

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKİ HASTALARDA  
OSTEOPOROZUN BELİRLENMESİNDE STANDART KMD  
ÖLÇÜMLERİNİN GÜVENİLİRLİĞİ VE YENİ BİR  
ALTERNATİF OLARAK RADIUS ÖLÇÜMLERİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nurdan Derya SARIOĞLU**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2011**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA  
OSTEOPOROZUN BELİRLENMESİNDE STANDART KMD  
ÖLÇÜMLERİNİN GÜVENİLİRLİĞİ VE YENİ BİR  
ALTERNATİF OLARAK RADIUS ÖLÇÜMLERİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nurdan Derya SARIOĞLU**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Mehmet SOYDAN**

**ESKİŞEHİR**

**2011**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nurdan Derya SARIOĞLU'na ait "Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda osteoporozun belirlenmesinde standart KMD ölçümlerinin güvenilirliği ve yeni bir alternatif olarak radius ölçümleri ile karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 08/08/2011

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mehmet SOYDAN  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Garip ŞAHİN  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet SOYDAN'a, tezimin her aşamasında katkılarını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Gökhan TEMİZ ve Yrd. Doç. Dr. Garip Şahin'e, istatistik konusunda yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a ve asistanlık süremi birlikte geçirdiğim tüm arkadaşlarıma yardımları ve destekleri için sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

**Sarıoğlu, N. D. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda osteoporozun belirlenmesinde standart KMD ölçümlerinin güvenilirliği ve yeni bir alternatif olarak radius ölçümleri ile karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Kronik böbrek hastalarında tanı yöntemlerinin gelişmesi ile erken tanının daha sık konulması ve diyaliz tedavisindeki gelişmeler bu hastalarda ortalama yaşam beklentisinin daha uzun olmasını sağlamıştır. Bunun sonucunda diyaliz hastalarında kalça ve vertebra kırıkları ile ilişkili yaşam kalitesini etkileyen çeşitli sorunlar daha sık yaşanmaktadır. Diyaliz hastalarında osteoporotik kırık insidansının genel popülasyona göre çok daha yüksek olması sonucu gelişen morbidite ve mortalite artışını azaltmak için, kırık riskinin önceden belirlenmesi ve önlemler alınması gereklidir. Çalışmaya yaş ortalaması  $56.7 \pm 12.5$  olan 145 kronik böbrek hastası ve  $52.5 \pm 8.2$  olan 45 kontrol hastası alınmıştır. Hastaların demografik özelliklerinin kaydedilmesi ve biyokimyasal tetkiklerinin çalışılmasının ardından DEXA ile lomber vertebra, femur boynu, proximal radius, mid-radius ve distal radius bölgelerinden KMD ölçümü yapılmıştır. Hasta grubunda PTH ile femur boynu, mid-radius ve distal radius T skor ölçümleri arasında negatif korelasyon bulunmuş (sırasıyla  $r = -0.248$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = -0.177$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = -0.264$ ,  $p < 0.05$ ), lomber vertebra ve proximal radius ölçümleri arasında ilişki bulunmamıştır. Ayrıca evre 1-5 KBH ve kontrol grubu arasında KMD ölçümleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında sadece distal radius T ve Z skor açısından farklılık olduğu görülmüştür. Evre 5 KBH ında distal radius T skoru  $-2.08 \pm 1.41$  olup evre 1 ve 3 KBH ından ve kontrol grubundan düşüktür, distal radius Z skoru  $-1.24 \pm 1.22$  olup evre 3 KBH ve kontrol grubundan düşüktür. KBH seyrinde gelişen sekonder hiperparatiroidizm kortikal kemik dansitesinde azalma ve trabeküler kemikte artış meydana getirmektedir. Bu nedenle KBH da DEXA ile KMD değerlendirilmesinde distal radius ölçümlerinin alınması kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde daha güvenilir bir yöntem olarak durmaktadır. Böylece osteoporozu yönelik gerekli önlemlerin alınması ile kırık insidansında oluşacak azalma, hemodializ hastalarında kırığa bağlı oluşan morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, osteoporoz, kemik mineral dansitesi ve radius

## ABSTRACT

**Sarıoğlu, N. D. The reliability of standart BMD measurements for determining osteoporosis in patients with chronic renal failure and comparison with the radius as a new alternative. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Diseases Speciality in Medicine Thesis, Eskişehir, 2010.** In chronic kidney disease, development of diagnostic methods provides more frequent of early diagnosis and development of dialysis treatment has a longer average life expectancy in these patients. As a result of hip and vertebral fractures in dialysis patients is associated with the various problems affecting the quality of life are most frequent. The incidence of osteoporotic fractures in dialysis patients is much higher than the general population caused by the increase in morbidity and mortality, to reduce fracture risk and identify measures to be taken in advance. This study includes 145 patients with chronic kidney disease at the mean age of  $56.7 \pm 12.5$  and 45 control group at the mean age of  $52.5 \pm 82$ . Record demographic characteristics and working biochemical examinations of patients and then, at the lumbar spine, femoral neck, proximal radius, mid-radius and distal radius BMD was measured regions. In the patient group, we found a negative correlation between PTH and measurements of T-score at the femoral neck, distal radius, mid-radius ( $r = -0.248, p < 0.05$ ;  $r = -0.177, p < 0.05$ ;  $r = -0.264, p < 0.05$ ). The relationship was not found between measurements of lumbar spine and proximal radius. In addition, BMD measurements of stage 1-5 CKD and compared with the control group, only the distal radius between the groups were different in terms of T and Z scores. Distal radius T score in stage 5 CKD was  $-2.08 \pm 1.41$  and was lower than when stage 1 and 3 CKD and the control group, distal radius Z score was  $-1.24 \pm 1.22$  and lower than stage 3 CKD and the control group. Developing in the course of secondary hyperparathyroidism in CKD gives rise reduction in cortical bone density and increase trabecular bone. Therefore, the evaluation of distal radius BMD measurements by DEXA in CKD to be a more reliable method of assessing bone density remains. Thus, taking the necessary measures for osteoporosis will occur with a reduction in the incidence of fractures, fracture-induced morbidity and mortality in hemodialysis patients would be decreased.

Key Words: Chronic kidney disease, osteoporosis, bone mineral density and radius

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	4
2.1.1. Tanım ve Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	4
2.1.2. İnsidans ve Prevalans	5
2.1.3. Etyoloji	5
2.1.4. Semptom ve Bulgular	8
2.1.5. Laboratuvar	8
2.2. Renal Osteodistrofi	9
2.2.1. Osteitis Fibrosa	11
2.2.2. Adinamik Kemik Hastalığı	13
2.2.3. Osteomalazi	14
2.2.4. Kemik Biyopsisi	14
2.3. Osteoporoz ve Kronik Böbrek Hastalığı	15
2.3.1. Osteoporoz	15
2.3.2. Kronik Böbrek Hastalarında Osteoporoz	17
2.4. Kronik Böbrek Hastalığı ve Mineral Kemik Hastalığında Biyokimyasal Belirteçler	19
2.4.1. Osteokalsin	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. İstatiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26



	Sayfa
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen fosfataz
BUN	Blood Urea Nitrogen
Ca	Kalsiyum
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
DM	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FGF-23	Fibroblast growth factor 23
GFH	Glomeruler Filtrasyon Hızı
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HT	Hipertansiyon
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBH-MKH	Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral Kemik Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KGN	Kronik Glomerulonefrit
KMD	Kemik mineral dansitesi
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF	National Kidney Foundation
OK	Osteokalsin
P	Fosfor
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
PN	Pyelonefrit
PTH	Parathormon
ROD	Renal Osteodistrofi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TND	Türk Nefroloji Derneği
VA	Vücut ağırlığı
VKİ	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Renal replasman tedavisi gören hastalarda primer etyolojinin yıllar içindeki değişimi.	7
4.1. Hasta grubunda PTH ile neck T skor arasındaki negatif ilişki	39
4.2. Hasta grubunda PTH ile neck T skor arasındaki negatif ilişki	40

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması	5
2.2. Kronik böbrek hastalarında renal osteodistrofinin tipini etkileyen faktörler	10
2.3. Kronik böbrek hastalığında kemik metabolizması biyokimyasal belirteçlerin takip önerisi	19
4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	28
4.2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	29
4.3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki	31
4.4. Hasta ve kontrol grubunun KMD T skorlarına göre sınıflandırılması	33
4.5. Hasta ve kontrol grubunun KMD Z skorlarına göre sınıflandırılması	34
4.6. Hasta ve kontrol grubu KMD ölçümleri ve gruplar arası Karşılaştırılması	35
4.7. Hasta ve kontrol grubu KMD ölçümleri ve gruplar arası karşılaştırılması	36
4.8. Hasta ve kontrol grubunda GFH ile biyokimyasal parametreler Arasındaki ilişki	37
4.9. Hasta ve kontrol grubunda PTH ile biyokimyasal parametreler Arasındaki ilişki	38
4.10. Hasta ve kontrol grubunda GFH ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki	38
4.11. Hasta ve kontrol grubunda PTH ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki	39
4.12. Hasta ve kontrol grubunda 25-OH D vitamini ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki	40
4.13. Hasta ve kontrol grubunda osteokalsin ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki	41



## 1.GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte tüm dünyada sık karşılaşılan problemler arasındadır. KBY olan hastaların, tanı araçlarının ve diyaliz yöntemlerinin geliştirilmesi ile ortalama yaşam süreleri uzamakta bu da çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği tanısı almış olgularda yaşamı zorlaştıran çeşitli komplikasyonlardan biri de iskelet sistemi ile ilgili olan renal osteodistrofidir. Renal osteodistrofi (ROD) gelişim sürecinde karşılaşılan komplikasyonlar, önemli morbidite ve mortalite nedeni sayılan vertebra çökme ve/veya femur boynu kırığı ile sonlanabilir.

Renal osteodistrofi KBY olan hastalarda metabolik kemik hastalıklarını tanımlamak üzere kullanılan bir terimdir. ROD'un oluşumuna katkıda bulunan faktörler arasında hipokalsemi, fosfor (P) retansiyonu, vitamin D metabolizmasındaki anormallikler, parathomon (PTH) fonksiyonundaki bozukluklar, PTH'ya karşı gelişen iskelet direnci, alüminyum birikimi, metabolik asidoz ve diğer faktörler (yaş, cinsiyet, postmenopozal durum vb.) sayılabilir. Orta derecede KBY olan hastalarda serum kalsiyum (Ca) ve P miktarı normal seviyelerde olduğu durumlarda bile PTH'da yükselme ve ROD görülebilir (1).

Renal osteodistrofi; yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte mikst formlar da görülmektedir. Hastaların ileri yaşta olması, kadınların postmenopozal dönemde bulunması, sedanter yaşamları, beslenme durumları, renal transplantasyon öyküleri ve steroid içeren tedavi almaları bu hastalarda osteoporoz gelişimi için yüksek risk oluşturmaktadır (1).

Dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü yapan noninvaziv bir yöntemdir (2). Genel popülasyonda osteoporoz DEXA ile tanımlanır. DEXA ölçümlerine bağlı olarak osteoporoz sınıflaması yapılırsa kırık riski belirlenebilir. Kırık riskini belirleyen kemik gücüdür, kemik gücünü belirleyen faktörler ise kemik mineral dansitesi ve kemik kalitesidir. DEXA ile kemik gücünü belirleyen iki faktörden biri olan KMD tespit edilebilir. Kemik kalitesini

belirleyenler ise kemik mimarisi, kemik yeniden yapılanma hızı, kemik hasarı ve kemik mineralizasyonudur.

Sağlıklı kadın ve erkeklerde dual X ray absorpsiyometri (DEXA) ile düşük kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü kırık riskinde artış ile kuvvetli ilişkiye sahip iken son dönem KBY hastalarında böyle bir sonuç elde edilememiştir (3). Bu durumdan KBY hastalarında yaygın olarak görülen hiperparatiroidinin kemik üzerindeki etkileri sorumlu tutulmaktadır. Hiperparatiroidi kortikal kemikte azalma ve trabeküler kemikte artış ile ilişkilidir. Jamal ve ark (4) yaptığı bir çalışmada hiperparatiroidinin kemik üzerindeki etkileri sonucunda radius gibi kortikal bölgelerden yapılan DEXA ölçümlerinde T skorlarını düşük bulmuş ve bunun kırık riski ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptamışlardır. Oysa vertebra gibi trabeküler kemik içeren bölgelerden yapılan DEXA ölçümlerinde T skorları yüksek olup kırık ile ilişkisinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Ancak onların çalışması yalnızca son dönem KBY hastaları üzerinde yapılmıştır.

Urena ve ark' nın (5) 70 hemodializ hastasında KMD ölçümleri, osteoporozun biyokimyasal belirteçleri ve iskelet fraktürlerini inceleyen çalışmasında osteoporoz prevalansı lomber vertebrada % 17, femur boynunda % 47, total vücutta % 29 iken midradiusta % 80 olarak bulmuşlardır. Normal T skoru (-1 ile +1 arası) lomber vertebrada % 23, femur boynunda % 10, total vücutta % 29 iken midradiusta % 1 olarak saptamışlardır. Midradiustan ölçülen Z skorunu diğer bölgelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak bulmuşlar ve yüksek PTH değerleri ile korele saptamışlar ancak kırıkla ilişkili bulmamışlardır.

Vitamin D, kalsiyum ve fosfor homeostazının korunması ve kemik sağlığının optimum olması için gereklidir. Vitamin D'nin aktif formu, 1,25 dihidroksivitamin D özel nükleer reseptörler üzerine etki ederek ince bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır ve kemik dönüşünü etkileyerek işlev görür. Vitamin D yetersizliği sekonder hiperparatiroidizme ve eğer tedavi edilmezse kırık riskini artıran osteoporozu neden olur. Aynı zamanda 1,25 dihidroksivitamin D değeri, kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu ile uyumlu olarak azalır. Çünkü fosfat retansiyonu doğrudan renal 1,25 dihidroksivitamin D sentezini baskılar (2). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum 1,25 dihidroksivitamin D ölçümü radius KMD ölçümü ile pozitif korelasyon gösterir (6).

Biz çalışmamızda KBY hastalarında sekonder hiperparatiroidinin etkisi ile oluşan kortikal kemik kaybını belirlemek üzere radiustan alınan ölçümler ile trabeküler kemikten yapılan standard KMD ölçümlerini karşılaştırarak KBY hastalarında osteoporozun belirlenmesinde radius ölçümlerinin üstünlüğünü gösterebilmeyi hedefledik. Aynı zamanda çalışmamızda serumda 1,25 dihidroksi vitamin D ve kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin ile ön kol, lomber vertebra ve femur boynu DEXA değerleri arasındaki ilişkiyi saptamayı planladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1.Tanım ve Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

KBH, GFH'de azalma sonucu böbreğin sıvı ve solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir (7).

KBH tanısı aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması durumunda konulur (7):

1) GFH'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan daha uzun süren yapısal ve işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan anormallikleri ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması,

2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH'nin 3 aydan uzun bir süre 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>den düşük olması.

