarda, kemiğin mekanik dayanıklılığı ile DEXA ölçümleri arasında kuvvetli bir korelasyon gösterilmiştir (Lotz 1991).
- Prospektif kohort çalışmalarda, kırık riski ile DEXA ölçümleri arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (Marshall 1996).
- Osteoporoz için ilaç tedavisi kullanan hastalarda, azalmış kırık riski ve DEXA yöntemiyle ölçülen KMD değerlerindeki artış arasında korelasyon bildirilmiştir (Wasnich 2000).
- Hassasiyeti ve doğruluk oranı mükemmeldir ve radyasyon maruziyeti oldukça düşüktür (Mazess 1992, Njeh 1999).

2.7.1. DEXA yöntemi

Tipik bir DEXA cihazı, hastanın üzerine yatacağı bir masa, masanın alt kısmında olacak şekilde bir radyografi tüpü ve hastanın üst kısmında bir detektörden oluşan hareketli bir C-kolludan oluşmaktadır. Radyografi tüpü iki farklı enerji seviyesinde foton ışını oluşturur ki ve bu sebepten ötürü “dual enerji” olarak adlandırılır. İki foton ışınının dokulardan geçişi sırasında, ışın yoğunluğundaki azalma arasında oluşan farklar neticesinde kemik ve yumuşak doku ayrımı yapılır ve kemik mineral yoğunluğunun miktarı belirlenebilir. Daha yoğun ve kalın dokular daha fazla elektron içerir ve daha az fotonun geçişine izin verir. Özel olarak geliştirilmiş bir bilgisayar yazılımı ile DEXA sistemi tamamlanmış olur (Adams 1997).

İşlem esnasında hastanın radyasyon maruziyeti çok azdır ve genellikle günlük çevresel maruziyet miktarı ile benzerdir. DEXA masasının kenarından itibaren radyasyon yayılımı ihmal edilebilir düzeydedir. Her ne kadar radyasyon dozu çok az da olsa, gebe olan veya gebelik ihtimali olan kadınlara bu işlem uygulanmamalıdır (Lewiecki 2016).

DEXA ile kemik mineral içeriği (gram olarak) ve kemik alanı (cm²) ölçülür ve daha sonra kemik mineral içeriği, alana bölünerek “bölgesel” KMD (g/cm²) hesaplanır. DEXA raporlarında osteoporoz tanısı için kullanılan T skoru, bireyin KMD değerinden, genç erişkin referans popülasyonun KMD ortalamasının çıkarılması ve bu popülasyonun standart sapma değerine bölünmesi ile elde edilir. Z skoru ise hastanın KMD değerinin popülasyondaki yaşlıları ile kıyaslanması prensibine dayanır. Hesaplarken, hastanın KMD değerinden belirli bir yaş, etnisite ve cinsiyet grubuna ait ortalama KMD değeri çıkarılır ve bu değer referans grubun standart sapma değerine bölünür. Tanımlardan da anlaşılacağı üzere, hem T hem de Z skoru hesaplanmasında referans popülasyonun ortalama ve standart sapma değerleri en kritik değişkendir (Lewiecki 2016).

2.8. Kronik hepatit B ve kemik metabolizması

Kronik viral hepatitli hastalarda, KMD skorunda azalma ve osteoporoz riskinde artış gözlemlenmektedir (Schiefke 2005, Chen 2015). Hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda, KMD'deki düşüş ile ilişkili birtakım risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar; yaş, ilerlemiş karaciğer hastalığı, düşük beden kitle indeksi ve anti-viral ilaç kullanımınıdır (Gill 2015).

Kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz ile KHB arasındaki ilişkiyi açıklamak için birkaç mekanizma üzerinde durulmuştur. Bunlardan en önemli iki tanesi; HBV ilişkili kronik inflamasyon ve HBV'ye sekonder gelişen dekompanse karaciğer hastalığı veya sirozdur (Byrne 2014). İlk olarak, KHB enfeksiyonu TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretilmesini indükler. Bu sitokinler de osteoklastogenezis ve kemik yıkımını artıran nükleer faktör kappa-B ligand reseptör aktivatör (RANKL) sistemini aktive eder. Dahası TNF-alfa, osteoblast farklılaşmasını inhibe edebilir ve osteoblast apoptozunu tetikleyebilir (Gonzalez-Calvin 2004). Bu iki mekanizma, hem kemik yapımını azaltma hem de kemik yıkımını artırma suretiyle kemik mineral yoğunluğundaki düşüşün ana sebebi olarak düşünülmektedir. Benzer şekilde KHB seyrinde ortaya çıkabilecek malnütrisyon, kas yıkımı ve düşük beden kitle indeksi kemik yoğunluğunda azalmaya neden olabilecek diğer faktörlerdir (Gilbert 2002).

İkincil olarak, dekompanse karaciğer hastalığı veya siroz gelişimine eşlik eden fizyolojik değişiklikler kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olurlar. Dekompanse karaciğer hastalığında, osteoblast farklılaşmasını ve çoğalmasını uyararak karaciğer kaynaklı insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimi azalır (Rouillard 2001). Artmış osteoklastik aktiviteye bağlı kemik kaybı ise büyük oranda östrojen ve testosteron kan seviyelerinde

azalma ile karakterize hipogonadizme sekonder gelişmektedir (Pignata 1997). Bununla beraber, ileri düzeyde karaciğer hastalığında vitamin D3'ün D25'e hidrosilasyonu bozulur ve yağ emiliminde bozulmaya bağlı vitamin D alımında azalma gerçekleşir. D vitamini fizyolojisinde ortaya çıkan bu değişiklikler neticesinde kemik yıkımı hızlanır ve kemik yapımı azalır (van Leeuwen 2001). Ayrıca, dekompanse karaciğer hastalığında kemik matrikse kollajen bağlanmasını sağlayan fibronektin üretimi azalır (Nakchbandi 2014). Son olarak, son dönem karaciğer hastalığında gelişen metabolik asidoz sonucu kemik dokudan kalsiyum salınımı gerçekleşir ve kemik mineral yoğunluğu azalır (Krieger 2004).

Hepatit B virüs enfeksiyonunun, kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkilerinin araştırıldığı toplam 36.146 hastanın değerlendirildiği toplum bazlı kohort çalışmasında, yaş, komorbid hastalıklar ve kullanılan ilaçlar kontrol edildiğinde, HBV enfeksiyonu olanlarda kontrol grubuna göre osteoporoz riski daha yüksek bulunmuştur (HR: 1.14). Ancak bu çalışmada ileri yaş ve siroz gelişmesinin osteoporoz üzerine etkisi, HBV enfeksiyonu varlığından daha yüksek bulunmuştur (Chiang 2014). Başka bir çalışmada ise toplam 43 hepatit B veya C'ye bağlı non-sirotik viral hepatit hastası değerlendirilmiş ve viral hepatitli hastalarda KMD değerleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Schiefke 2005).