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur.

Üremi, tedavi altındaki veya tedavi edilmemiş akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromdur.

Böbrek fonksiyonları akut hasar sonrası tekrar kendi fonksiyonunu kazanabilir. Kronik renal hastalıklar sonrası hastaların %90'ından fazlasında SDBY gelişir (8).

NHANES III verilerine dayanarak, NKF-K/DOQI KBH Guidelines çalışma grubu, GFH'nı hesaplarken, MDRD çalışmasından elde edilen, yas, cinsiyet, ırk ve serum kreatinin seviyesini içeren formülü kullanır (9).

KBH evrelerinin böbrek fonksiyonlarına göre tanımlanması hastaların değerlendirilmesinde önemli kolaylıklar sağlamaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması (10).

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	Prevalans (%) (Genel toplum)	Prevalans (%) (KBH da)
1	Böbrek hasarı var (Normal veya artmış GFH ile birlikte)	≥90	3.3	64.3
2	Hafif GFH azalması	60-89	3.0	31.2
3	Orta GFH azalması	30-59	4.3	4.3
4	Ağır GFH azalması	15-29	0.2	0.2
5	SDBY	<15	0.1	0.2

### 2.1.2. İnsidans ve Prevalans

Ülkemizde renal replasman tedavisi gören hasta sayısı hızla artmaktadır, 2009 yılsonu itibariyle 59443 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı milyon nüfus başına 819, insidansı ise 197 olarak hesaplanmıştır.

Diyabet en önemli son dönem böbrek yetmezliği nedeni olarak görülmektedir. Hemodiyaliz (%78.5) en sık kullanılan tedavi yöntemi olup, bunu transplantasyon (%12.4) ve periton diyalizi (%9.1) takip etmektedir (11).

### 2.1.3. Etyoloji

Özellikle son yirmi yılda SDBY'nin insidansında dramatik bir artış olmuştur, bunun yanında kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) etyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Halbuki geçmişte KBY'ye götüren en sık sebep glomerülonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Bu etyolojideki değişikliğin nedeni glomerulonefritlerin daha efektif tedavisi ve korunması veya özellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalitedir. Genellikle ömrün uzaması ve azalmış erken kardiyovasküler mortalite KBY'li hastaların ortalama yaşını artırmıştır. Yaşlılarda KBY'nin en sık sebebi

hipertansiyondur. Bu grup hastalarda renovasküler hastalıklar sebebiyle oluşan kronik renal iske mi diğ er patofizyolojik olaylar yanında tanınamayabilir. İlerlemiş KBY hastalığı olan pek çok hastada etyolojik sebep bulunamaz.(8)

### **Kronik Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Sebepleri (12);**

#### **Glomerülopatiler**

##### **Primer glomerüler hastalıklar**

1. Fokal ve segmental glomerüloskleroz
2. Membranoproliferatif glomerülonefritler
3. İgA nefropatisi
4. Membranöz nefropati

##### **Sekonder glomerüler hastalıklar**

1. Diyabetik nefropati
2. Amiloidoz
3. Postinfeksiyöz glomerülonefritler
4. HIV'e bağı nefropati
5. Kollajen-vasküler hastalıklar
6. Orak hücre nefropatisi
7. HIV'e bağı membranoproliferatif glomerülonefritler

##### **Tubulointerstisyel nefritler**

1. İlaç hipersensitivitesi
2. Ağır metaller
3. Analjezik nefropatisi
4. Reflü/kronik pyelonefritler
5. İdiopatik

##### **Hereditör hastalıklar**

1. Polikistik böbrek hastalığı
2. Medüller kistik hastalık
3. Alport sendromu

##### **Obstruktif nefropatiler**

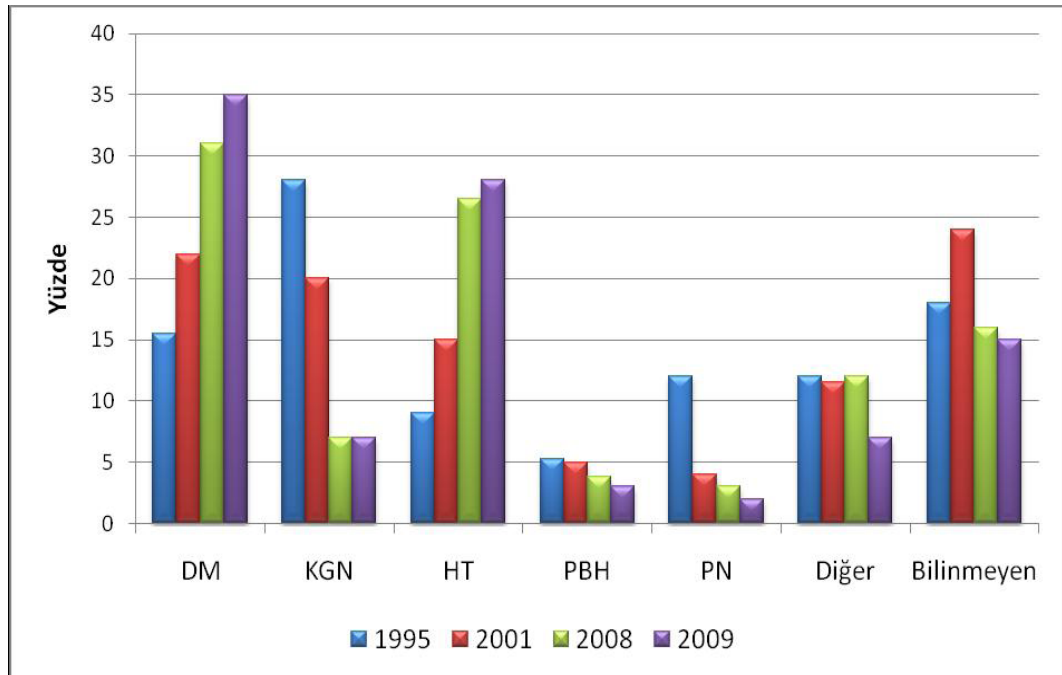
1. Prostatik hastalık
2. Nefrolitiazis
3. Retroperitoneal fibrozis/tümör

#### 4. Konjenital

##### Vasküler hastalıklar

1. Hipertansif nefroskleroz
2. Renal arter stenozu

TND Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2009 kayıtlarına göre hemodiyalize 2009 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 12907'dir, bunların 10102'si 90 günden uzun takip edilmiştir. Yeni hastalarda en önde gelen etyolojik faktör diyabetes mellitus'dur (%35), bunu sırasıyla hipertansiyon (%27), glomerülonefrit (%7), polikistik böbrek hastalığı (%3), piyelonefrit (%3), amiloidoz (%2) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %15'inde primer hastalık belli değildir. Son yıllarda diyabet ve hipertansiyon sıklıklarının artması dikkat çekmektedir (Şekil 2.1) (11).



DM: Diyabetes Mellitus, KGN: Kronik glomerülonefrit, HT: Hipertansiyon, PBH: Polikistik böbrek hastalığı, PN: Piyelonefrit.

Şekil 2.1. Renal replasman tedavisi gören hastalarda primer etyolojinin yıllar içindeki değişimi.

#### 2.1.4.Semptom ve Bulgular

Kronik böbrek hastalığının semptomları yavaş gelişir ve nonspesifiktir. Böbrek yetmezliği ilerleyip GFH < 10-15 ml/dk oluncaya kadar asemptomatik seyreder. Hastalarda KBH'a bağlı halsizlik, güçsüzlük ve yorgunluk vardır. Anoreksi, bulantı, kusma, ağızda metalik tat ve hıçkırık gibi gastrointestinal belirtiler sık görülür. İritabilite, konsantrasyonda bozulma, uykusuzluk, hafızada bozulma, huzursuz bacak ve ani kramplar nörolojik olarak görülen problemlerdir. Kaşıntı şikayeti sıktır ve tedavisi zordur. Üremi ilerlerse, libidoda azalma, menstrüel bozukluklar, perikardite bağlı göğüs ağrısı, parestezi gelişebilir. Renal atılım kötüleştiğinde, böbrekten elimine edilen ilaçlara bağlı ilaç toksisitesi ortaya çıkabilir.

Fizik muayenede kronik hasta görünümü vardır, hipertansiyon sıktır, ciltte sararma dikkati çeker. Üremiye bağlı nefeste balık kokusu vardır. Kardiyopulmoner bulgular olarak raller, kardiyomegali, ödem ve perikardiyal sürtünme ortaya çıkar. Mental durum değişkenlik gösterir. Konsantrasyonda azalma, konfüzyon, stupor ve koma görülebilir. Üreminin santral sinir sistemini etkilemesi sonucu myoklonus ve asteriks görülür (12).

#### 2.1.5.Laboratuvar

Böbrek fonksiyonunun derecesini belirlemek için en iyi yöntem GFH ölçümüdür. GFH, serum kreatinin değerinin kullanıldığı ve aynı zamanda yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ölçüsünü de içeren denklem ile tahmin edilebilir. İki denklem vardır:

##### **Cockcroft-Gault denklemi;**

$$\text{Kreatinin Klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık} \times (0.85 \text{ kadınlarda})}{72 \times \text{S.Kr.}}$$

**Kısaltılmış MDRD ( *The Modification of Diet in Renal Disease* ) çalışması denklemi;**

$$\text{GFH (ml/dk/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{S.Kr.})^{-1,154} \times (\text{Yaş})^{-0,203} \times (0,742 \text{ kadınsa})$$

Serum kreatinin konsantrasyonuna bakılarak böbrek fonksiyonu değerlendirilmemelidir. MDRD formülü hasta Afrikan Amerikalıysa 1,210 ile çarpılmalıdır. Serum kreatinin konsantrasyonu, kreatinin sekresyonu ve üretiminden ve kreatininin böbrek dışı atılımından etkilenir (13,14). Sonuç olarak normal

kişilerde serum kreatinin değerleri geniş bir aralıkta bulunur. Kreatinin konsantrasyonu normal limitin üzerine çıkmadan GFH normal değerinin yarısının altına düşebilir. Yaşlılarda serum kreatinin konsantrasyonu, yaş bağımlı azalmış GFH'ı yansıtmaz çünkü kas kitlesindeki azalma kreatinin üretimini azaltır. Bu yüzden serum kreatinin konsantrasyonunu yalnız başına böbrek fonksiyonunun derecesini tahmin etmek için kullanmak zordur. Sadece serum kreatinin değerine bakarak erken evre böbrek hastalığını saptamak mümkün değildir (12).

GFH sağlıklı ve hasta kişilerde böbrek fonksiyonunu gösteren en iyi yöntemdir (15). GFH'ın normal değeri yaş, cinsiyet ve vücut ölçülerine göre değişkenlik gösterir. Genç erişkinlerde normal GFH yaklaşık 120–130 ml/dk /1.73 m<sup>2</sup> dir ve ileri yaşlarda azalır. GFH değerinin 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> nin altında olması, erişkinlerde normal böbrek fonksiyon değerinin yarısının ya da daha fazlasının kaybını gösterir. Bu değer altıda KBH'ın komplikasyon sıklığı artar (16).

## 2.2.Renal Osteodistrofi

Mineral metabolizması ve kemik yapısındaki değişiklikler kronik böbrek hastalığının seyrinde erken dönemde gelişmekte ve böbrek fonksiyonunun progresif kaybı ile kötüleşmektedir (17-20).

KBH da renal kemik hastalığının dört ana tipi görülmektedir. Bunlar osteoitis fibrosa sistica, adinamik kemik hastalığı, osteomalazi ve mixt üremik kemik hastalığıdır.

Üremik kemik hastalığının beşinci ve farklı bir tipi olan “Diyaliz ilişkili amiloidoz” uzun dönem dializ hastalarında beta 2 mikroglobulin ilişkili amiloid birikiminden kaynaklanır ve kemik kistleri ile ortaya çıkar.

Çeşitli kemik hastalıklarına bağlı progresif lezyonlar, semptom ve/veya bulgular (kırık ve kemik ağrısı gibi) genellikle hastalar diyalize başlayana kadar ortaya çıkmaz. Bununla birlikte, kemik yeniden yapılanmasındaki subklinik değişiklikler böbrek hastalığının seyrinde erken dönemde başlamaktadır (17-20).

Ulusal Böbrek Vakfı (NKF, National Kidney Foundation) renal osteodistrofinin sadece KBH da gözlenen kemik morfoloji değişikliklerini tanımlayan bir terim olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Bu değişiklikler ancak kemik histomorfometrisinin incelenmesi ile belirlenebilir. NKF tarafından renal

osteodistrofi, yeni tanımlanmış bir sendrom olan “Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili mineral ve kemik hastalığı (KBH-MKH)”nın komplikasyonu olarak ortaya çıkan kemik hastalığının bir komponenti olarak kabul edilmiştir (21).

Benzer şekilde KDIGO renal osteodistrofiyi KBH ile ilişkili kemik patolojisini tanımlayan bir terim olarak sınırlandırmış, KBH-MKH terimini kronik böbrek hastalığının bir komplikasyonu olarak gelişen mineral, kemik ve kalsifik kardiyovasküler anormallikleri kapsayan geniş bir klinik sendrom olarak tanımlamıştır (22).

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalarında renal osteodistrofinin tipini etkileyen faktörler (23).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzun süreli alüminyum tedavisi</li> <li>• Steroid tedavisi; böbreğin parankimal hastalıkları ve böbrek transplant hastalarında kullanılan</li> <li>• Paratiroidektomi öyküsü</li> <li>• Vitamin D tedavisi</li> <li>• DM</li> <li>• B2 mikroglobulinemi amiloidoz</li> <li>• Metabolik asidoz</li> <li>• Hipofosfatemi; agresif diyetle fosfor kısıtlaması ve fosfat bağlayıcı kullanımı</li> </ul>
--

Kronik böbrek hastalarında kemik metabolizmasını etkileyen böbrek hastalığı dışındaki faktörler; ileri yaş, ırk, postmenopozal durum, diyetle vitamin D eksikliği, vitamin D metabolizması ile etkileşen medikasyonlar ve uzamış immobilizasyondur (Tablo 2.2).

KBH da görülen kemik lezyonlarının spektrumu geçmiş dönemlere göre oldukça farklılık göstermektedir. Son beş dekatta, diyaliz hastalarında osteitis fibrosa prevalansı anlamlı derecede azalmış, alüminyum ile ilişkili olmayan adinamik kemik hastalığı prevalansı ise belirgin şekilde artmıştır (24).

Prevalanstaki bu değişiklik muhtemelen multiple faktörlere bağlıdır (28) ;

1. Hastaların demografik özellikleri (yaşlı ve diyabetik hasta sayısında artma)

2. Tedavi stratejilerindeki değişiklikler (vitamin D analoglarının daha sık ve erken dönemde kullanılması, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılarının kullanılması)

3. Dializ tekniğindeki değişiklikler

### **2.2.1.Osteitis Fibrosa**

Osteitis fibrosa sistika sekonder hiperparatiroidizme bağlı kemik turnoverının arttığı bir hastalıktır. Sekonder hiperparatiroidizm KBH ının erken dönemlerinde başlar, sıklıkla da GFH 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> altına indiğinde başlar. Sekonder hiperparatiroidizm patogenezinde katkıda bulunan üç ana faktör vardır; fosfat retansiyonu, serbest kalsiyum değerlerinde azalma ve 1,25-dihidroksivitamin D(kalsitriol) değerlerinde azalma (18).