Ülkemizde gerçekleştirilen, toplam 105 non-sirotik kronik hepatit B ve C hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, kronik viral hepatitli hastalar ile kontrol grubu arasında KMD ölçümü ile elde edilen T skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Yenice 2006).

2.9. Sklerostin ve hepatit ilişkisi

Son yıllarda iskelet sistemi biyolojisini daha iyi anlamak için *Wnt/β-catenin* yolağının rolünün ortaya konması oldukça önemli bir gelişmedir. Bu yolak, Wnt proteinlerinin düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein (LRP) ailesinin kıvrımlı reseptör ve ko-reseptörlerine (LRP 5 ve 6) bağlanması ile aktive olur. Wnt proteinleri osteoblast membranında bulunan reseptör ve ko-reseptörüne bağlandığında içerisinde glikojen sentaz kinaz 3' ün de bulunduğu destrüksiyon kompleksini inhibe ederek *β-catenin*'in parçalanmasını engeller, böylece *β-catenin*'i stabilize eder, nükleusa translokasyonunu indükler ve gen transkripsiyonunu aktive eder. Bu standart Wnt sinyal yolağı mezenkimal hücrelerin farklılaşmasını da kontrol eder, kondrojenik ve adipoz farklılaşmayı frenlerken osteoblastik farklılaşmayı teşvik eder. Aynı zamanda, Wnt yolağı osteoblast olgunlaşmasını ve osteoblast ve osteositlerin hayatta kalmasını destekler, osteoprotegerin ekspresyonunu artırarak

osteoklast gelişimini inhibe eder. Böylelikle, bu yolağın aktivasyonu kemik yapımının artırılmasında ve kemik yıkımının azaltılmasında kritik rol oynar (Delgado-Calle 2017).

Osteositler Wnt sinyal yolağının düzenlenmesinde anahtar role sahiptir. Wnt ligandlarının hem üreticisi hem de hedefi konumundadır. Wnt'nin etkilerini modüle eden moleküllerin de kaynağıdır (Gori 2015, Delgado-Calle 2017). Sklerostin ise Wnt sinyal yolağının güçlü bir antagonistidir ve osteositler tarafından sekrete edilir (Poole 2005). Bu protein, olgun osteositlerde eksprese edilen SOST geni tarafından kodlanır. Genç osteositlerde ve osteoblastlarda eksprese edilmez. Sklerostin Wnt ko-reseptörleri olan LRP 5/6'ya bağlanır ve sinyalizasyonu antagonize eder (Li 2005). Ek olarak, sklerostin, LRP protein ailesinin bir üyesi olan LRP4 ile etkileşime geçerek *Wnt/β-catenin* yolağında inhibitör etkisini gösterir (Leupin 2011).

Sklerostin ekspresyonu veya sekresyonunun olmaması, sklerostozis, van Buchem hastalığı ve kraniodiafizal displazi gibi abartılı kemik yapımı ile karakterize, kalıtsal yüksek kemik kütlesi ile seyreden klinik durumlara sebep olur (Baron 2013). Tam aksine, SOST/sklerostinin aşırı ekspresyonu ise kemik kütlesinde azalmaya neden olur (Tu 2012).

Karaciğer hastalıkları ile serum sklerostin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada tedavi naiv kronik hepatit C hasta grubu ile hepatit C enfeksiyonu bulunmayan kontrol grubu arasında sklerostin düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Gonzalez-Reimers 2014). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise ileri düzey karaciğer sirozu olan hastalarda, sirotik olmayan veya hafif düzeyde sirotik olanlara göre sklerostin düzeyi artmış olarak bulunmuştur (Rhee 2014). Alkolik hastalarda yapılan bir çalışmada, serum sklerostin düzeyi yüksek bulunmuş, kemik sentez belirteçlerindeki artış ve kemik yıkım belirteçlerindeki düşüş ile korele olduğu saptanmıştır. Sklerostin seviyelerindeki yükselmenin, özellikle karaciğer fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu, ancak etanol alımı, nutrisyonel durum ya da buna eşlik eden HCV enfeksiyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Gonzalez-Reimers 2013).

Literatürde kronik hepatit B hastalarında sklerostin düzeyi ve ilişkilendirilmiş kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada, KHB hastalarında serum sklerostin düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasını ve sklerostin düzeyi ile KMD, kemik biyobelirteçleri ve histopatolojik inceleme arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı

Bu çalışmaya, Aralık 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ), Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde KHB tanısı yeni konmuş ve henüz tedavi başlanmamış, 18-65 yaş aralığında 44 hasta ve Necmettin Erbakan Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran, daha öncesine ait (son 3 ay içerisinde) kliniğimize veya hastanemiz diğer kliniklerine başvurusunda klinik değerlendirmesine yönelik kan tetkikleri ve herhangi bir sebeple (ağrı, elektrolit bozukluğu, tekrarlayan fraktür öyküsü vs.) kemik mineral dansitometrisi yapılmış olgulardan oluşan, 18-65 yaş aralığında 42 kişi kontrol grubu olmak üzere dahil edildi. Çalışma gönüllülük esasına dayanmaktadır. Hasta ve kontrollerden bu çalışma için ayrıca onam alındı.

Kronik Hepatit B hastalarının kontrolleri aylık olarak Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapılmaktadır. Aylık olarak karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hastalık seyrinde gelişebilecek hepatik osteodistrofiyi tespit edebilmek ve ileride başlanması planlanan anti-viral tedavilerin (lamivudin, tenofovir gibi) geliştirebileceği yan etkiler (osteopeni-osteoporoz gibi) göz önünde bulundurulduğunda, uygun tedavi planı oluşturmak için kemik mineral biyobelirteçleri (serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, D vitamini, parathormon) ile KMD ve belirli aralıklarla HBV'ye yönelik serolojik testler çalışılmaktadır.

Kronik Hepatit B hastaları için yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, karaciğerin histopatolojik bulguları, klinik kontrolleri esnasında alınmış olan serum kalsiyum, fosfor, D vitamini, kreatinin, alkalin fosfat, parathormon düzeyleri kayıt altına alındı. Kontrol grubu için ise yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile daha öncesine ait (son 3 ay içerisinde) klinik başvurularında çalışılmış olan serum kalsiyum, fosfor, kreatinin, alkalin fosfat, D vitamini, parathormon tetkik sonuçları ve KMD sonuçları kayıt altına alındı (hastane otomasyon sisteminden temin edilmiştir).

Her iki grupta, polikliniğimize başvurusunda istenecek olan tetkiklere ilaveten sklerostin çalışmak üzere kan alındı, santrifüj edilerek (1000 rcf x 15 dk) -80 derecede buzdolabında saklandı. Serum sklerostin düzeyleri NEÜ Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Araştırma Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubunun sklerostin seviyeleri, klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Her iki grup için sklerostin seviyelerinin kemik mineral biyobelirteçleri ve KMD skorları ile ilişkisi araştırıldı. Ayrıca, kronik hepatit B hastalarının sklerostin düzeylerinin karaciğer histopatolojisi ile ilişkisi değerlendirildi. Karaciğer histopatolojisi skorlamasında Ishak sistemi kullanıldı.

3.2. Dışlama kriterleri

Çalışmamızın dışlama kriterleri; HCV ve HIV ko-enfeksiyonu, kronik böbrek yetersizliği, malign hastalıklar (multiple myelom, lösemi, yaygın karsinom vb.), kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkları (romatoid artrit, ankilozan spondilit vb.), endokrin hastalıklar (primer hiperparatiroidizm, diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu), osteoporoz tedavisi almış olmak ve kemik metabolizmasını etkileyebilecek, sekonder osteoporozu neden olabilecek kronik ilaç kullanımı (heparin, glukokortikoid, antikonvülzanlar, metotreksat vb.) ve alkol kullanımı olarak belirlendi.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değerlerin, normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ise medyan (minimum-maksimum değer) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında independent student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde parametrik veriler için Pearson testi, non-parametrik veriler için Spearman testi kullanıldı. Regresyon analizi için Lineer regresyon modeli kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.4. Etik kurul onayı

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.11.2017 tarih ve 2017/1068 numaralı etik kurul onayı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden 181518006 numaralı proje onayı alındıktan sonra başlamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 44'ü (K=19, E=25) kronik hepatit B hastası, 42'si (K=19, E=23) kontrol olmak üzere toplam 86 kişi (K=38, E=48) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 43.1±12.8 (21-65), kontrol grubunun ise 39.9±10.3 (20-65) olarak saptandı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.2, p=0.848).

4.1. Laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu, serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre	KHB (n=44)	Kontrol (n=42)	p
Yaş (ort±SD)	43.1±12.8	39.9±10.3	0.200
Cinsiyet (K/E)	19/25	19/23	0.848
Kreatinin mg/dL (ort±SD)	0.77±0.13	0.77±0.12	0.959
Kalsiyum mg/dL (ort±SD)	9.4±0.4	9.3±0.3	0.101
Fosfor mg/dL (ort±SD)	3.2±0.5	3.4±0.6	0.207
ALP u/L [Medyan (min-max)]	69 (33-117)	71 (36-149)	0.713
PTH pg/mL [Medyan (min-max)]	42.5 (9.3-126)	36.2 (8.4-122)	0.306
Vitamin D ng/mL [Medyan (min-max)]	8.4 (2.8-30.3)	6 (4.2-33.8)	0.009
Sklerostin pg/mL [Medyan (min-max)]	57.7 (25-302.7)	44.3 (31.3-162.3)	0.032

Hasta grubunun D vitamini medyan değeri 8.4 (2.8-30.3), kontrol grubunun ise 6 (4.2-33.8) olarak hesaplandı. Tüm çalışma grubu birlikte değerlendirildiğinde sadece 2 kişide (1 kişi KHB, 1 kişi kontrol) serum D vitamini düzeyi yeterli seviyede (>30pg/mL) bulundu. Hasta grubunda D vitamini eksikliği prevalansı ise %95.5 bulundu. Gruplar D vitamini

eksikliği (<20pg/mL) ve yetersizliği (<30pg/mL) prevalansları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla p=0.99 ve p=0.99) (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların D vitamini seviyelerine göre karşılaştırılması

D vitamini durumu	KHB (n=44)	Kontrol (n=42)	p
Eksik (n/%)	42/95.5	40/95.2	0.99
Yetersiz (n/%)	1/2.3	1/2.4	0.99
Yeterli (n/%)	1/2.3	1/2.4	0.99

Hasta grubunun sklerostin medyan değeri 57.7 (25-302.7), kontrol grubunun ise 44.3 (31.3-162.3) olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.032).

4.2. Histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

Kronik hepatit B grubunun karaciğer parankim biyopsilerinin histopatolojik bulguları tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta grubunun histopatolojik bulguları

Parametre	n	%
<i>Hafif (1-2)</i>	39	88,6
Fibrozis <i>Orta (3)</i>	4	9.1
<i>Şiddetli (4-5)</i>	1	2.3
<i>0-5</i>	20	45.5
HAI <i>6-11</i>	23	52.3
<i>12-18</i>	1	2.3

4.3. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ve karşılaştırılması

Gruplar T ve Z (lomber ve femur) skorları açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.4). Ancak, femur T skoruna göre KHB grubundaki hastaları bireysel olarak değerlendirdiğimizde 17 hastada, kontrol grubunda ise 7 hastada osteopeni tespit edildi. Lomber T skoruna göre değerlendirdiğimizde ise KHB grubunda 5 (%11.3) hastada osteoporoz, 9 (%20.4) hastada osteopeni; kontrol grubunda hastada 1 (%2.3) hastada osteoporoz, 11 (%26.1) hastada osteopeni tespit edildi.

Tablo 4.4. Grupların kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin karşılaştırılması

Parametre		KHB	Kontrol	p
T skoru	Lomber	-0.2±1.7	-0.3±1.2	0.786
	Femur	0.04±1.4	0.1±1.1	0.439
Z skoru	Lomber	-0.06±1.4	-0.4±1.2	0.224
	Femur	0.1±1.3	0.2±1.1	0.625

4.4. Serum sklerostin düzeyinin laboratuvar ve klinik parametreler ile ilişkisi

Kronik hepatit B hastalarında serum sklerostin değeri ile yaş değeri arasında orta düzeyde, pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.551$, $p<0.001$). Serum sklerostin ile serum vitamin D ve kreatinin değerleri arasında zayıf düzeyde, pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.336$, $p=0.026$ ve $r=0.297$, $p=0.05$) (tablo 4.5).

Tablo 4.5. KHB grubunda sklerostin ile laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi

Parametre	r	p
Yaş	0.551	<0.001
Vitamin D	0.336	0.026
Kreatinin	0.297	0.05

Kontrol grubunda ise serum sklerostin değeri ile yaş ve serum kalsiyum değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.294$, $p=0.05$ ve $r=0.335$, $p=0.030$). (tablo 4.6)

Tablo 4.6. Kontrol grubunda sklerostin ile laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi

Parametre	r	p
Yaş	0.294	0.05
Kalsiyum	0.335	0.03

4.4. Serum sklerostin düzeyinin KMD skorları ve karaciğer histopatolojisi ile ilişkisi

Serum sklerostin düzeyleri ile KMD skorları arasında korelasyon analizi yapıldığında ise hem KHB hem de kontrol grubunda anlamlı düzeyde pozitif veya negatif korelasyon bulunmadı.

Serum sklerostin düzeyleri ile karaciğer histopatolojisi arasında anlamlı düzeyde pozitif veya negatif korelasyon bulunmadı (fibrozis için $p=0.288$, HAI için $p=0.950$).