Artmış PTH değerleri ilk olarak GFH 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ölçüldüğünde görülür, bu dönemde serum kalsiyum ve fosfor değerleri normaldir ve GFH yaklaşık 20 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> düşene kadar normal sınırlarda kalır. Bununla birlikte, düşük kalsitriol değerleri GFH yüksek değerlerinde yaygın olarak bulunur (30).

### **Fosfat retansiyonu ve hiperfosfatemi**

GFH da düşme ile birlikte fosfat süzme kapasitesinde azalma olması KBH erken dönemlerinde fosfat retansiyonuna eğilim oluşturur, bu durum sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde merkezi rol oluşturur (4,20,31). Fosfat retansiyonu hipokalsemiyi indükleyerek, kalsitriol sentezi ve aktivitesini azaltarak ve PTH gen ekspresyonu üzerine direkt etki ederek PTH salınımını arttırıcı etki göstermektedir (17,18,32).

Fosfat retansiyonu KBH erken evrelerinde serum serbest kalsiyum seviyelerini ve kalsitriol sentezini azaltarak sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Eğer fosfor retansiyonu diyetle fosfor kısıtlaması ile önlenebilirse plazma PTH konsantrasyonundaki yükselmeler önlenebilir (32,34). Orta derecede renal yetmezliği olan ve henüz sekonder hiperparatiroidizm gelişmemiş hastalarda oral fosfat bağlayıcı ajanlarla plazma fosfat konsantrasyonunun azaltılması hipokalsemi, hiperparatiroidizm ve kalsitriol eksikliği kısmen de olsa azaltabilir (35,36).

PTH un proximal fosfat reabsorpsiyonu üzerine inhibitör etkisi reabsorbe edilebilir fosfat fraksiyonunda azalma ile sonuçlanır, normalde % 80–95 olan bu oran şiddetli renal yetmezliği olanlarda % 15 e kadar düşer. Hiperparatiroidizm aynı



zamanda hipokalsemiyi (kemik rezorbsiyonunu arttırarak) ve kalsitriol eksikliğini (25-hidroksi vitamin D nin proximal tubulde 1-hidroksilasyonunu stimüle ederek) düzeltir (37).

İndirekt etkilerine ek olarak, hiperfosfatemiyi ileri evre böbrek yetmezliğinde PTH sentezi ve sekresyonu üzerine direkt etki etmektedir, bu etkisi plazma kalsiyum ve kalsitriol sentezinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir (38,41).

### **Kalsitriol aktivitesinde azalma**

Plazma kalsitriol seviyeleri GFH 30 ml/dk altına düştüğünde, belirgin olarak normalin altına düşmeye başlar. Ancak orta KBH da da hastaların çoğunda düşük kalsitriol değerleri bulunmuştur (30,32).

Renal kitle kaybına ek olarak, diğer çeşitli faktörler de KBH da düşük kalsitriol seviyelerine katkıda bulunur. Fosfat retansiyonu direkt olarak kalsitriolün renal sentezini baskılayabilir (32).

Bu süreç GFH 70 ml/dk altına indiğinde erken dönemde başlar. Ayrıca, deneysel çalışmalar kalsidiolün kalsitriole dönüşümünün böbrek yetmezliğinde biriken üremik toksin ve ürik asid gibi ürünler tarafından azaltılabileceğini desteklemektedir (42,43).

Fosfatürik hormon olan FGF-23 ün yüksek seviyeleri KBH da düşük kalsitriol değerlerine katkıda bulunur. FGF-23, böbrekte fosfat reabsorbsiyonunu inhibe eder ve 1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesini suprese ederek kalsitriol sentezini azaltır. Yüksek fosfat değerleri FGF-23 ün ağırlıklı olarak kemik osteoklastları tarafından salınımını uyarır (44).

Düşük kalsitriol seviyeleri direkt ya da dolaylı olarak PTH sekresyonunda artmaya yol açabilir. PTH üzerine indirekt etkisi intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak hipokalsemi oluşması ile gerçekleşir. Kalsitriol eksikliği aynı zamanda PTH ve plazma serbest kalsiyum konsantrasyonu arasındaki ilişkide değişikliğe neden olur, böylece normal kalsiyum değerleri PTH sekresyonunu baskılamada yeterli olmaz (45).

Düşük kalsitriol seviyeleri ayrıca kalsitriolün paratiroid bezi üzerindeki inhibitör etkisini kaldırarak PTH sekresyonunu arttırabilir (46).

### **Hipokalsemi ve Kalsiyum Duyarlı Reseptör**

PTH salınımindaki temel faktör hücre dışı sıvıdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonudur. Paratiroid bezi serum kalsiyum düzeyindeki hafif değişiklikleri algılamak üzere hassaslaşmıştır. Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki azalma, saniyeler içinde PTH salınımını, saatler ve günler içinde PTH sentezini, haftalar ve aylar içinde paratiroid hücre proliferasyonunu uyarır. Plazma kalsiyumu parathormonu, PTH-mRNA stabilitesini değiştirerek, salınan hormon miktarını ve paratiroid bezinde hormon yıkımını etkileyerek de değiştirmektedir (50).

Paratiroid hücrelerinde ayrıca hücre dışı kalsiyumun yanı sıra divalan, trivalan ve polivalan katyonları da tanıyan kalsiyum duyarlı reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptör, G protein bağımlı metabotrofik bir reseptördür ve sekiz transmembran segmenti bulunmaktadır. Kalsiyuma afinitesinin oldukça düşük olması, reseptörün kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri fizyolojik aralıkta tutmasını sağlamaktadır. Kalsiyum duyarlı reseptör ekspresyonunun regülasyonu, fizyolojik ve patolojik açıdan önemli rol oynamaktadır (47). Reseptörün regülasyonunda hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun yanı sıra fosfor ve 1,25-dihidroksi-kolekalsiferolün de etkili olduğu düşünülmektedir (48).

Hipertrofik paratiroid bezinin normal dokuya oranla kalsiyuma karşı daha az hassas olduğu görülmüştür. Bunun yanısıra fizyolojik şartlar altında hiperkalsemik durumlarda bile parathormon salınımı tamamen durmaz ve bazal düzeyde bir salınım devam eder. Hipertrofik paratiroid bezindeki bazal salınım da, bezin artmış kitlesine bağlı olarak fazla miktarlara ulaşabilir (49). Üremik ratlarda, hiperplastik paratiroid bezinde kalsiyum duyarlı reseptörün ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (47-48).

### **2.2.2. Adinamik Kemik Hastalığı**

Adinamik kemik hastalığı son zamanlarda hem periton hem de hemodializ hastalarında, özellikle de diabetik hastalarda kemik lezyonunun esas formunu oluşturmaktadır. Prevalansı aynı zamanda dialize girmeyen KBH da da artmaktadır (27).

Adinamik kemik hastalığında, kemik turnoverı belirgin azalmıştır, osteoblast ve osteoklast hücre aktivitelerinde azalma söz konusudur. Osteomalazinin tersine, osteoblastlar tarafından kollajen sentezi ve kemik mineralizasyonu normalin

altındadır, böylece osteomalazide olduğu gibi osteoid formasyonunda artış yoktur (28,50).

Adinamik kemik hastalığı için yaş ve diabeti içeren multiple risk faktörleri tanımlanmıştır. Altta yatan esas faktör, PTH sekresyonunun yüksek doz vitamin D analogları ve muhtemelen kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı tedavileri ile aşırı suprese olmasıdır (51,52).

Adinamik kemik hastalığı olan bazı hastalar asemptomatiktir ve spesifik tedavi gerektirmezler, bununla birlikte fraktürler ve hiperkalsemi oluşabilir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kırık riski artmıştır. Kırık riskinde artmaya ek olarak, adinamik kemik hastalığı olan hastalar hiperkalsemi, kardiyovasküler kalsifikasyon ve mortalite için artmış riske sahiptir. Plazma kalsiyum değerlerindeki yükselme, hiperfosfatemi tedavisinde kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların verilmesi sonrasında kemik tarafından kalsiyum tutulmasında belirgin azalma olması sonucunda oluşur (53).

### **2.2.3. Osteomalazi**

Osteomalazi kemik döngüsünde azalma ve mineralize olmamış kemik dokuda artma ile karakterizedir. Osteomalazinin temelinde vitamin D eksikliği önemli role sahiptir, bununla birlikte on yıl öncesine kadar KBH da osteomalazinin en yaygın sebebi kemik mineralizasyonunu inhibe ettiği bilinen alüminyum toksisitesiydi (17,18). Bu problem büyük ölçüde sekonder hiperparatiroidizm gelişmesini önlemek ya da azaltmak üzere, diyetle alınan fosforu bağırsakta bağlamak için alüminyum içeren antiasidlerin kullanılması ile oluştu. Osteomalazi insidansı alüminyum bazlı fosfat bağlayıcıların terk edilmesi ile azaldı (19,25,26,28).

### **2.2.4. Kemik Biyopsisi**

Kemik biyopsisi KBH da kemik hastalığının değişik tiplerinin tanısının konulmasında altın standarttır. Ancak, invaziv olması ve özel ekipman ve uzmanlık gerektirmesi nedeni ile çoğu hekim klinik araştırmalar dışında kemik biyopsisini kullanmaz.

2009 KDIGO guideline kemik biyopsisini aşağıdaki durumlarda önermektedir(29):

1. Açıklanamayan fraktür, açıklanamayan hiperkalsemi ve/veya açıklanamayan hipofosfatemi
2. Sürekli kemik ağrısı
3. Olası alüminyum toksisitesi
4. Bifosfonat tedavisi öncesi

## **2.3. Osteoporoz ve Kronik Böbrek Hastalığı**

### **2.3.1. Osteoporoz**

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Osteoporoz kırık veya omur cisimlerinde deformite gibi komplikasyonların ortaya çıkmadığı dönemde asemptomatiktir. Kırık olmaksızın düşük kemik kitlesi ile karakterize bu dönem osteopeni olarak adlandırılır. Öte yandan son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü'nce kemik mineral dansitesi veya kemik mineral içeriği ölçümlerine dayandırılan tanımlar giderek daha fazla kabul görmektedir. DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMD değerlerine ve kırık varlığına göre yapılan bu tanımlar şunlardır:

Normal: Genç erişkine göre kemik mineral dansitesinin bir standart sapmanın (SS) altında olmasıdır.

Osteopeni: Kemik mineral dansitesinin genç erişkine göre '-1.0 SS' ile '-2.5 SS' arasında olmasıdır.

Osteoporoz: Kemik mineral dansitesinin genç erişkine göre '-2.5 SS'dan fazla olmasıdır.

Yerleşmiş osteoporoz: Kemik mineral dansitesinin '-2.5 SS'nin üstünde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olmasıdır (54).

### **Kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi**

KMD ölçümü için kullanılan non-invaziv teknikler DEXA ve kantitatif bilgisayarlı tomografidir. Bunların dışında kullanılan bazı diğer yöntemler de mevcuttur fakat bunlar klinik çalışmalarda DEXA kadar fayda sağlamazlar ve kapsamlı bilgi sunmazlar. Kemik mineral dansitesinin DEXA ile değerlendirilmesi

osteoporotik ve sağlıklı kişilerde kemik gücünü gösteren güçlü bir belirleyicidir. DEXA doğru, hızlı ve noninvaziv bir yöntemdir (55).

İskeletin yapısını kortikal ve trabeküler kemik oluşturur. Trabeküler kemik gözenekli yapıya sahiptir, yapının yaklaşık % 20 si kemikten oluşur. Geri kalan bölümü kemik iliği ve yağdan ibarettir. Bazı iskelet bölgelerinde daha fazla oranda trabeküler kemik bulunur. Vertebral kısmın % 42 sini trabeküler kemik oluşturur. Proksimal femurun % 25 kadarı trabekülerdir. Ön kolun hemen hemen tamamı kortikal kemiktir ve toplam vücudun % 80 i kortikal kemikten oluşur. Bu ayrımlar önemlidir, çünkü KBH lı hastalardaki kemik remodelingi trabeküler kemikte ve kortikal kemikte farklıdır. Kantitatif bilgisayarlı tomografi 3 boyutlu ölçüm özelliği sayesinde kortikal ve trabeküler kemik ölçümünü ayrı ayrı yapabilmektedir (56).

Normal değer: Irk, cins, yaş, beslenme alışkanlığı, coğrafi yerleşim dikkate alındığında bir popülasyondan elde edilen ortalama kesitsel KMD değerini ifade eder. T-skor: Hastanın KMD değerini genç erişkin KMD değeri ile karşılaştıran ölçütü belirtir. Birimi standart sapmadır.

$$T\text{-skor} = \frac{\text{Hasta KMD} - \text{Genç normal ortalama KMD}}{\text{Standart sapma (Genç Normal)}}$$

Z-skor: Hastanın KMD değerini kendi yaş grubu KMD değeri ile karşılaştıran ölçütü belirtir. Birimi standart sapmadır.

$$Z\text{-skor} = \frac{\text{Hasta KMD} - \text{Kendi yaş grubu ortalama KMD}}{\text{Standart sapma (Kendi Yaş Grubu)}}$$

Z skoru klinik açıdan T skoru kadar değerli olmamakla birlikte, Z skorundaki normalden sapmalar, hastanın mutlaka metabolik kemik hastalıkları ve ikincil osteoporoz nedenleri açısından araştırılmasını gerektirir (57).

KMD ile kırık riski arasında kuvvetli bir ters orantı mevcuttur. Kemik yoğunluğunun standart sapmasındaki her düşüş kırık insidansındaki 2-3 kat artışa karşılık geldiği kabul edilmektedir (58).

### 2.3.2. Kronik Böbrek Hastalarında Osteoporoz

Postmenopozal kadınlarda osteoporoz tanısı kemik mineral dansitesine bakarak anlaşılabilir. 1994'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından osteoporoz tanımı; T skoru '-2,5' veya daha az ise, ya da kırık varlığı olarak kabul edildi.

2005 yılında 39000 kişi üzerinde yapılan meta analizli bir çalışmada KMD'nin oluşabilecek kırıkları tahmin etmede güçlü bir parametre olduğu saptandı. Örneğin 50 yaş grubunda, KMD skorundaki her bir s.d. azalmada kalça kırığı riskinin 3,68 kat arttığı belirlendi. Fakat kırıkları tahmin etmek için tek belirleyici faktör KMD skoru değildi. Travmanın derecesi ve kemik kalitesi, osteoporozlu hastalarda kemik kırığının oluşmasında etkili diğer faktörlerdi. DSÖ son yaptığı çalışmada, düşük KMD li hastalarda, kırık oluşmasındaki risk faktörlerini şu şekilde sıraladı: yaş, cinsiyet, etnik köken, vücut ağırlığı, daha önce kırık oluşması, ailede kalça kırığı öyküsü, sigara kullanım öyküsü, alkol kullanımı, romatoid artrit, glikokortikoid kullanımı. Kırık riskinin belirlenmesi için yapılan bu hesaplamalar KBH evre 1-2-3 hastalar için geçerliydi. KBH evre 4-5 hastalar için yapılmış bir çalışma henüz yoktur.