4.5. Lineer regresyon analizi

Kronik hepatit B hastalarında ve kontrol grubunda serum sklerostin değeri ile yapılan korelasyon analizinde anlamlı bulunan parametreler arasından, sklerostin değerindeki artış açısından öngördürücü olan faktörleri bulmak için lineer regresyon analizi yapıldı. Kronik hepatit B hastalarında yaş ($p=0.25$) ve kreatinin ($p=0.12$), kontrol grubunda ise sadece yaş faktörü ($p=0.001$) öngördürücü olarak bulundu (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Lineer regresyon analizi

Grup		beta	t	p	%95 CI
KHB	Yaş	0.306	2.331	0.025	0.152 – 2.137
	Kreatinin	0.347	2.628	0.012	28.31 - 216.80
	Vitamin D	0.227	1.719	0.093	-0.370 - 4.579
Kontrol	Yaş	0.518	3.725	0.001	0.579 - 1.955
	Kalsiyum	0.253	1.818	0.579	-2.04 - 38.33

5. TARTIŞMA

Kronik viral hepatitli hastalarda, KMD skorunda azalma ve osteoporoz riskinde artış gelişebileceği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Schiefke 2005, Chen 2015). Dahası, HBV ile enfekte hastalarda, KMD'deki düşüş ile ilişkili birtakım risk faktörleri de bulunmuştur. Bunlar; yaş, ilerlemiş karaciğer hastalığı, düşük beden kitle indeksi ve anti-viral ilaç kullanımınıdır (Gill 2015). Kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz ile KHB arasındaki ilişkiyi açıklamak için birkaç mekanizma üzerinde durulmuştur. Bunlardan en önemli iki tanesi; HBV ilişkili kronik inflamasyon ve HBV'ye sekonder gelişen dekompanse karaciğer hastalığı veya sirozdur (Byrne 2014). Hepatit B virüs enfeksiyonunun, kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkilerinin araştırıldığı toplam 36.146 hastanın değerlendirildiği toplum bazlı kohort çalışmasında, yaş, komorbid hastalıklar ve kullanılan ilaçlar kontrol edildiğinde, HBV enfeksiyonu olanlarda kontrol grubuna göre osteoporoz riski daha yüksek bulunmuştur (HR: 1.14). Ancak bu çalışmada, ileri yaş ve siroz gelişmesinin osteoporoz üzerine etkisi, HBV enfeksiyonu varlığından daha yüksek bulunmuştur (Chiang 2014). Başka bir çalışmada ise hepatit B veya C'ye bağlı non-sirotik viral hepatit hastaları değerlendirilmiş ve viral hepatitli hastalarda KMD değerleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Schiefke 2005). Ülkemizde gerçekleştirilen, toplam 105 non-sirotik kronik hepatit B ve C hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, kronik viral hepatitli hastalar ile kontrol grubu arasında KMD ölçümü ile elde edilen T skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Yenice 2006).

Bu çalışma ile yeni tanı kronik hepatit B hastalarında kemik mineral yoğunluğu, serum sklerostin ve kemik döngü biyobelirteç değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı. Kemik döngü biyobelirteçleri olarak çalıştığımız serum kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri, çalıştığımız laboratuvar referans değerlerine göre normal aralıktaydı ve kontrol grubu ile benzerdi. Çalışma grubumuzun yaş ortalamasının düşük olmasını (genç) ve bu parametreleri etkileyebilecek klinik durumların çalışma başında dışlama kriteri olarak belirlenmiş olmasını bu durumun en olası nedenleri olarak değerlendirebiliriz. Benzer şekilde, non-sirotik hepatit B ve C hastalarının birlikte değerlendirildiği iki çalışmada, bu parametreler normal aralıkta bulunmuştur (Schiefke 2005, Yenice 2006).

Dünya genelinde yaklaşık olarak bir milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (Holick 2007). Kemik metabolizması üzerine etkilerinin yanı sıra birçok biyolojik işlemlerde görev almaktadır. Yetersiz güneş maruziyeti, mevsim, ekvatora göre konum, diyet ve cilt pigmentasyon durumu D vitamini düzeyini belirleyen ana faktörlerdir.

Bununla birlikte birçok hastalık ile düşük D vitamini seviyeleri arasında ilişki gösterilmiştir (Autier 2014). D vitamini düşüklüğü kronik karaciğer hastalıklarına da sıklıkla eşlik etmektedir. Dahası, bu durumun KHB, KHC ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında hastalık progresyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Hoan 2018).

Hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini yetersizliği prevalansı %16-100 aralığında bildirilmiştir (Hoan 2018). Birçok çalışmada ise yetersizliği ile kötü klinik gidişat arasında kuvvetli ilişki ortaya konmuştur. Ancak, sebep-sonuç ilişkisini net bir şekilde ortaya koyan patofizyolojik mekanizmalar net olarak gösterilememiştir. D vitamini replasmanının etkilerinin değerlendirildiği birçok randomize klinik çalışmanın sonucu ise çelişkilidir (Yu 2018). Bizim çalışmamızda ise, her ne kadar KHB hastalarının serum D vitamini medyan değeri kontrol grubundan yüksek çıkmış olsa bile her iki grupta belirgin D vitamini eksikliği bulunmuştur. Gruplar D vitamini düzeyine göre eksikliği ve yetersizliği şeklinde alt gruplara ayrıldığında ise KHB ve kontrol grubu arasında D vitamini eksikliği veya yetersizliği prevalansları açısından fark bulunamamıştır. Dahası tüm çalışma grubu birlikte değerlendirildiğinde sadece 4 kişide (2 kişi KHB, 2 kişi kontrol) D vitamini eksikliği saptanmamıştır (>20 pg/mL). Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, yüksek oranda bulduğumuz D vitamini eksikliğini tek başına hepatit B virüsü ile enfekte olmak ile açıklamak mümkün değildir. Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda, D vitamini eksikliği prevalansı %75 civarında bildirilmiştir, yani bu durum ülkemizde oldukça yaygın karşılaşılan bir klinik tablodur (Cidem 2017, Ozturk 2017). Ayrıca, bizim oranımızın bu değerden bile yüksek olmasına, çalışmamızın büyük oranda güneş maruziyetinin düşük olduğu kış mevsiminde yapılmış olması katkıda bulunmuş olabilir.

Viral enfeksiyonların bir komplikasyonu olarak karaciğer sirozu gelişen hastalarda yüksek oranda kemik kaybı ve osteoporoz geliştiği bildirilmiştir. Kronik inflamasyon, hipogonadizm ve D vitamini eksikliği gibi birçok faktörün bu duruma katkıda bulunduğu iddia edilmektedir. Ancak, bu çalışmaların büyük çoğunluğundaya sirotik hastalar tek başına ya da non-sirotik olanlarla karışık bir şekilde değerlendirilmiştir (Gaudio 2012, Orsini 2013). Dünya genelinde HBV enfeksiyonu olan hasta sayısı oldukça yüksek olmasına rağmen, non-sirotik hastalarda hepatik osteodistrofi çok az sayıda araştırmada çalışılmıştır ve bunların sonuçları da çelişkilidir (Schiefke 2005, Wariaghli 2010).

Kemik mineral yoğunluğu konusunda en fazla hasta sayısına sahip olan çalışma 2016 yılında Güney Kore'den bildirilmiştir. Toplam 11.306 katılımcının 423'ünü (%3.7) HBsAg

(+) hastalar oluşturmaktaydı. HBsAg (+) ve (-) hastaların KMD değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, erkek hastaların femur boynu skoru kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Ancak, bu çalışmada gözden kaçırılmaması gereken bir bulgu da her iki grubun ortalama KMD skorlarının normal aralıkta bulunmuş olmasıdır (Baeg 2016). Bu çalışmanın aksine, ülkemizde 60 non-sirotik KHB hastası ile gerçekleştirilen bir çalışmada, hasta grubunun T skoru kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arada fark bulunamamıştır (Yenice 2006). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da KMD skorları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Almanya’da non-sirotik hepatit B ve C hastalarının birlikte değerlendirildiği bir çalışmada ise hepatit B grubunun %15’inde osteoporoz, %54’ünde osteopeni tespit edilmiştir (Schieffe 2005). Bizim hastalarımız ile kıyasladığımızda osteoporoz oranı benzerdir ancak osteopeni oranı belirgin yüksektir. Bu çalışmada hastaların yaş ortalamasının bizimkilerden yüksek olması bu durumun bir sebebi olabilir (49 vs 43).

Literatürde, non-sirotik hepatit B hastalarında sklerostin düzeyini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Viral hepatitler ile ilgili olarak sirotik hastaların ve tedavi naiv hepatit C hastalarının değerlendirildiği iki çalışma mevcuttur. Rhee ve arkadaşlarının 47 karaciğer sirozu hastası ile gerçekleştirdiği çalışmada, hasta grubunda serum sklerostin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (51 vs 35 pmol/L). Subgrup analizinde, Child-Pugh sınıflamasına göre klas B veya C grubunda olanlarda klas A’ya ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde ise cinsiyet, diyabet, albumin ve kreatinin düzeyinin sklerostin düzeyini öngörmek için bağımsız faktörler olduğu gösterilmiştir. Serum sklerostin düzeyinin ileri düzeyde karaciğer sirozu olanlarda daha yüksek bulunması ve albumin gibi karaciğer fonksiyon testleri ile yakın korelasyon göstermesi nedeniyle karaciğerin sklerostin metabolizması üzerinde muhtemel rolünün olduğu iddia edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada değerlendirilen hastaların %85’i hepatit B’ye sekonder gelişmiş siroz olgularından oluşmuştur (Rhee 2014).

Toplam 40 tedavi naiv hepatit C hastasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı diğer çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, hepatit C hastalarında serum sklerostin düzeyi kontrol grubundan hafif yüksek bulunmuştur (17 vs 15 pmol/L) (Gonzalez-Reimers 2014). Bizim çalışmamızda ise tedavi naiv non-sirotik hepatit B hastalarının serum sklerostin düzeyi yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız, sirotik hastalarda yapılan çalışma ile benzer, hepatit C hastalarında yapılan çalışma ile ise kısmen benzerdir. Ancak, hasta grupların karaciğer fonksiyon durumları ve

etiyojik faktörleri farklı olduğu için birebir kıyaslama yapmanın doğru olmayacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, hem KHB grubunda hem de kontrol grubunda serum sklerostin düzeyi yaş ile pozitif korele olarak saptandı. Sklerostin düzeyi ile yaş arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Hepatit C hastalarında gerçekleştirilen çalışmada, aralarında bir ilişki bulunamamış iken, sirotik hastalarda ise yaş ile pozitif korelasyon bildirilmiştir (Gonzalez-Reimers 2014, Rhee 2014). Toplam 161 sağlıklı erişkinin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada, yaş ile serum sklerostin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Amrein 2012). Çalışmamızda uyguladığımız lineer regresyon analizinde her iki grupta ‘yaş’ etkisinin devam etmesi, sağlıklı erişkinlerde bildirilen pozitif korelasyon ve hepatitli hastalarda bildirilen çelişkili sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, sklerostin düzeyindeki artışın, hepatit varlığından bağımsız olarak, direkt yaşlanma ile ilişkili olduğu yorumunu yapabiliriz.

Çalışmamızda serum sklerostin düzeyi ile pozitif korele bulduğumuz diğer bir parametre ise serum vitamin D düzeyi idi. Hepatit C ve siroz hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda bu parametre çalışılmamıştır (Gonzalez-Reimers 2014, Rhee 2014). Sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmada ise serum vitamin D düzeyi normal aralıkta bulunmuş ve sklerostin ile arasında korelasyon bulunmamıştır (Amrein 2012). Hasta ve kontrol grubumuzda serum vitamin D düzeylerinin belirgin düşük olması, diğer çalışmalarda sklerostin düzeyi ile arasında ilişki gösterilememiş olması ve/veya çelişkili sonuçların bildirilmiş olması ve hasta sayımızın nispeten az olması nedeniyle tespit ettiğimiz korelasyonu fizyopatolojik mekanizmalar ile açıklamak zordur. Daha ziyade, bu durum rastlantısal olarak ortaya çıkmış olabilir. Bu tabloyu sebep-sonuç ilişkisi ile irdeleyebilmek için daha fazla sayıda hasta içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta grubunda, sklerostin ile korele bulduğumuz son parametre serum kreatinin düzeyi idi. Hepatit C hastaları ile gerçekleştirilen çalışmada bu parametre çalışılmamıştır. Sirotik hastalarda yapılan çalışmada ise, kreatinin ve sklerostin arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (Gonzalez-Reimers 2014, Rhee 2014). Sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmada aralarında ilişki bulunamamıştır (Amrein 2012). Kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda yapılan çalışmalarda ise, KBH ilerledikçe serum sklerostin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Sabbagh 2012, Bisson 2018). Bizim çalışmamızda, hastaların serum kreatinin düzeyleri

normal aralıkta olmakla birlikte, sklerostin ile arasında bulduğumuz ilişki literatür ile uyumludur.

Hepatit C hastalarının değerlendirildiği çalışmada, sklerostin düzeyi ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve aralarında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Gonzalez-Reimers 2014). Benzer şekilde sağlıklı erişkinler ile gerçekleştirilen çalışmada serum sklerostin düzeyi ile KMD ölçümleri arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (Amrein 2012). Ancak, bizim çalışmamızda hem KHB hem de kontrol grubunda sklerostin düzeyi ile KMD ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hasta sayımızın az olması ve çalışma grubumuzun nispeten genç olması ile ilişkili olarak osteoporoz oranımızın düşük olması bu durumun sebebi olabilir.