DSÖ kriterleri ya da kırık varlığı evre 5 kronik böbrek hastalığı olan ya da diyalize giren hastalarda osteoporoz tanısı için yeterli olmaz. Son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde bu kriterlere bakılarak tanı konulamaz, çünkü;

1. DSÖ kriterleri herhangi bir hastalığı olmayan postmenopozal kadınlarda spesifik düşük kemik kitlesinin kriteri olarak T skorda -2,5 ve altını belirlemiştir. Renal kemik hastalığının tüm heterojen formları düşük kemik mineral dansitesi ile ilgili olabilir. Bu yüzden düşük T skoru, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için spesifik değildir. Ama evre 1-3 kronik böbrek hastaları için DSÖ kriterleri veya kemik kırığı osteoporoz için yeterlidir.

2. Farklı renal kemik hastalıkları ile T skoru ve uzun süreli kırık riski arasındaki ilişki ile postmenopozal osteoporoz grubudaki riski kıyaslayan prospektif veri çok azdır.

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde vertebrada, kalçada ve diğer bölgelerde kırık bulunması, T skoru ne olursa olsun osteoporoz tanısı ile uyumludur. ROD'un tüm histomorfometrik formları kemik kırığına sebep olabilir.

Sonuç olarak, KBH veya SDBY olan hastalarda kırık varlığı osteoporoz için yeterli değildir.

### **KBH' da Osteoporoz Tanısı**

Çift tetrasiklin işaretli kemik histomorfometri en iyi tanısal testtir. ROD'un çeşitleri dışlandıktan sonra, azalmış trabeküler kemik volumü ile osteoporoz tanısı konabilir. Biyokimyasal testler ile renal kemik hastalıklarının ayırıcı tanısı yapılabilir. Ama tanı kesin değilse, ayırıcı tanı için kantitatif kemik histomorfometrisi gerekir. Evre 1-3 kronik böbrek hastalığı olan kişilerde, osteoporoz için belirlenen DSÖ kriterlerine uygunsa veya kırık varsa osteoporoz tanısı ile uyumludur. Evre-4 KBH olan (GFH=15-29 ml/dk) hastalarda postmenopozal osteoporoz varsa, bu hastalarda önceden renal hastalık olmasına karşın ROD'un sekonder sebeplerini araştırmaya gerek yoktur. ROD'un sekonder sebepleri evre 1-4 KBH olan kişilerde nadirdir (Örneğin, ciddi hiperparatroidizm, osteomalazi veya adinamik kemik hastalığı araştırılmaz. Bu hastalıkların hepsi düşük kemik kitlesi ve kırık yapabilir).

Postmenopozal osteoporozu olan, PTH'ı yükselmiş ve GFH'ı 15 ml/dk'nın altında olan hastalarda (Evre-5 KBH) ROD'dan şüphelenilir. Evre-5 KBH uzun süredir devam eden hastalarda renal kemik hastalığı histolojik olarak tanımlanabilir. Hafif sekonder hiperparatroidizm (PTH 65 pg/ml üzerinde ama 150 pg/ml'nin altında ise) evre 3-4 KBH'da görülebilir. Kemik biyopsisi, bu PTH aralığında hafif hiperparatroid kemik tanısını koyabilir. Fakat postmenopozal osteoporoz yaşlı hastalarda GFH' ye bağlı olmayan PTH yüksekliği bulunabilir (Örneğin 25 hidroksi vitamin D düşüktür, yetersiz kalsiyum alımı vardır veya çölyak hastalığına bağlı kalsiyum malabsorpsiyonu vardır).

Evre 4 KBH'lı hastalarda PTH yüksekliği sadece azalmış renal fonksiyona bağlı düşünülüyorsa, evre 5 hasta gibi kabul edilebilir. Renal kemik hastalığı tanısı için 25 hidroksivitamin D, 1,25 dihidroksivitamin D değerlerinin, serum fosfor, kalsiyum konsantrasyonu ve PTH değerlerinin ölçülmesi gerekir (59).

Osteoporoz ve üremik kemik hastalığı birlikte bulunan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kırık riskinde artış, morbidite ve mortalitede normal popülasyona göre artış gözlenir (2).

## 2.4.Kronik Böbrek Hastalığı ve Mineral Kemik Hastalığında Biyokimyasal Belirteçler

KBH da biyokimyasal anormallikler sıktır ve KBH-MKH'nın tanı ve yönetiminde primer göstergelerdir.

KDIGO KBH evre 3 ten itibaren serum kalsiyum, fosfor, PTH ve alkalen fosfat seviyelerini monitorize etmeyi önermektedir. KBH evre 3-5 hastalarda 25-hidroksi vitamin D değerleri de ölçülmelidir. Ölçülen bazal değer ve tedavi yaklaşımlarına göre testin tekrarlanma sıklığı belirlenmelidir (56).

Tablo 2.3 bu testlerin ölçülme sıklığı ile ilgili muhtemel önerileri içermektedir. Ancak klinik durum ve tedavi stratejileri gibi faktörlere göre bu ölçümlerin sıklığı bireyselleştirilmelidir (56).

Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığında kemik metabolizması biyokimyasal belirteçlerin takip önerisi

	KBH evre 3	KBH evre 4	KBH evre 5
Ca ve P	6-12 ay	3-6 ay	1-3 ay
PTH ve ALP	Başlangıçta	6-12 ay	3-6 ay
Kalsidiol	Başlangıçta	Başlangıçta	Başlangıçta

### Kalsiyum

Serum kalsiyum değerleri rutin olarak klinik laboratuvarlarda, otomatik makinelerde kolorimetrik metodlar kullanılarak ölçülmektedir. Sağlıklı bireylerde serum kalsiyum değerleri dar bir aralık içinde sıkı şekilde kontrol edilmektedir, genellikle 8,5-10 veya 10,5 mgr/dl (2,1-2,5 veya 2,6 mmol/l). Bununla birlikte, normal aralık ölçüm tekniğine göre, laboratuvaradan laboratuvara hafif değişiklik gösterebilir (60).

KBH da değişmiş homeostasis ve eşlik eden tedaviler nedeni ile serum kalsiyum değerlerinde fluktuasyonlar sıktır. Evre 5 KBH da, kalsiyum değerlerinde dalgalanmaya neden olan ek faktörle vardır, bunlar diyalizin neden olduğu değişiklikler, hemokonsantrasyon ve takiben hemodilüsyondur (61).

Serum kalsiyum değerleri total vücut kalsiyumunun küçük bir yansımısını oluşturur, total vücut kalsiyumunun sadece % 1 lik kısmı extrasellüler kompartmanda



ölçülebilmektedir. Geri kalan kısım kemikte depolanmaktadır. Serum iyonize kalsiyumu total serum kalsiyumunun % 40-50 sini oluşturur ve fizyolojik olarak aktif olan form budur. Non-iyonize kalsiyum albumine ya da sitrat, bikarbonat, fosfat gibi anyonlara bağlanır, böylece fizyolojik olarak aktif değildir. Hipoalbuminemi varlığında, total kalsiyum değerlerine göre relatif olarak iyonize kalsiyum değerlerinde yükseklik saptanmaktadır. İyonize kalsiyum değerlerini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan formül, 4 gr/dl altındaki her 1 gr lık albumin düşüşlerinde total kalsiyumuna 0,8 mgr/dl eklemektir. Bu düzeltilmiş kalsiyum formülü rutin olarak bazı diyaliz laboratuvarlarında ve çoğu klinik çalışmada kullanılmaktadır (62).

### **Fosfor**

İnorganik fosfor sayısız normal fizyolojik fonksiyonlar için kritiktir, bunların içinde iskelet gelişimi, mineral metabolizması, hücre membran fosfolipid içeriği ve fonksiyonu, hücre sinyali, trombosit aggregasyonu ve mitokondrial metabolizmaya doğru enerji transferi yer alır. Bu öneminden dolayı, normal homeostasis serum fosfor konsantrasyonunu 2,5-4,5 mgr/dl (0,81-1,45 mmol/l) arasında tutmaktadır. Kalsiyumun aksine, fosforun major komponenti intrasellüler alandadır ve Ph ve glukoz gibi faktörler total vücut fosforunu değiştirmeksizin, fosfat iyonunun hücre içi ya da dışına geçişine neden olmaktadır.

Fosfor rutin olarak klinik laboratuvarlarda, otomatik makinelerde kolorimetrik metodlarla ölçülmektedir. Fosfor değerleri örneklerin toplanması sırasında hemoliz nedeni ile yanlışlıkla yüksek bulunabilir (56).

### **Parathormon**

PTH paratiroid bezi içinde yer alan 84 aminoasitlik bir proteindir ve dolaşıma salınmak için sekretuar granüller içinde depolanmaktadır. PTH kalsiyum homeostazının hızlı kontrolünde merkezi rol üstlenmiştir. Barsaklar, böbrek ve kemik üzerindeki koordine etkisi ile kalsiyumun ekstrasellüler sıvıya akısını hızlandırarak kan kalsiyum düzeyini yükseltir. Dolaşıma salınmasının ardından 2-4 dakikalık yarı ömre sahiptir. Sekresyonun ardından karaciğer ve böbrekte N-terminal, C-terminal ve orta bölgeden bölümlere metabolize olmaktadır.

PTH sentez/sekresyonu hipokalsemi, hiperfosfatemi ve/veya azalmış serum 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri ile artmaktadır. Kalsiyum, kalsitriol ve FGF-23

ün yüksek serum seviyeleri de PTH sentez/sekresyonunu suprese etmektedir (63). Normal şartlarda PTH sekresyonunun en önemli belirleyicisi iyonize kalsiyumun extrasellüler konsantrasyonudur. KBH da bu normal salınım biraz bozulmuştur (64).

PTH ölçüm metodları; 1. kusak ölçümler esas olarak kompetitif ölçümleri, 2. ve 3. kusak ölçümler ise esas olarak non- kompetitif ölçümleri içerir (65). İlk bulunan yol radioimmunassay'dir. Bu yolla PTH ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmış olmakla beraber, ancak son yıllarda yaygın klinik uygulama bulmuştur (66). Son zamanlarda sentetik insan PTH veya fragmanlarının kullanılması ölçümleri daha güvenilir yapmıştır. Bugün PTH molekülünün N-terminal, C-terminal veya mid-fragman aminoasitlerine karşı spesifik antikorların kullanıldığı ölçümler vardır.

### **D Vitamini**

D vitamini prekürsör formda ya sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Yağda eriyen vitamindir. Kalsiyum konsantrasyonları üzerinde etkili molekül olabilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçer. Birinci hidroksilasyon basamağı 25.karbon üzerinde karaciğerde, ikinci hidroksilasyon ise artmış PTH yanıtı olarak 1. karbon üzerinde böbreklerde olur (her iki hidroksilasyon sitokrom (CYP) P 450 içerir). Ortaya çıkan 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D (vit D<sub>3</sub>), kalsiyum ve fosforun gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorpsiyonunu uyararak kalsiyum konsantrasyonlarını artırır. Vit D<sub>2</sub> de benzer bir mekanizma ile sterol ön maddesinden bitkilerden elde edilir (67). Vit D terimi, kolekalsiferol ve ergokalsiferolün metabolitlerinin her ikisi için ortak olarak kullanılır.

D vitamini barsaklarda Ca bağlayan bir proteinin (kalbindin) sentezini sağlayarak, geçirgenliğini artırır ve bu iyonun hücre içi organellerde toplanmasını sağlar. Ayrıca D vitamininin barsaklardan P transportunu da arttırdığı bilinmektedir (68). Kemiklerde kesin olmamakla birlikte Ca resorpsiyonuna yol açtığı ve kollajen yapımını inhibe ettiği düşünülmektedir (69).

Birçok hastalığın patogenezinde ve progresyonunda vitamin D eksikliği ya da yetersizliğinin potansiyel rolü olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. Ek olarak, vitamin D eksikliği ya da yetersizliği sekonder hiperparatiroidizm patogenezinde role sahiptir. Çoğu çalışma, vitamin D eksikliğini 25(OH) vitamin D değerlerinin < 10

ng/ml (50-80 nmol/l) ve eksikliğini 25(OH) vitamin D değerlerinin > 10 fakat 20-32 ng/ml (50-80 nmol/l) olması olarak tanımlamaktadır (70,71). Bununla birlikte, yeterli ya da toksik vitamin D değerlerini tanımlayan ortak bir konsensus yoktur (72). Genel popülasyon ve KBH da düşük 25(OH) vitamin D değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (73,74,75).

Vitamin D yetersizliği sekonder hiperparatiroidizme ve eğer tedavi edilmezse kırık riskini artıran osteoporozu neden olur. Aynı zamanda 1,25 dihidroksivitamin D değeri, kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu ile uyumlu olarak azalır. Çünkü fosfat retansiyonu doğrudan renal 1,25 dihidroksivitamin D sentezini baskılar (64).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum 1,25 dihidroksivitamin D ölçümü radius KMD ölçümü ile pozitif korelasyon gösterir (63).

#### **2.4.1. Osteokalsin**

Son yıllarda iskelet metabolizmasının regülasyonunda çeşitli non-kollajen proteinler tanımlanmıştır (76). Bu proteinlerden birisi olan osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kemikte yer alan non-kollajen proteinlerin %20 sini oluşturur (77,78).

Osteokalsinin yapısında  $\gamma$  karboksiglutamik asit bulunur. Bu  $\gamma$  karboksi glutamil aminoasit, OK'nın 17, 21 ve 24. aminoasit pozisyonlarındaki glutamil rezidülerinin  $\gamma$  karboksilasyonu ile üretilir. 23 ve 29. rezidüler arasında disülfid köprüleri bulunmaktadır. Osteokalsinde  $\alpha$ -helikal yapılanma mevcuttur. Bu konformasyon,  $Ca^{+2}$ 'nin ve diğer spesifik katyonların anyonik bir molekül olan OK'ya bağlanması için gereklidir. Hidroksiapatitin OK'e bağlanması için hem Gla rezidülerinin varlığı hem de bu rezidülerin helikal yapıda olmaları gerekmektedir (79).

Gla rezidüleri osteokalsinin hidroksiapatite sıkıca bağlanmalarına neden olmasına rağmen (80), nanomolar konsantrasyonları radioimmünassay yöntemi ile serumda tesbit edilebilir (81). Kemik turnoverında artma ile karakterize hastaların dolaşımında osteokalsin seviyeleri yükselmiş olarak bulunur (82-84). Kemik dışı hastalığı olan nonazotemik hastalarda ise osteokalsin seviyeleri normaldir (85). Böylece, osteokalsin kemik formasyonunda spesifik bir marker olarak kabul edilmeye başlanmıştır (86).