Çalışmamızda, hasta grubunda karaciğer histopatolojisi ile serum sklerostin düzeyi arasında uyguladığımız korelasyon analizinde, hem fibrozis hem de histolojik aktivite indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştık. Benzer şekilde, hepatit C hastalarının değerlendirildiği çalışmada da bu parametreler arasında ilişki gösterilememiştir (Gonzalez-Reimers 2014). Ancak, sirotik hastalarda yapılan çalışmada, serum sklerostin düzeyi Child–Pugh evresi B veya C olanlarda A olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, karaciğer histopatolojisinde ortaya çıkacak olan Child–Pugh evresi B veya C gibi daha ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu tablolarının, sklerostin düzeyini etkilediğini düşündürmektedir (Rhee 2014). Bizim çalışmamızda sklerostin düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek saptanmaması, hastaların non-sirotik ve çoğunlukla erken evre fibrozis skoruna sahip olmaları ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma literatürde non-sirotik kronik hepatit B hastalarında serum sklerostin düzeyini değerlendiren ve bu grupta sklerostinin kemik metabolizması ve karaciğer histopatolojisi ile arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Tedavi naiv non-sirotik kronik hepatit B hastalarında serum sklerostin ve vitamin D düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulunmuştur. Serum sklerostin değeri ile yaş, serum vitamin D ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon gösterilmiş, lineer regresyon analizinde yaş ve vitamin D ile bu anlamlılık devam etmiştir, böylece aynı doğrultuda artış ve azalma gösterdikleri saptanmıştır. Ancak, sklerostin düzeyi ile KMD skorları ve karaciğer histopatolojisi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Kronik hepatit B hastalarında serum sklerostin düzeyinin yüksek bulunması ile sklerostin ve karaciğer arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde, karaciğerin sklerostin metabolizması üzerinde etkili olduğunu

görülmektedir. Kronik hepatit B hastalarında, karaciğer hastalığının ilerlemesi ve mevcut anti-viral tedavilerin yan etkileri olarak kemik metabolizma bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Sklerostin ile karaciğer metabolizması arasındaki ilişkinin patofizyolojik olarak daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konması, gelişebilecek kemik metabolizma hastalıklarının daha erken tanınmasına ve tedavisine ışık tutabilir. Bu konuda, daha fazla sayıda ve sirotik (ileri evre fibrozisi bulunan) hasta içeren, karaciğerin fonksiyonel olarak da değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışma, literatürde tedavi naiv non-sirotik kronik hepatit B hastalarında serum sklerostin düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır.
- Kronik hepatit B hastalarında, serum sklerostin düzeyi sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulunmuştur.
- Serum sklerostin değeri ile yaş, serum vitamin D ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur.
- Serum sklerostin düzeyi ile KMD skorları ve karaciğer histopatolojisi arasında bir ilişki bulunamamıştır.
- Sklerostin ile karaciğer metabolizması arasındaki ilişkinin patofizyolojik olarak daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konması için karaciğerin fonksiyonel olarak da değerlendirildiği daha fazla sayıda ve sirotik (ileri evre fibrozisi bulunan) hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Böylelikle, hastalık seyrinde gelişebilecek kemik metabolizma hastalıklarının daha erken tanınmasına ve tedavisine ışık tutulabilir.
- Hepatit B tedavisine başlanmadan kemik metabolizmasının değerlendirilmesi ile tespit edilen bozukluklara, tedaviye bağlı gelişebilecek kemik komplikasyonları eklenmeden, müdahale edilebilir.
- Tedavi öncesi kemik metabolizma bozukluğu tespit edilen olgularda, tenofovir yerine kemik metabolizması üzerine yan etkisi gösterilmemiş entekavir gibi anti-viral ilaçlar tercih edilebilir.

7. REFERANSLAR

- Adami, S., G. Bianchi, M. L. Brandi, S. Giannini, S. Ortolani, O. DiMunno, et al. Determinants of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2008;82(5):341-7.
- Adams, J. E. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol.* 1997;7(10):20-31.
- Ahn, J., H. M. Lee, J. K. Lim, C. Q. Pan, M. H. Nguyen, W. Ray Kim, et al. Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naive chronic hepatitis B patients in the US - the ENUMERATE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):134-44.
- Almansouri, A. Y., M. E. Abdulfatah, O. H. Baaqil, A. A. Bakheet, S. A. Turki, M. M. Kotb, et al. Serum Sclerostin Levels in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Their Association with Bone Turnover Markers and Bone Mineral Densitometry. *J Bone Metab.* 2016;23(1):16-22.
- Amrein, K., S. Amrein, C. Drexler, H. P. Dimai, H. Dobnig, K. Pfeifer, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):148-54.
- Auguet, T., P. Barragan, R. Ramirez, J. C. Quer, J. J. Sirvent and C. Richart. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(5):298-9.
- Autier, P., M. Boniol, C. Pizot and P. Mullie. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89.
- Aygen, B. Kronik Hepatit B'li Hastalarda Oral Antiviral Tedavi Yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics.* 2013;6(1):21-8.
- Baeg, M. K., S. K. Yoon, S. H. Ko, K. D. Han, H. J. Choi, S. H. Bae, et al. Males seropositive for hepatitis B surface antigen are at risk of lower bone mineral density: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *Hepatol Int.* 2016;10(3):470-7.
- Baim, S. and P. D. Miller. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):561-74.
- Baron, R. and M. Kneissel. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19(2):179-92.
- Bessesen, M., D. Ives, L. Condreay, S. Lawrence and K. E. Sherman. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following

- development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1032-5.
- Bisson, S. K., R. V. Ung and F. Mac-Way. Role of the Wnt/beta-Catenin Pathway in Renal Osteodystrophy. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:5893514.
- Bravo, A. A., S. G. Sheth and S. Chopra. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
- Brunt, E. M. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*. 2000;31(1):241-6.
- Bugdaci, M. S., H. Korkmaz, A. Demir, M. Biyik, T. Temel, H. S. Gokturk, et al. Routinely evaluated clinical assays and laboratory tests [real test] and fibrosis stages of chronic hepatitis B and C. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(5):539-45.
- Buti, M., E. Gane, W. K. Seto, H. L. Chan, W. L. Chuang, T. Stepanova, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):196-206.
- Byrne, D. D., C. W. Newcomb, D. M. Carbonari, M. S. Nezamzadeh, K. B. Leidl, M. Herlim, et al. Risk of hip fracture associated with untreated and treated chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(2):210-8.
- Calvo, M. S., D. R. Eyre and C. M. Gundberg. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev*. 1996;17(4):333-68.
- Campbell, M. S. and K. R. Reddy. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(3):249-59.
- Chan, H. L., S. Fung, W. K. Seto, W. L. Chuang, C. Y. Chen, H. J. Kim, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):185-95.
- Chen, C. H., C. L. Lin and C. H. Kao. Association Between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2276.
- Chen, Y. C., Y. C. Su, C. Y. Li, C. P. Wu and M. S. Lee. A nationwide cohort study suggests chronic hepatitis B virus infection increases the risk of end-stage renal disease among patients in Taiwan. *Kidney Int*. 2015;87(5):1030-8.
- Chiang, C. H. and K. C. Huang. Association between metabolic factors and chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7213-6.

- Christgau, S. Circadian variation in serum CrossLaps concentration is reduced in fasting individuals. *Clin Chem.* 2000;46(3):431.
- Cidem, M., I. Karacan, O. Beytemur and S. Kara. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain. *Turk J Med Sci.* 2017;47(3):728-31.
- Croagh, C. M. and J. S. Lubel. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10395-404.
- Delgado-Calle, J., A. Y. Sato and T. Bellido. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017;96:29-37.
- DeLuca, H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
- Dienstag, J. L. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1486-500.
- El Maghraoui, A. and C. Roux. DXA scanning in clinical practice. *QJM.* 2008;101(8):605-17.
- Fattovich, G., F. Bortolotti and F. Donato. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-52.
- Fink, E., C. Cormier, P. Steinmetz, C. Kindermans, Y. Le Bouc and J. C. Souberbielle. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int.* 2000;11(4):295-303.
- Fontana, R. J. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S185-95.
- Friedman, S. L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem.* 2000;275(4):2247-50.
- Gara, N., X. Zhao, M. T. Collins, W. H. Chong, D. E. Kleiner, T. Jake Liang, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(11):1317-25.
- Garland, C et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19 -year prospective study in men. *Lancet* 1985;307
- Gaudio, A., P. Pennisi, F. Muratore, G. Bertino, A. Ardiri, I. Pulvirenti, et al. Reduction of volumetric bone mineral density in postmenopausal women with hepatitis C virus-correlated chronic liver disease: a peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study. *Eur J Intern Med.* 2012;23(7):656-60.

- Ghany, M. G., R. Perrillo, R. Li, S. H. Belle, H. L. Janssen, N. A. Terrault, et al. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):183-92.
- Gilbert, L., X. He, P. Farmer, J. Rubin, H. Drissi, A. J. van Wijnen, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem.* 2002;277(4):2695-701.
- Gill, U. S., A. Zissimopoulos, S. Al-Shamma, K. Burke, M. J. McPhail, D. A. Barr, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis.* 2015;211(3):374-82.
- Glendenning, P., S. A. P. Chubb and S. Vasikaran. Clinical utility of bone turnover markers in the management of common metabolic bone diseases in adults. *Clin Chim Acta.* 2018;481:161-70.
- Glover, S. J., P. Garnero, K. Naylor, A. Rogers and R. Eastell. Establishing a reference range for bone turnover markers in young, healthy women. *Bone.* 2008;42(4):623-30.
- Gomez, B., Jr., S. Ardakani, J. Ju, D. Jenkins, M. J. Cerelli, G. Y. Daniloff, et al. Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem.* 1995;41(11):1560-6.
- Gonzalez-Calvin, J. L., F. Gallego-Rojo, R. Fernandez-Perez, F. Casado-Caballero, E. Ruiz-Escolano and E. G. Olivares. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4325-30.
- Gonzalez-Reimers, E., J. Lopez-Prieto, R. Pelazas-Gonzalez, M. R. Aleman-Valls, M. Jose de la Vega-Prieto, C. Jorge-Ripper, et al. Serum sclerostin in hepatitis C virus infected patients. *J Bone Metab.* 2014;21(1):69-75.
- Gonzalez-Reimers, E., C. Martin-Gonzalez, M. J. de la Vega-Prieto, R. Pelazas-Gonzalez, C. Fernandez-Rodriguez, J. Lopez-Prieto, et al. Serum sclerostin in alcoholics: a pilot study. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(3):278-82.
- Gori, F., U. Lerner, C. Ohlsson and R. Baron. A new WNT on the bone: WNT16, cortical bone thickness, porosity and fractures. *Bonekey Rep.* 2015;4:669.
- Gurol, E., C. Saban, O. Oral, A. Cigdem and A. Armagan. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(4):299-305.

- Guyot, C., S. Lepreux, C. Combe, E. Doudnikoff, P. Bioulac-Sage, C. Balabaud, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(2):135-51.
- Hannon, R., A. Blumsohn, K. Naylor and R. Eastell. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. *J Bone Miner Res.* 1998;13(7):1124-33.
- Henriksen, D. B., P. Alexandersen, N. H. Bjarnason, T. Vilsboll, B. Hartmann, E. E. Henriksen, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2003;18(12):2180-9.
- Hoan, N. X., H. V. Tong, L. H. Song, C. G. Meyer and T. P. Velavan. Vitamin D deficiency and hepatitis viruses-associated liver diseases: A literature review. *World J Gastroenterol.* 2018;24(4):445-60.
- Holick, M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
- Holick, M. F., N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, M. C. Gordon, D. A. Hanley, R. P. Heaney et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Ishak, K., A. Baptista, L. Bianchi, F. Callea, J. De Groote, F. Gudat, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22(6):696-9.
- Ivaska, K. K., P. Gerdhem, K. Akesson, P. Garnero and K. J. Obrant. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res.* 2007;22(8):1155-64.
- Johnson, R. J. and W. G. Couser. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int.* 1990;37(2):663-76.
- Kleiner, D. E. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):52-64.
- Köse, S. Kronik Hepatit B Tedavisinde Pegile İnterferonların Yeri: Ne Zaman, Hangi Hastalara Verilmeli? *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics.* 2013;6(1):29-33.
- Krieger, N. S., K. K. Frick and D. A. Bushinsky. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(4):423-36.
- Kumar, R. and J. R. Thompson. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(2):216-24.

- Lai, C. L., R. N. Chien, N. W. Leung, T. T. Chang, R. Guan, D. I. Tai, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(2):61-8.
- Lai, C. L., E. Gane, Y. F. Liaw, C. W. Hsu, S. Thongsawat, Y. Wang, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2576-88.
- Lee, M. H., H. I. Yang, J. Liu, R. Batrla-Utermann, C. L. Jen, U. H. Iloeje, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology.* 2013;58(2):546-54.
- Leupin, O., E. Piters, C. Halleux, S. Hu, I. Kramer, F. Morvan, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem.* 2011;286(22):19489-500.
- Lewiecki, E. M., N. Binkley, S. L. Morgan, C. R. Shuhart, B. M. Camargos, J. J. Carey, et al. Best Practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement and Reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densitom.* 2016;19(2):127-40.
- Li, X., Y. Zhang, H. Kang, W. Liu, P. Liu, J. Zhang, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem.* 2005;280(20):19883-7.
- Liaw, Y. F., J. H. Kao, T. Piratvisuth, H. L. Chan, R. N. Chien, C. J. Liu, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology Int.* 2012;6(3):531-61.
- Liaw, Y. F., S. L. Tsai, I. S. Sheen, M. Chao, C. T. Yeh, S. Y. Hsieh, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(3):354-9.
- Liu, Y., A. C. Corsa, M. Buti, A. L. Cathcart, J. F. Flaherty, M. D. Miller, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat.* 2017;24(1):68-74.
- Lok, A. S., B. J. McMahon, R. S. Brown, Jr., J. B. Wong, A. T. Ahmed, W. Farah, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):284-306.
- Lok, A. S., B. J. McMahon and A. A. f. t. S. o. L. D. Practice Guidelines Committee. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology.* 2004;39(3):857-61.