Osteokalsin glomeruler filtrasyon ile hızlıca dolaşımdan uzaklaştırılır (87), ve renal yetmezlikli hastalarda immunoreaktif osteokalsinin serum seviyeleri artmış olarak bulunur (88). Renal osteodistrofli hastalarda, artmış osteokalsin seviyelerinin renal klerensin azalmasını ve kemik formasyonunun artmasını yansıttığı gösterilmiştir (88,89).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Nefroloji polikliniklerine Aralık 2010 tarihinden itibaren evre 1-5 kronik böbrek hastalığı nedeni ile başvuran ve yaşları 30-85 ( $56.7 \pm 12.5$ ) arasında olan 145 hasta dahil edildi. Kontrol grubu İç hastalıkları A.D. Genel Dahiliye Polikliniği ve Endokrinoloji B.D. polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran kemik metabolizmasını etkileyebilecek bir hastalığı ve/veya ilaç kullanımı, böbrek yetmezliği, sekonder osteoporoz nedeni olabilecek DM, hipo/hipertiroidi, hiperparatiroidi, malignite vb. hastalığı olmayan yaşları 35-82 ( $52.5 \pm 8.2$ ) olan 45 birey alındı. Kontrol grubunda, femur veya lomber vertebra T skoru  $< -2,5$  olan 14 osteoporozlu, femur ya da lomber vertebra T skor  $-1$  ve  $-2,5$  arası olan 17 osteopenili ve KMD si normal olan (femur ya da lomber vertebra T skor  $> -1$ ) 15 birey mevcuttu. Çalışma protokolü için ESOGÜTF Etik Kurul'dan 24.12.2010 tarih ve 2010/294 sayılı karar ile onay alındı. Her katılımcıya sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgi verilip aydınlatılmış onam alındı.

KBH grubunda çalışmaya alınma kriterleri:

1. Diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı dışında kemik metabolizmasını etkileyen başka hastalığın olmaması
2. Kortikosteroid, antikonvülzan, metotreksat, heparin, östrojen, tiroid hormonu, D vitamini kullanımının olmaması
3. Karaciğer ve tiroid fonksiyonlarının normal olması
4. Aktif enfeksiyonun olmaması

Hastalardan başvuru anında ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boy, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günde birkaç kez kalibre edilen bir baskül ile VA ölçüldü. Bireylerin VKİ'leri ( $VA/boy^2$ ) hesaplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, menopozda olup olmadıkları, KBH etyolojileri ve kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Bireylerden yaklaşık 10 cc venöz kan örneği alındı. Bu venöz kan örneklerinden Biyokimya laboratuvarında BUN kinetik UV, kreatinin Jaffe (kinetik kolorimetrik), albumin immünoturbidimetrik, kalsiyum ve fosfor kolorimetrik endpoint( BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve albumin Roche Modular P Hitachi cihazında), PTH solid faz two site (sekansiyel kemolimunesans enzim immunassay)

yöntemiyle Siemens İmmulite 2000 cihazında çalışıldı. 25 Hidroksi vitamin D Farmakoloji Laboratuvarında IDS (immunodiagnostic systems) 25-hidroksi vitamin D EIA (enzim immunoassay) kiti ile Biotec marka cihazda çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin dual-enerji X ray absorpsiyometri (DEXA) ile lomber vertebralar, femur boynundan, proximal radius, mid-radius ve distal radius KMD'leri ölçüldü (Hologic 4500 WQDR). T ve Z skorları hesaplandı. Her bireyden serum OK düzeyi için venöz kan örnekleri Biyokimya Laboratuvarı'nda elektrokemolimunesans immünometrik yöntemi ile E170 Roche Modular Cihazında çalışıldı. Hastaların GFD MDRD formülü ile hesaplandı.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS for Windows 15.0 ve Sigmastat 3.5 kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip verilerin analizinde parametrik testlerden yararlandı. İki grup ortalamasının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi (independent samples t test) kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi, farklı grupların belirlenmesinde ise çoklu karşılaştırma testlerinden (Post Hoc test) Tukey HSD testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde nonparametrik testlerden yararlandı. İki grup ortalamasının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, farklı grupların belirlenmesinde ise çoklu karşılaştırma testlerinden (Post Hoc test) Dunn's testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde ki-kare testleri kullanılmıştır. Veriler mean±SD olarak özetlenmiştir, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Nefroloji Polikliniğinde muayene edilen 145 kronik böbrek hastası hasta grubu olarak alındı. Herhangi bir nedenle, İç hastalıkları A.B.D. Genel Dahiliye polikliniği ve Endokrinoloji B.D. polikliniklerinde muayene olan 45 birey kontrol grubuna alındı. Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması  $56.7 \pm 12.5$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $52.5 \pm 8.2$  idi.

Hasta grubunda 20 (% 13.79) birey evre 1, 31 (% 21.37) birey evre 2, 33 (% 22.75) birey evre 3, 30 (% 20.68) birey evre 4, 31 (%21.37) birey evre 5 KBH mevcuttu. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup kontrol grubunda kadın hakimiyeti daha fazla idi ( $p < 0.001$ ).

Hasta grubu ile kontrol grubunun boy ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta grubu ile kontrol grubunun kilo ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0.001$ ), evre 2 ve evre 3 KBH larının kilo ortalaması evre 5 ile kontrol grubu hastalarından yüksek olarak bulundu. Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VKİ açısından istatistiksel olarak fark mevcuttu ( $p < 0.05$ ), evre 3 KBH larının VKİ ortalaması evre 5 KBH larına göre yüksek olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ile gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.1a da gösterilmiştir.

Hasta grubunda 59 bayan hasta içinde evre 1 KBH da 4 hasta, evre 2 KBH da 10 hasta, evre 3 KBH da 9 hasta, evre 4 KBH da 11 hasta, evre 5 KBH da 12 hasta postmenopozal dönemdedi. Kontrol grubunda 37 bayan hastanın 24 ü postmenopozal dönemdedi. Gruplar arasında menopoiz oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 4.1).

Hasta grubunda GFH ortalamalarına baktığımızda evre 1 de  $100.18 \pm 13.41$  ml/dk, evre 2 de  $72.61 \pm 8.15$  ml/dk, evre 3 de  $46.02 \pm 9.20$  ml/dk, evre 4 de  $22.55 \pm 4.69$  ml/dk, evre 5 de  $9.82 \pm 2.74$  ml/dk olarak bulundu. Evre 5 KBH larında 16 hasta hemodialize girmekte olup ortalama dializ süreleri 5.5 (1-7.75) ay idi. Kontrol grubunun GFH ortalaması  $91.56 \pm 16.86$  ml/dk idi (Tablo 4.1).

Hasta grubunda kronik böbrek hastalığı etyolojisi 53 hastada DM (%36.6), 42 hastada HT (%29), 15 hastada glomeruler hastalıklar (%10.3), 19 hastada tek böbrek

(%13.1), 5 hastada PKBH (%3.4), 5 hastada obstruktif üropati (%3.4), 6 hastada etyolojisi bilinmeyen kronik hastalığı (%4.1) idi. KBH grubunda ilaç kullanım özelliklerine bakıldığında 26 hastada oral antidiabetik (%17.9), 35 hastada insülin (%24.1), 111 hastada antihipertansif (%31), 31 hastada statin (%21.4), 42 hastada antiagregan (%29), 4 hastada eritropoietin (%2.8), 34 hastada kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ( % 23.4), 31 hastada bikarbonat (% 21.9) kullanımı mevcuttu. KBH etyolojisi ve hastaların almakta olduğu medikasyonların evrelere göre dağılımı Tablo 4.2 de gösterilmiştir.



Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=31)	Evre 3 (n=33)	Evre 4 (n=30)	Evre 5 (n=31)	Kontrol (n=45)	p
Cinsiyet (K/E)	9/11	13/18	11/22	12/18	14/17	37/8	<b>&lt;0.001</b>
Yaş (yıl)	47.35±11.69*	60.58±11.11	59.48±11.95	57.90±11.46	55.03±13.23	52.53±8.2	<b>&lt;0.001</b>
Boy (cm)	165.00±8.38	164.38±10.20	166.78±10.00	164.10±8.73	165.03±9.74	161.25±7.04	>0.05
Kilo (kg)	74.50±16.18	79.74±17.77	82.87±12.31	77.47±17.21	69.06±13.98	68.22±9.59	<b>&lt;0.001</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.87±5.06	28.94±5.21	29.72±4.74	28.95±6.69	25.50±5.25	26.47±3.91	<b>&lt;0.05</b>
Menopoz	4/9	10/13	9/11	11/12	12/14	24/37	>0.05
GFH (ml/dk)	100.18±13.41	72.61±8.15	46.02±9.20	22.55±4.69	9.82±2.74	91.56±16.86	<b>&lt;0.001</b>
Hemodializ süresi (ay)	-	-	-	-	16/31 5.5 (1-7.75)**	-	-

\*: Mean ± SD olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Independent samples t test kullanılmıştır.

\*\* : Median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=31)	Evre 3 (n=33)	Evre 4 (n=30)	Evre 5 (n=31)	Toplam (n=145)
Etyoloji						
DM	4	18	14	9	8	53 (%36.6)
HT	1	5	11	15	10	42 (%29.0)
Glomeruler Hastalıklar	1	4	4	2	4	15 (%10.3)
Tek Böbrek PKBH	10	3	1	2	3	19 (%13.1)
Obstruktif Üropati	0	1	1	1	2	5 (%3.4)
Diğer	0	0	2	1	2	5 (%3.4)
	4	0	0	0	2	6 (%4.1)
Medikasyon						
OAD	3	13	8	2	0	26 (%17.9)
İnsülin	3	8	12	6	6	35 (%24.1)
HT	9	21	31	27	23	111 (%76.6)
Statin	3	10	9	7	2	31 (%21.4)
Antiagregan	2	13	16	8	3	42 (%29.0)
EPO	0	0	0	1	3	4 (%2.8)
Antifosfat	0	0	2	8	24	34 (%23.4)
Bikarbonat	0	0	5	10	16	31 (%21.9)

Hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerini karşılaştırdığımızda BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albumin, PTH, 25-OH D vitamini ve osteokalsin parametreleri arasında istatistiksel olarak farklılıklar mevcuttu ( p değeri BUN için  $p<0.001$ , diğer parametreler için  $p<0.05$ ). BUN ve kreatinin değerleri evre 1 ile 2, evre 1 ile kontrol, evre 2 ile 3, evre 3 ile 4, evre 4 ile 5 grupları arasında farklı değildi, diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Kalsiyum değerleri evre 5 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklı olup evre 5 KBH da düşük olarak bulundu. Fosfor değerleri evre 1 ile evre 4-5, evre 3 ile evre 5, evre 5 ile kontrol grubu arasında farklı bulundu, evre 1 de evre 4-5 KBH larından düşük, evre 3 ve kontrol grubunda evre 5 KBH larından düşük fosfor değerleri mevcuttu. Albumin değerleri evre 1 KBH ile kontrol grubunda evre 4 ve 5 KBH larından yüksek olup istatistiksel olarak fark mevcuttu.

Evre 1, 2 ve 3 kronik böbrek hastalarının PTH değerleri ortalaması evre 4 ile evre 5 kronik böbrek hastalarından düşük olarak bulundu, ayrıca evre 3, 4 ve 5 kronik böbrek hastalarının PTH değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olarak bulundu.

25-OH D vitamini düzeylerini karşılaştırdığımızda sadece evre 5 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmış olup, evre 5 KBH larında kontrol grubuna göre düşük 25-OH D vitamini düzeyleri saptandı.

Osteokalsin değerleri evre 1 KBH larında evre 5 KBH larından, evre 2 KBH larında evre 4, 5 KBH ları ile kontrol grubundan, evre 3 KBH larında evre 5 KBH larından düşük olarak bulundu.

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri ve gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.3 de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki

	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=31)	Evre 3 (n=33)	Evre 4 (n=30)	Evre 5 (n=31)	Kontrol (n=45)	P
BUN(mg/dl)	14.45 (12.40-17.35)*	18.0 (15.45-24.75)	29.0 (22-32.25)	45.3 (33-52)	60.3 (52.2-89.65)	12.90 (10.25-15.92)	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.90 (0.7-0.95)	1.1 (1-1.275)	1.7 (1.5-2)	2.9 (2.6-3.5)	6.2 (5.1-6.67)	0.7 (0.7-0.9)	<0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.6 (9.2-9.85)	9.5 (9.3-9.7)	9.5 (9.1-9.8)	9.30 (8.9-9.6)	9.0 (8.625-9.575)	9.6 (9.3-10)	<0.05
Fosfor (mg/dl)	3.16 (2.87-3.56)	3.62 (3.15-4.12)	3.58 (3.15-3.88)	3.81 (3.25-4.24)	4.42 (3.67-5.69)	3.53 (3.25-3.86)	<0.05
Albumin (gr/dl)	4.65 (4.5-4.8)	4.5 (4.1-4.7)	4.4 (4.075-4.60)	4.25 (3.8-4.5)	4.2 (3.7-4.5)	4.6 (4.4-4.9)	<0.05
PTH (pg/ml)	55.35 (35.8-78.6)	69.0 (51.82-144.75)	99.50 (62.60-158.75)	220.50 (143.0-401.0)	238.0 (161.25-412.0)	55.40 (41.05-71.22)	<0.05
25-OHVitamin D (ng/ml)	30.5 (25-40)	32 (26.25-41.97)	31 (24.97-45.25)	29.5 (24.9-39.0)	24.9 (19.0-38.75)	42.0 (29.75-52.0)	<0.05
Osteokalsin (ng/ml)	5.42 (2.86-7.15)	3.87 (2.75-6.24)	5.67 (2.99-9.10)	6.91 (4.62-12.0)	11.30 (6.29-51.15)	6.45 (3.86-16.40)	<0.05

\*median(%25-75)

Hasta ve kontrol grubunun KMD ölçümlerinin T ve Z skorlarına göre normal, osteopeni ve osteoporoz olarak sınıflandırılması Tablo 4.4 ve Tablo 4.5 de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda KMD ölçümlerinin T skorları karşılaştırıldığında lomber, neck, proximal radius ve mid-radius T skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ancak gruplar arasında distal radius T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.01$ ). Evre 5 KBH larının distal radius T skor ölçümleri evre 1 KBH, evre 3 KBH ve kontrol grubu distal radius T skor ölçümlerinden düşük olarak bulundu. Benzer şekilde gruplar arasında lomber, neck, proximal radius ve mid-radius Z skorları arasında herhangi bir ilişki bulunamazken distal radius Z skorları arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ( $p<0.001$ ). Evre 5 KBH larının distal radius Z skorları evre 3 ve kontrol grubu distal radius Z skorlarından düşük olarak bulundu (Tablo 4.6 ve 4.7).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun KMD T skorlarına göre sınıflandırılması