- Lotz, J. C., E. J. Cheal and W. C. Hayes. Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: Part I--Linear analysis. *J Biomech Eng.* 1991;113(4):353-60.
- Manno, M., C. Camma, F. Schepis, F. Bassi, R. Gelmini, F. Giannini, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology.* 2004;127(3):756-63.
- Marcellin, P., T. T. Chang, S. G. Lim, W. Sievert, M. Tong, S. Arterburn, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;48(3):750-8.
- Marcellin, P., T. T. Chang, S. G. Lim, M. J. Tong, W. Sievert, M. L. Shiffman, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348(9):808-16.
- Marcellin, P., E. J. Heathcote, M. Buti, E. Gane, R. A. de Man, Z. Krastev, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2442-55.
- Marshall, D., O. Johnell and H. Wedel. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312(7041):1254-9.
- Mast, E. E., C. M. Weinbaum, A. E. Fiore, M. J. Alter, B. P. Bell, L. Finelli, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE1-4.
- Mazess, R., C. H. Chesnut, 3rd, M. McClung and H. Genant. Enhanced precision with dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int.* 1992;51(1):14-7.
- Nakchbandi, I. A. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9427-38.
- Naniwa, T., T. Maeda, S. Shimizu and R. Ito. Hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa presenting with multiple lung nodules and cavitory lesions. *Chest.* 2010;138(1):195-7.
- Netter FH, O. W., Nahirney PC. *Netter's Essential Histology* (Çev. Ed: Muftuoğlu S, Kaymaz F, Atilla P). Guneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2009
- Njeh, C. F., T. Fuerst, D. Hans, G. M. Blake and H. K. Genant. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot.* 1999;50(1):215-36.

- Orsini, L. G., M. M. Pinheiro, C. H. Castro, A. E. Silva and V. L. Szejnfeld. Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One*. 2013;8(11):e81652.
- Ott, J. J., G. A. Stevens, J. Groeger and S. T. Wiersma. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.
- Ozturk, Z. A., M. Gol and I. H. Turkbeyler. Prevalence of vitamin D deficiency in otherwise healthy individuals between the ages of 18 and 90 years in southeast Turkey. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(21-22):854-5.
- Pignata, S., B. Daniele, M. G. Galati, G. Esposito, P. Vallone, F. Fiore, et al. Oestradiol and testosterone blood levels in patients with viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(3):283-6.
- Poole, K. E., R. L. van Bezooijen, N. Loveridge, H. Hamersma, S. E. Papapoulos, C. W. Lowik, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J*. 2005;19(13):1842-4.
- Realdi, G., G. Fattovich, S. Hadziyannis, S. W. Schalm, P. Almasio, J. Sanchez-Tapias, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol*. 1994;21(4):656-66.
- Rhee, Y., W. J. Kim, K. J. Han, S. K. Lim and S. H. Kim. Effect of liver dysfunction on circulating sclerostin. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(5):545-9.
- Roberts, H., D. Kruszon-Moran, K. N. Ly, E. Hughes, K. Iqbal, R. B. Jiles, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. *Hepatology*. 2016;63(2):388-97.
- Rouillard, S. and N. E. Lane. Hepatic osteodystrophy. *Hepatology*. 2001;33(1):301-7.
- Rousselet, M. C., S. Michalak, F. Dupre, A. Croue, P. Bedossa, J. P. Saint-Andre, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):257-64.
- Sabbagh, Y., F. G. Graciolli, S. O'Brien, W. Tang, L. M. dos Reis, S. Ryan, et al. Repression of osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*. 2012;27(8):1757-72.

- Schiefke, I., A. Fach, M. Wiedmann, A. V. Aretin, E. Schenker, G. Borte, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol*. 2005;11(12):1843-7.
- Schweitzer, A., J. Horn, R. T. Mikolajczyk, G. Krause and J. J. Ott. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546-55.
- Shi, Z., Y. Yang, L. Ma, X. Li and A. Schreiber. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):147-59.
- Siris, E. S., R. Adler, J. Bilezikian, M. Bolognese, B. Dawson-Hughes, M. J. Favus, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1439-43.
- Szulc P, D. P. Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. John Wiley & Sons, Inc.; 2008
- Taylor, A. K., S. A. Lueken, C. Libanati and D. J. Baylink. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(3):589-607.
- Tenney, D. J., R. E. Rose, C. J. Baldick, K. A. Pokornowski, B. J. Eggers, J. Fang, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503-14.
- Terrault, N. A., N. H. Bzowej, K. M. Chang, J. P. Hwang, M. M. Jonas, M. H. Murad, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
- Tosun, S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *ANKEM Derg*. 2013;27:128-34.
- Tourret, J., G. Deray and C. Isnard-Bagnis. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1519-27.
- Toy, M., F. O. Onder, T. Wormann, A. M. Bozdayi, S. W. Schalm, G. J. Borsboom, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011;11:337.
- Tu, X., Y. Rhee, K. W. Condon, N. Bivi, M. R. Allen, D. Dwyer, et al. Sost downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading. *Bone*. 2012;50(1):209-17.

- van Leeuwen, J. P., M. van Driel, G. J. van den Bemd and H. A. Pols. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2001;11(1-3):199-226.
- Villeneuve, J. P., M. Desrochers, C. Infante-Rivard, B. Willems, G. Raymond, M. Bourcier, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology.* 1994;106(4):1000-5.
- Wariaghli, G., A. Mounach, L. Achemlal, I. Benbaghdadi, A. Aouragh, A. Bezza, et al. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatol Int.* 2010;30(7):893-9.
- Wasnich, R. D. and P. D. Miller. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):231-6.
- Woitge, H. W., B. Friedmann, S. Suttner, I. Farahmand, M. Muller, H. Schmidt-Gayk, et al. Changes in bone turnover induced by aerobic and anaerobic exercise in young males. *J Bone Miner Res.* 1998;13(12):1797-804.
- Wong, G. L., Y. K. Tse, V. W. Wong, T. C. Yip, K. K. Tsoi and H. L. Chan. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53,500 subjects. *Hepatology.* 2015;62(3):684-93.
- Yenice, N., M. Gumrah, O. Mehtap, A. Kozan and S. Turkmen. Assessment of bone metabolism and mineral density in chronic viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2006;17(4):260-6.
- Yu, R., D. Tan, Q. Ning, J. Niu, X. Bai, S. Chen, et al. Association of baseline vitamin D level with genetic determinants and virologic response in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2018;48(3):E213-E21.
- Yuen, M. F., W. K. Seto, J. Fung, D. K. Wong, J. C. Yuen and C. L. Lai. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1264-71.