	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=31)	Evre 3 (n=33)	Evre 4 (n=30)	Evre 5 (n=31)	Kontrol (n=45)
Lomber T skor						
Normal	8	9	11	10	6	18
Osteopeni	11	17	15	13	17	15
Osteoporoz	1	5	7	7	8	12
Neck T skor						
Normal	9	14	14	12	8	21
Osteopeni	11	14	15	12	18	19
Osteoporoz	0	3	4	6	5	5
Prox.radius T skor						
Normal	5	10	8	7	11	22
Osteopeni	11	7	15	10	11	16
Osteoporoz	4	14	10	13	9	7
Mid-radius T skor						
Normal	4	5	8	6	6	10
Osteopeni	10	12	14	9	8	26
Osteoporoz	6	14	11	15	17	9
Distal radius T skor						
Normal	9	9	20	9	5	19
Osteopeni	11	16	8	15	10	20
Osteoporoz	0	6	5	6	16	6

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun KMD Z skorlarına göre sınıflandırılması

	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=31)	Evre 3 (n=33)	Evre 4 (n=30)	Evre 5 (n=31)	Kontrol (n=45)
Lomber Z skor						
Normal	14	21	21	20	15	29
Osteopeni	5	9	12	9	14	11
Osteoporoz	1	1	0	1	2	5
Neck Z skor						
Normal	16	26	28	23	23	35
Osteopeni	4	5	4	6	8	10
Osteoporoz	0	0	1	1	0	0
Prox.radius Z skor						
Normal	8	14	19	13	19	34
Osteopeni	9	13	12	10	9	6
Osteoporoz	3	4	2	7	3	5
Mid-radius Z skor						
Normal	7	14	15	12	10	30
Osteopeni	8	10	13	7	14	9
Osteoporoz	5	7	5	11	7	6
Distal radius Z skor						
Normal	12	21	27	20	9	32
Osteopeni	8	9	6	8	19	12
Osteoporoz	0	1	0	2	3	1

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubu KMD ölçümleri ve gruplar arası karşılaştırılması

	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=31)	Evre 3 (n=33)	Evre 4 (n=30)	Evre 5 (n=31)	Kontrol (n=45)	P
Lomber T skor	-0.94±1.14	-1.30±1.46	-1.23±1.65	-1.40±1.59	-1.79±1.21	-1.46±1.57	>0.05
Neck T skor	-0.60±1.17	-1.22±1.08	-1.03±1.27	-1.38±1.10	-1.52±0.98	-1.03±0.98	>0.05
Prox.radius T skor	-1.57±1.19	-2.09±1.72	-1.87±1.53	-2.33±1.69	-1.81±1.43	-1.40±1.44	>0.05
Mid-radius T skor	-1.98±1.05	-2.31±1.62	-2.05±1.32	-2.60±1.64	-2.50±1.36	-1.74±1.36	>0.05
Distal radius T skor	-1.06±0.97	-1.43±1.13	-0.84±1.28	-1.45±1.21	-2.08±1.41	-1.10±1.27	<b>&lt;0.01*</b>

\* = Evre 1 ile Evre 5, Evre 3 ile Evre 5, Evre 5 ile kontrol arasında fark var



Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubu KMD ölçümleri ve gruplar arası karşılaştırılması

	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=31)	Evre 3 (n=33)	Evre 4 (n=30)	Evre 5 (n=31)	Kontrol (n=45)	P
Lomber Z skor	-0.50±1.29	-0.46±1.53	-0.36±1.57	-0.45±1.39	-0.89±1.20	-0.49±1.53	>0.05
Neck Z skor	-0.00±1.21	-1.12±1.11	0.09±1.25	-0.24±1.03	-0.35±1.05	-0.06±1.01	>0.05
Prox.radius Z skor	-1.04±1.31	-1.14±1.73	-0.75±1.44	-1.23±1.56	-0.82±1.26	-0.50±1.39	>0.05
Mid-radius Z skor	-1.57±1.12	-1.45±1.63	-1.09±1.18	-1.57±1.55	-1.60±1.31	-0.86±1.40	>0.05
Distal radius Z skor	-0.41±1.19	-0.52±1.23	0.11±1.10	-0.5±1.05	-1.24±1.22	-0.4±1.15	<b>&lt;0.001*</b>

\*=Evre 3 ile evre 5, evre 5 ile kontrol grubu arasında fark var.

Hasta grubunda GFH ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında, GFH ile kalsiyum ve albumin arasında pozitif korelasyon (sırasıyla  $r=0.292$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.339$ ,  $p<0.001$ ) saptandı. GFH ile fosfor değerleri ( $r=-0.394$ ,  $p<0.001$ ), PTH değerleri ( $r=-0.617$ ,  $p<0.001$ ) ve osteokalsin değerleri ( $r=-0.415$ ,  $p<0.001$ ) arasında negatif korelasyon saptandı. GFH ile 25-OH D vitamini değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.217$ ,  $p<0.05$ ). Kontrol grubunda GFH ile biyokimyasal parametreler arasında ilişki bulunmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubunda GFH ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	GFH			
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Kalsiyum	<b>0.292</b>	<b>&lt;0.001</b>	-0.187	>0.05
Fosfor	<b>-0.394</b>	<b>&lt;0.001</b>	-0.085	>0.05
Albumin	<b>0.339</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.130	>0.05
PTH	<b>-0.617</b>	<b>&lt;0.001</b>	-0.064	>0.05
25-OH D vitamini	<b>0.217</b>	<b>&lt;0.05</b>	-0.146	>0.05
Osteokalsin	<b>-0.415</b>	<b>&lt;0.001</b>	-0.176	>0.05

Hasta grubunda PTH değerleri ile kalsiyum değerleri ( $r=-0.343$ ,  $p<0.001$ ), albumin değerleri ( $r=-0.245$ ,  $p<0.05$ ) ve 25-OH D vitamini değerleri ( $r=-0.304$ ,  $p<0.001$ ) arasında negatif korelasyon saptandı. PTH değerleri ile fosfor arasında ( $r=0.172$ ,  $p<0.05$ ) ve osteokalsin arasında ( $r=0.451$ ,  $p<0.001$ ) pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda PTH ile kalsiyum ve albumin değerleri arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=-0.384$ ,  $p<0.05$ ;  $r=-0.316$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubunda PTH ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	PTH			
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Kalsiyum	<b>-0.343</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.384</b>	<b>&lt;0.05</b>
Fosfor	<b>0.172</b>	<b>&lt;0.05</b>	-0.237	>0.05
Albumin	<b>-0.245</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>-0.316</b>	<b>&lt;0.05</b>
25-OH D vitamini	<b>-0.304</b>	<b>&lt;0.001</b>	-0.203	>0.05
Osteokalsin	<b>0.451</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.106	>0.05

Hasta grubunda 25-OH D vitamini ile osteokalsin arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.189, p<0.05$ ), kontrol grubunda ise 25-OH D vitamini ile osteokalsin arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ( $r=0.080, p>0.05$ ).

Hasta grubunda GFH ile KMD ölçümleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, GFH ile lomber vertebra T skor, neck T skor ve distal radius T skorları arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.179, p<0.05$ ;  $r=0.217, p<0.05$ ;  $r=0.243, p<0.05$ ), GFH azaldıkça lomber, neck ve distal radius T skor ölçümlerinde azalma olduğu görüldü. Oysa GFH ile proximal radius ve mid-radius ölçümleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. Kontrol grubunda ise GFH ile KMD ölçümleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunda GFH ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki

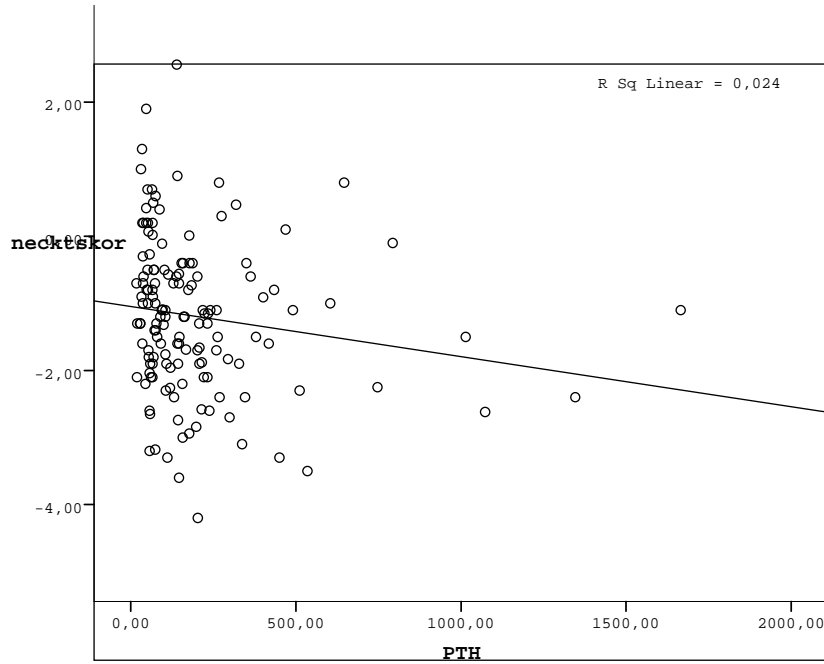
	GFH			
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Lomber T skor	<b>0.179</b>	<b>&lt;0.05</b>	0.037	>0.05
Neck T skor	<b>0.217</b>	<b>&lt;0.05</b>	-0.163	>0.05
Prox. Radius T skor	0.020	>0.05	0.273	>0.05
Mid-radius T skor	0.131	>0.05	0.236	>0.05
Distal T skor	<b>0.243</b>	<b>&lt;0.05</b>	0.061	>0.05

Hasta grubunda PTH değerleri ile KMD ölçümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, lomber vertebra T skor ölçümleri ve proximal radius T skor ölçümleri ile PTH değerleri arasında ilişki bulunmadı. Ancak PTH değerleri ile neck, mid-radius ve distal radius T skor ölçümleri arasında negatif korelasyon (sırasıyla  $r=-$

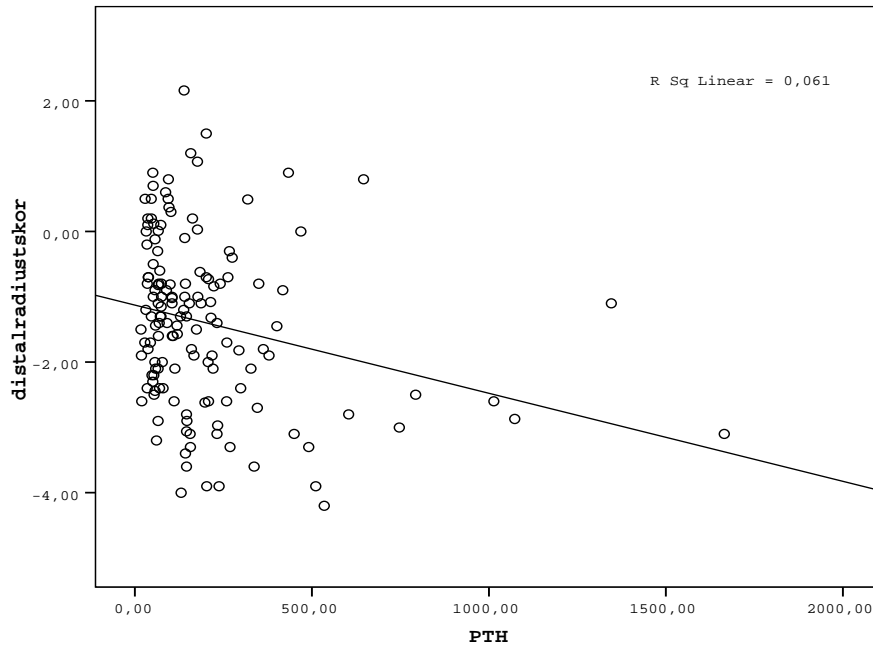
0.248,  $p < 0.05$ ;  $r = -0.177$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = -0.264$ ,  $p < 0.05$ ) saptandı, PTH değerleri arttığında neck, mid-radius ve distal radius T skorlarında azalma böylece osteoporoz eğilimde artma olduğu görüldü (Tablo 4.8). PTH değerleri ile neck T skor ve distal radius T skor arasındaki negatif ilişki Şekil 4.1 ve 4.2 de gösterilmiştir. Kontrol grubunda ise PTH değerleri ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki bulunmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunda PTH ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki

	PTH			
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Lomber T skor	-0.088	$>0.05$	0.147	$>0.05$
Neck T skor	<b>-0.248</b>	<b><math>&lt;0.05</math></b>	0.077	$>0.05$
Prox. Radius T skor	-0.122	$>0.05$	-0.008	$>0.05$
Mid-radius T skor	<b>-0.177</b>	<b><math>&lt;0.05</math></b>	-0.026	$>0.05$
Distal T skor	<b>-0.264</b>	<b><math>&lt;0.05</math></b>	0.117	$>0.05$



Şekil 4.1. Hasta grubunda PTH ile neck T skor arasındaki negatif ilişki



Şekil 4.2. Hasta grubunda PTH ile distal radius T skor arasındaki negatif ilişki

Hasta grubu ve kontrol grubunda 25-OH D vitamini ile KMD ölçümleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grubunda 25-OH D vitamini ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki

	<b>25-OH D vitamini</b>			
	<b>Hasta Grubu</b>		<b>Kontrol Grubu</b>	
	<b>r değeri</b>	<b>p değeri</b>	<b>r değeri</b>	<b>p değeri</b>
Lomber T skor	0.152	>0.05	-0.001	>0.05
Neck T skor	0.103	>0.05	0.049	>0.05
Prox. Radius T skor	-0.048	>0.05	0.031	>0.05
Mid-radius T skor	0.072	>0.05	-0.031	>0.05
Distal T skor	0.126	>0.05	-0.039	>0.05

Hem hasta grubu hemde kontrol grubunda osteokalsin değerleri ile KMD ölçümleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grubunda osteokalsin ile KMD ölçümleri arasındaki ilişki

	<b>Osteokalsin</b>			
	<b>Hasta Grubu</b>		<b>Kontrol Grubu</b>	
	<b>r değeri</b>	<b>p değeri</b>	<b>R değeri</b>	<b>p değeri</b>
Lomber T skor	-0.087	>0.05	-0.002	>0.05
Neck T skor	-0.115	>0.05	-0.076	>0.05
Prox. Radius T skor	-0.053	>0.05	-0.063	>0.05
Mid-radius T skor	-0.067	>0.05	0.041	>0.05
Distal T skor	-0.136	>0.05	0.071	>0.05

## 5.TARTIŞMA

Osteoporoz, kırık riskinde artmaya sebep olan kemik gücünde azalma ile karakterize bir hastalıktır. Aynı zamanda tüm dünyada yaşlı populasyonun çoğunu etkileyen yaygın bir hastalıktır. Osteoporotik kırık ile ilgili çeşitli tanımlamalar mevcuttur, ancak son zamanlarda kullanılan tanımlamalarda KMD ölçümünün düşük olarak saptandığı bölge ile ilişkisi olan ve 50 yaşından sonra insidansın arttığı kırıklar osteoporotik kırık olarak belirtilmektedir. Yaşam boyu herhangi bir osteoporotik kırık ile karşılaşma riski kadınlarda % 40-50, erkeklerde %13-22 dir (90).

KBH, GFH'de azalma sonucu böbreğin sıvı ve solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir (7). Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde mineral ve kemik metabolizması bozukluğuna sık rastlanır. KDIGO renal osteodistrofiyi KBH ile ilişkili kemik patolojisini tanımlayan bir terim olarak sınırlandırmış, KBH-MKH terimini kronik böbrek hastalığının bir komplikasyonu olarak gelişen mineral, kemik ve kalsifik kardiyovasküler anormallikleri kapsayan geniş bir klinik sendrom olarak tanımlamıştır (22). KBH olan kişilerde, osteoporoz ve KBH-MKH'nın beraber ortaya çıkması bu hastalardaki kırık riskini, morbidite ve mortalite hızını artırır (91). Aynı zamanda son yıllarda KBH olan kişilerde osteoporozun da beraber bulunmasının vasküler kalsifikasyona zemin hazırladığı gösterilmiştir. Vasküler kalsifikasyon ise kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa sebep olur (92,93).

Kemik kütlelerinde azalma ve yapısında bozulma KBH seyrinde erken dönemde oluşur ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici düşüş ile daha fazla kötüleşir, böylece diyalize başlandığında hastaların % 50 sinden fazlasında en az bir kırık bulunmaktadır. Osteoporotik kalça ve omurga kırık prevalansı diyaliz hastalarında genel populasyona oranla oldukça yüksektir. Retrospektif bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında kalça kırığı insidansının genel populasyona göre 17.4 kat daha yüksek olduğu ve daha genç yaşta ortaya çıktığı (erkeklerde 16 yaş, bayanlarda 13 yaş daha erken) bildirilmiştir. Ayrıca, renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kalça kırığı sonrası bir yıllık mortalite % 64 olarak bildirilmiştir (94).

Çalışmamızda hastalar çalışmaya dahil edilmelerinin ardından kemik mineral dansitesi ölçümleri yapıldı, bu nedenle gruplar arasında KMD sonuçlarına göre heterojenite mevcuttu.

Çalışmamızda KBH grubunda evreler arasında yaş ortalaması bakımından farklılık mevcuttu, evre 1 KBH larının yaş ortalaması evre 2, 3 ve 4 KBH larından düşük olarak bulundu. Bu farklılık çalışmaya dahil edilen evre 1 KBH larının yarısında KBH etyolojisinin atrofik böbrek olması, dolayısıyla diğer evrelerle karşılaştırıldığında KBH süresinin daha genç yaşta olmasına bağlandı. Ayrıca evre 2 KBH larının yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, bu durumun hasta dağılımının heterojen olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Her iki grupta da osteoporotik hastaların yaş ortalaması osteopenik ve normal KMD ölçümlere sahip hastalardan fazla bulundu.

Çalışmamızda kontrol grubunda KBH grubuna göre erkek sayısı az bulundu. Çünkü primer osteoporoz postmenopozal, senil ve idyopatik olarak üçe ayrılır. En sık postmenopozal osteoporoz görülür ve senil osteoporoz genelde 75 yaş üzeri tespit edilir (95). Kontrol grubumuza dahil edilen hastaların çoğunluğu postmenopozal osteoporoz hastası olması nedeni ile kadın hakimiyeti daha fazla idi. Renal osteodistrofi patogenezinde östrojen eksikliğinin de rol aldığını destekleyen birtakım görüşler bulunmaktadır. Üremik bayanlarda sık erken menopoz veya hipoöstrojenizm ile ilişkili anovulatuvar sikluslar olması nedeni ile, bu hormonal değişiklikler sonucunda osteoporozun üremik bayanlarda daha önemli bir sorun olduğu öne sürülmektedir (96). Luisetto ve arkadaşları tarafından yapılan, normal menstrüel sıklusa sahip ve amenoreik iki kadın hemodializ grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada amenoreik grupta diğer gruba oranla oldukça düşük lomber vertebra T skorlarına rastlanmıştır. Foldes ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 71 hemodiyaliz hastasında kemik ultrasonu ile kemik mineral içeriğinde büyük ölçüde azalma tespit edilmiş olup, kadın hemodiyaliz hastalarında, erkeklere göre belirgin kemik mineral eksikliği bulunmuştur (97). Ancak bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında kemik mineral dansitesi ile cinsiyet arasında ilişki bulunmamış, erkekler ve kadınlar arasında kemik kaybı hızı benzer bulunmuştur (98). Çalışmamızda KBH grubunda kadın hastaların hem lomber vertebra hemde femur boynu KMD ölçümlerinde T skorları erkek hastalardan düşük bulundu.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri benzer olarak bulundu. Hasta grubu içinde evre 3 KBH larının VKİ evre 5 KBH larından daha



yüksek bulundu. Ancak her iki grupta da osteoporoz ile VKİ arasında doğru orantı bulunamadı. Hatta normal KMD ölçümlerine sahip hastaların VKİ leri hem osteopenik hemde osteoporotik gruptan yüksek bulundu. Bu farklılık her iki grupta da osteoporotik hasta sayısının daha az olmasından kaynaklanabilir, ancak hasta grubunda osteoporotik hastaların kronik böbrek hastalığının ilerleyen evrelerinde yoğunlaşmış olması, dolayısıyla beslenme ve yaşam kalitesinin evre 1 ve 2 KBH larından kötü olması VKİ düşüklüğünü açıklayabilir.

Kronik böbrek hastalarında ileri yaş, menarş yaşı, kadın cinsiyet, önceki kırık öyküsü gibi önemli risk faktörlerinin yanında PTH ile ilişkili kemik hastalıkları kemik mineral dansite sonuçlarını etkilemektedir. Düşük kemik kütlesine sahip KBH da frajilite kırığı insidansındaki yükseklik nedeni ile bu hastalarda periyodik olarak KMD değerlendirilmesi önemlidir (99). Günümüzde DEXA yüksek hassasiyet ve doğruluk, kısa tarama zamanı ve düşük radyasyon dozu gibi avantajları nedeni ile kemik mineral dansitesini değerlendirmek üzere en çok tavsiye edilen methodur. DEXA farklı bölgelerde kemik mineral dansitesi ve içeriğini değerlendirmek için güvenilirdir (100). Daha önce yapılan çalışmalarda SDBY hastalarında femur boynunda kemik kaybı miktarının vertebraya göre daha fazla olduğu vurgulanmıştır (101,102), bu çalışmalarda femur boynunun diyaliz hastaları için KMD değerlendirmesinde en iyi bölge olduğu öne sürülmüştür. Diğer yandan, Baszko-Blaszyk ve arkadaşları tarafından 31 periton diyaliz hastası ile yapılan çalışmada osteoporoz prevalansı ön kolda % 37.8, femur boynunda % 21.6 olarak bulunmuştur ve ön kol DEXA ölçümlerinin periton diyaliz hastalarında hızlı ve sensitif bir bölge olduğu, femur boynunun ikinci seçenek olarak tercih edilebileceği belirtilmiştir (103).

Üremik hiperparatiroidili hastalarda KMD ölçümünün, parathormonun kortikal kemik üzerine etkisi nedeni ile ön koldan yapılması tavsiye edilmektedir (104). Lomber vertebra KMD ölçümleri osteoporotik hastalarda ön-arka projeksiyonda yapılmakla birlikte, hemodiyaliz hastalarında sık karşılaşılan abdominal aorta kalsifikasyonu lomber vertebra ölçümlerinde yanlış sonuçlara neden olmaktadır (105,106). Maeno ve arkadaşları tarafından 113 hemodiyaliz hastası ile yapılan çalışmada ön kol KMD ölçümlerinde lomber vertebra KMD ölçümlerine oranla % 0.74 oranında daha fazla kemik kaybı bulunmuştur (107).

Urena ve arkadaşları tarafından 70 hemodiyaliz hastası ile yapılan çalışmada, osteoporoz prevalansı lomber vertebrada % 17, femur boynunda % 47, mid-radiusta % 80 olarak bulunmuş. Hastaların % 23 ünde lomber vertebrada, % 10 unda femur boynunda ve % 1 inde mid-radiusta normal KMD ölçümleri bulunmuştur (5). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, sekonder hiperparatiroidizmin kortikal kemik kütlesindeki azaltıcı etkisine bağlanmıştır. İdiopatik tipik osteoporozda hem kortikal hemde trabeküler kemik volumünde azalmasına rağmen, KBH da bu kompartmanlar sıklıkla farklı etkilenmektedir. Örneğin, diyaliz hastalarında artan PTH değerleri sonucunda, kortikal kemik volumü azalmakta fakat trabeküler kemik volumü artmaktadır (56). Çalışmamıza 145 kronik böbrek hastası alınmış olup bu hastalardan 31 i evre 5 KBH sıydı. Evre 5 KBH ları içinde 16 hasta hemodiyalize girmekte olup ortalama diyaliz süreleri 5,5 (1-7.75) aydı. Tüm hasta grubuna bakıldığında osteoporoz prevalansı lomber vertebrada %19.3, femur boynunda % 12.4, proximal radiusta %34.4, mid-radiusta % 43.4, distal radiusta % 22.7 olarak bulunmuştur. Yine tüm hasta grubunda normal KMD sonuçlarına bakıldığında lomber vertebrada % 44, femur boynunda % 57, proximal radiusta % 41, mid-radiusta % 20 ve distal radiusta % 35.3 olarak bulunmuştur. Sadece evre 5 KBH larına baktığımızda osteoporoz prevalansı lomber vertebrada % 25.8, femur boynunda % 16.1, proximal radiusta % 29, mid-radiusta % 54.8 ve distal radiusta % 51.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular Urena ve arkadaşları tarafından elde edilen bulgulara benzerdir, çalışmamızda diğer çalışmadan farklı olarak proximal ve distal radius KMD ölçümleri de yapılmış olup evre 5 KBH larında distal radiusta da osteoporoz prevalansı mid-radiusa benzer şekilde lomber vertebradan yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda GFH azaldıkça lomber vertebra, femur boynu ve distal radius T skor ölçümlerinde azalma, dolayısıyla osteoporoz eğilimde artış olduğu görüldü. Oysa GFH ile proximal ve mid-radius T skor ölçümlerinde herhangi bir ilişki bulunmadı. Aynı zamanda GFH ile PTH değerleri arasında negatif ilişki görüldü, evre 1 den 5 e doğru ilerledikçe PTH değerlerinde progresif yükselme saptandı. Bu bulgu kronik böbrek hastalığında özellikle GFH 60 ml/dk altına düştüğünde rastlanılan sekonder hiperparatiroidiyi desteklemekteydi. PTH değerleri arttıkça femur boynu, mid-radius ve distal radius T skor ölçümlerinde azalma olurken PTH

değerleri ile lomber vertebra T skor ölçümleri arasında ilişki bulunmadı. PTH ile femur boynu ve distal radius arasında saptanan bu negatif korelasyon daha önceki çalışmalarda elde edilen sekonder hiperparatiroidizmin trabeküler kemikten ziyade kortikal kemikte rezorbsiyon yaptığı gerçeğini destekliyordu.

Çalışmamızda evre 1-5 KBH ları kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lomber vertebra T skor, femur boynu, proximal radius ve mid-radius T skor ölçümleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı, ancak distal radius T skoru evre 5 KBH da  $-2.08 \pm 1.41$  olup evre 1 ve 3 KBH dan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olacak şekilde düşüktü. Her ne kadar sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak evre 5 KBH larında distal radius ölçümlerinde oluşan bu farklılık beklediğimiz bir bulgu olsa da, evre 2 KBH ları ile evre 5 KBH ları arasında fark olmaması öncelikle grupların heterojen olmasına bağlandı. Distal radius T skoruna göre osteopenik ve osteoporozlu toplam hasta sayısı evre 2 KBH da 22 iken, evre 1 KBH da 11 ve evre 3 KBH da 13 tü. Bu farklılık evre 2 KBH larında distal radius T skorundaki azalmanın osteopenik ve osteoporotik hasta sayısının daha fazla olmasından kaynaklandığını düşündürdü.

Çalışmamızda evre 5 KBH larında distal radius Z skor değeri  $-1.24 \pm 1.22$  olup kontrol grubundan ve evre 3 KBH larından düşüktü. Oysa evreler arasında ve evreler ile kontrol grubu arasında lomber vertebra, femur boynu, proximal radius ve mid-radius Z skor ölçümleri arasında farklılık bulunmadı.

KBH larında 25-OH D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin önlenmesi ve tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir. Hem genel populasyon hem KBH da,  $<30$  ng/ml 25-OH D vitamini değerleri yetersizlik,  $<15$  ng/ml 25-OH D vitamini değerleri eksiklik olarak değerlendirilmektedir (108). Çalışmamızda sadece evre 4 ve evre 5 KBH larında 25-OH D vitamini değerleri  $<30$  ng/ml bulunmuştur. Ayrıca evre 5 KBH da 25-OH D vitamini kontrol grubuna göre oldukça düşük bulunmuştur. KBH da genel populasyona oranla 25-OH D vitamini değerlerinin çok daha düşük olması cevap bekleyen bir sorudur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada üremik sıçanlarda karaciğerden 25-OH D vitamini üretiminin azaldığı, paratiroidektomi sonrası ise üretim yeteneğinin geliştiği bulunmuştur (109).

Vitamin D metabolizmasındaki anormallikler KBH seyrinde sekonder hiperparatiroidizm patogenezinde önemli rol oynamaktadır. 1,25-OH D vitamini

eksikliğinin sekonder hiperparatiroidi patogeneziindeki rolünün, 1,25-OH D vitamininin paratiroid hormon gen transkripsiyonu üzerindeki negatif etkisinin kalkmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kalsitriol tedavisinin hiperparatiroidizm gelişimini önlemesi ve hiperparatiroidizm varlığında efektif şekilde PTH sekresyonunu baskılaması bu teoriyi desteklemektedir (110). Çalışmamızda mevcut bilgileri destekleyecek şekilde PTH ile 25-OH D vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Son yıllarda iskelet metabolizmasının regülasyonunda görev aldığı belirtilen çeşitli nonkollajen proteinlerden birisi osteokalsindir. Birçok çalışmada, osteokalsin çeşitli kemik hastalıklarında kemik formasyon oranını göstermek için yararlı bir belirteç olarak ifade edilmektedir. Ancak renal osteodistrofide kullanımı ile ilgili çeşitli sorunlar bulunmaktadır. Bu sorunlardan ilki osteokalsinin çoğu fragmanının üremik serumdaki fonksiyonları tam olarak anlaşılammış olmasıdır. Diğer yandan intakt osteokalsinin oda sıcaklığında hızla çökmesi ölçümle ilgili sorunlara yol açmaktadır (111). Normal renal fonksiyonlu osteoporotik kadınlarda, osteokalsinin kemik formasyonu ile korele olduğu ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (86). Gundberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, dializ hastalarında serum osteokalsin düzeylerinin hem kemik yapım oranı hemde osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Üremik serumda osteokalsinin multiple immunoreaktif formları bulunmaktadır, bu formlar intakt osteokalsinden çok daha küçüktür. Her ne kadar bu immunoreaktif formlar serumdan hızlı bir şekilde temizlenmekte ve normal renal fonksiyonlu hastalarda serumda tespit edilememelerine rağmen, renal osteodistrofide bu fragmanlar birikmekte ve üreminin dolaşan immunoreaktivitesine katkıda bulunmaktadır (112). Ancak çeşitli laboratuvar sonuçlarındaki farklılıklar, osteokalsinin dolaşan fragmanlarını saptamada bireysel antikor duyarlılığının önemli olduğunu düşündürmekte, ve gelecekte monoklonal antikorların tesbiti osteokalsinin kemik yapım ve yıkım arasındaki farkı belirlemekte hassas bir belirteç olarak ön plana çıkmasını sağlayabilecektir. Çalışmamızda evre 5 KBH da ortalama osteokalsin değeri 11.30 (6.29-51.15) ng/ml olup bu değer diğer tüm evreler ve kontrol grubundan oldukça yüksekti, bu bulguyla orantılı olacak şekilde GFH ile osteokalsin değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. PTH değerleri ile osteokalsin arasında pozitif

korelasyon olması renal osteodistrofide osteokalsinin yüksek bulunabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, biz çalışmamızda kronik böbrek hastalarında GFH azaldıkça osteoporozun arttığını ve evre ilerledikçe sekonder hiperparatiroidinin etkisi ile distal radius KMD ölçümlerinin daha güvenilir olduğunu gösteren sonuçlar elde ettik. Ayrıca kronik böbrek hastalığının ileri evrelerinde sekonder hiperparatiroidi patogenezinde rol oynayan 25-OH D vitamini değerlerini düşük olarak bulurken, renal osteodistrofide arttığı yönünde çalışmalar bulunan osteokalsin değerlerini de yükselmiş olarak bulduk.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Evreler arasında ve evreler ile kontrol grubu arasında KMD ölçümleri karşılaştırıldığında lomber vertebra, femur boynu, proximal radius ve mid-radius T skor ölçümleri arasında farklılık saptanmaz iken, distal radius T skoru evre 5 KBH da evre 1 ve evre 3 KBH dan ve kontrol grubundan düşük olarak bulundu.

2. Evreler arasında ve evreler ile kontrol grubu arasında KMD ölçümleri karşılaştırıldığında lomber vertebra, femur boynu, proximal radius ve mid-radius Z skor ölçümleri arasında farklılık saptanmaz iken, distal radius T skoru evre 5 KBH da evre 3 KBH dan ve kontrol grubundan düşük olarak bulundu.

3. Hasta grubunda GFH azaldıkça PTH değerlerinde artma, lomber, femur boynu ve distal radius T skor ölçümlerinde azalma saptanarak osteoporoz eğilimde artış olduğu görüldü. Ayrıca GFH azaldıkça 25-OH D vitamini değerlerinde azalma, osteokalsinde artma saptandı.

4. Hasta grubunda PTH değerleri arttıkça femur boynu, mid-radius ve distal radius T skor ölçümlerinde azalma saptandı, lomber vertebra T skor ölçümleri ve proximal radius T skor ölçümleri ile PTH değerleri arasında ilişki bulunmadı. Böylece PTH artışının öncelikle kortikal kemik rezorpsiyonu ile karakterize olduğunu belirten çalışmalarını destekleyen bulgular elde edildi.

5. Çalışmamızda radiusun proximal, mid ve distal bölümlerinden ölçüm yapılması ve bu ölçümlerin KBH tüm evreleri arasında ve kontrol grubunda lomber vertebra ve femur boynu KMD ölçümleri ile karşılaştırılması nedeni ile gelecekte bu amaçla yapılacak çalışmalara öncülük edecek sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçta KBH da evre ilerledikçe osteoporozun tanılma değerinde distal radiusun daha yararlı ve güvenilir olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, renal osteodistrofinin tipini belirlemek üzere kemik biyopsisinin yapıldığı ve DEXA sonuçları ile karşılaştırıldığı çalışmalar bizlere bu konuda daha fazla bilgi verecektir.

## KAYNAKLAR

1. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji Kitabı.
2. Obatake N, Ishimura E, Tsuchida T, Hirowatari K, Naka H, Imanishi Y et al. Annual change in bone mineral density in predialysis patients with chronic renal failure: significance of a decrease in serum 1,25-dihydroxy-vitamin D. J Bone Miner Metab 2007;25:74–79.
3. Lacativa PG, Mendonça LM, et all. Risk factors for decreased total body and regional bone mineral density in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. J Clin Densitom 2005 Fall;8(3):352-61.
4. Jamal A.S, et all. Low Bone Mineral Density and Fractures in Long-Term Hemodialysis Patients. A Meta-Analysis. Am J Kidney Dis 2007;49:674-681.
5. Urena P, Poenaru OB, et all. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18: 2325-2331.
6. Yumita S, Suzuki M, Akiba T, Akizawa T, Seino Y, Kurokawa K. Levels of serum 1,25(OH)2D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. 1996;180:45-56.
7. Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
8. Harrison iç hastalıkları prensipleri. Çeviri editörü: Prof. Dr.Yahya Sağlıker . 2004;1551-1552.
9. Levey A, Bosch J, Lewis J, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Ann Intern Med 1999;130:461.
10. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-266.

11. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları.
12. Stephen J. Mcphee, Maxina A. Paradakis: Current medikal diagnosis and treatment. 2007;929-933.
13. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-838.
14. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38:1933-1953.
15. Smith HW. Comparative physiology of the kidney. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease.* New York. Oxford Univ Pr; 1951;520-574.
16. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950;29:496-507.
17. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Eng J Med* 1995;333:166.
18. Fournier A, Moriniere P, Ben Hamida F, et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S50.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1.
20. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:875.
21. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945.
22. Introduction and definition of CKD-MBD and development of the development of the guideline statements. *Kidney Int* 2009;76:S3.



23. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Vol 42, No 4, October 2003.
24. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004;43:558.
25. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;S73.
26. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, et al. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1223.
27. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1159.
28. Moe SM, Drüeke TB. A bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. *Am J Kidney Dis* 2004;43:552.
29. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):S1.
30. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31.
31. Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:809.
32. Liach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995;25:663.

33. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973 Aug;4(2):141-5.
34. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 171;50:492.
35. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:601.
36. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984;73:1580.
37. Slatopolsky E, Robson AM, Elkan I, Bricker NS. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 1968;47:1865.
38. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanism of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2005;63:119.
39. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97:2534.
40. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1947.
41. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96:1786.
42. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 1994;46:605.
43. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1035.

44. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF 23. *Nature* 2006;444:770.
45. Usatii M, Rousseau L, Demers C, et al. Parathyroid hormone fragments inhibit active hormone and hypocalcemia-induced 1,25(OH)<sub>2</sub>D synthesis. *Kidney Int* 2007;72:1330.
46. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;74:2136
47. Chen RA, Goodman WG. Role of calcium sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Jun;286(6):1005-11.
48. Slatopolsky E, Gonzales E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. *Blood Purif* 2003;21(4-5):318-26.
49. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drüeke TB, Hörl WH, Fouque D, Heimbürger O, Ritz E. Management of renal disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-731.
50. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease- bone and beyond. *NDT Plus* 2008;1:135.
51. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S62.
52. Cannata-Andia JB. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 1998;54:1000.
53. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994;46:855.
54. Lee S. Simon, MD Osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am* 33 (2007) 149-176.
55. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Logdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney international* 1999;56:1084-1093.

56. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney International* (2009) 76 (Suppl 113), S22–S49.
57. Tüzün Ş. Osteoporozda tanı yöntemleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu 1999;41–50.
58. Akpolat V. Osteoporoz Tanısında Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;3:216-220.
59. Licata A, Raisz LG, Bauer R, Bolognese CJ, Doheny P, Greenspan SL. Osteoporosis and chronic kidney disease. National Osteoporosis Foundation. Summer 2005:1-11.
60. Saenger AK, Laha TJ, Bremner DE, et al. Quantification of serum 25-hydroxyvitamin D (2) and D (3) using HPLC-tandem mass spectrometry and examination of reference intervals for diagnosis of vitamin D deficiency. *Am J Clin Pathol* 2006;125:914–920.
61. Boer IH, Rue TC, Kestenbaum B. Serum phosphorus concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2009;53:399–407.
62. Tsugawa N, Suhara Y, Kamao M et al. Determination of 25-hydroxyvitamin D in human plasma using high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2005 May 1;77(9):3001-7.
63. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396–399.
64. Crans GG, Genant HK, Krege JH. Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. *Bone* 2005;37:175–179.
65. Yamashita H, Gao P, Cantor T, Noguchi S, Uchino S, Watanabi S, Ogawa T, Kawamoto H, Fukagawa M. Comparison of parathyroid hormone levels from the intact and whole parathyroid hormone assays after parathyroidectomy for primary and seconder hyperparathyroidism. *Surgery* 2004 Feb; 135(2):149-56.

66. Brossard JH, Yamamoto LN and Amour PD. PTH Metabolites in Renal Failure: Bioactivity and Clinical Implications. *Seminars and Dialys-2002*; 15: 196-201.
67. Norris KC, Friedman TC. The role of vitamin D in mild to moderate chronic kidney disease 2002;13:189-194.
68. Onat T, Emerk K, Sözmen E.Y. *Hormonlar ve İnsan Biyokimyası*. Palme Yayıncılık, Ankara 2002;467–477.
69. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth* 2000;85: 29–43.
70. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003–4008.
71. Schmitt CP, Huber D, Mehls O, et al. Altered instantaneous and calcium-modulated oscillatory PTH secretion patterns in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1832–1844.
72. Endres DB, Villanueva R, Sharp Jr CF, et al. Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol metab clin North Am* 1989;18:611–629.
73. Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. *Clin Chim Acta* 2006;366:81–89.
74. Coen G, Bonucci E, Ballanti P, et al. PTH 1-84 and PTH 7-84 in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:348–354.
75. Reichel H, Esser A, Roth HJ, et al. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:759–768.
76. Butler WT. Matrix macromolecules of bone and dentin. *Collagen Rel. Res.* 1984;4:297-307.
77. Lian JB and Friedman PA. The vitamin K-dependent synthesis of  $\gamma$ -carboxyglutamic acid by bone microsomes. *J. Biol. Chem.* 1978;253:6623-6626.

78. Gallop PM, Lian JB and Hauschka PV. Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N. Engl. J. Med.* 1980;302:1460-
79. Hauschka PV, Lian JB, Cole DEC, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological reviews.* 1989;69 (3):990-1046.1466.
80. Hauschka PV and Gallop PM. Purification and calciumbinding properties of osteocalcin, the gamma-carboxyglutamate-containing protein of bone. In *Calcium Binding Proteins and Calcium Function.* Elsevier/North Holland, Amsterdam 1977;338-347.
81. Price PA and Nishimoto SK. Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980;77:2234-2238.
82. Price PA, Parthemore JG and Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. *J. Clin. Invest.* 1980;66:878-883.
83. Deftos LJ, Parthemore JG and Price PA. Changes in plasma bone Gla protein during treatment of bone disease. *Calcif Tissue Int* 1982;34:121-124.
84. Gundberg CM, Lian JP, Gallop PM and Steinberg JJ. Gamma-carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and Paget's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1982;57:1221-1225.
85. Slovik DM, Gundberg CM, Neer RM and Lian JB. Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1984;59:228-230.
86. Brown JP, Malaval L, Chapuy MC, Delmas PD, Edouard C and Meunier PJ. Serum bone Gla protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984;1091-1093.
87. Price PA, Williamson MK and Lothringer JW. Origin of the vitamin K-dependent protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J. Biol. Chem.* 1981;256:12760-12766.

88. Delmas PD, Wilson DM, Mann KG and Riggs BL. Effect of renal function on plasma levels of bone Gla-protein. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1983;57:1028-1030.
89. Malluche H M, Faugere MC, Fanti P and Price PA. Plasma levels of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int.* 1984;26:869-874.
90. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005 Mar;16 Suppl 2:S3-7.
91. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:287-293.
92. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis--from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int.* 2007;18:251-259.
93. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM . Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-2218.
94. Sarah L West, Charmaine E Lok, Sophie A Jamal. Fracture Risk Assessment in Chronic Kidney Disease, Prospective Testing Under Real World Environments (FRACTURE): a prospective study. West et al. *BMC Nephrology* 2010,11:17.
95. Ringe JD. Dorst A. Osteoporosis in males; Patogenesis and clinical classification. In: *Osteoporosis (Proceedings of Fourth International Symposium on Osteoporosis, Hong Kong, March 1993).*
96. José R Weisinger, Leyda Gonzalez, Hector Alvarez, Eddy Hernandez, Raúl G Carlini, Freya Capriles, Mercedes Cerviño, Ruby Martinis, Virgilio Paz-Martínez and Ezequiel Bellorín-Font. Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism of young hemodialyzed women. *Kidney International* (2000) 58,331–335.

97. Foldes AJ, Arnon E, Popovtzer MM. Reduced speed of sound in tibial bone of haemodialysed patients: association with serum PTH level. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1318-1321.
98. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, Memmos ED, Katopodis PK, Ozener C. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab*. 2006; 24: 79-86.
99. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2000;58:396–399.
100. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2007;20:423–430.
101. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, Wark JD, Becker GJ. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:515–522.
102. Gabay C, Ruedin P, Slosman D, Bonjour JP, Leski M, Rizzoli R. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol*. 1993;13:115–23.
103. Baszko-Blaszyk D, Grzegorzewska AE, Horst-Sikorska W, Sowinski J. Bone mass in chronic renal insufficiency patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 2001;17:109–113.
104. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of HD patients with fractures from those without fractures. *Bone* 1996;19:549-555.
105. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, Wark JD, Becker GJ. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28:515-522.
106. Miki T, Morita A, Nakatsuka K, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, et al. Changes in bone mineral density in patients on HD due to chronic glomerulonephritis. *Osteoporos Int* 1997;7(Suppl 3):S193-S196



107. Maeno Y, Inaba M, Okuno S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Serum concentrations of cross-linked N-telopeptides of type I collagen: new marker for bone resorption in hemodialysis patients. *Clin Chem*. 2005; 51: 2312-2317.
108. Torrerosa JV, Bover J, Cannata Andia J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martinez I, Rodriguez Portillo M, Arenas L, Gonzalez Para E, Caravaca F, Martin-Malo A, Fernandez Giraldez E, Torres A. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Spanish Nephrology Society. Nefrologia*. 2011 Feb 15;31 Suppl 1:3-32.
109. Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(9):1488-97.
110. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1555-60.
111. Pablo Urena and Marie-Christine de Vernejoul. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney International* (1999) 55, 2141–215.
112. Gundberg CM, Weinstein RS. Multiple Immunoreactive Forms of Osteocalcin in Uremic Serum. *J Clin Invest*. 1986 Jun;77(6):1762-7.