



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYALİZ ÖNCESİ KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
ÜREMİK KEMİK HASTALIĞI, OSTEOPOROZ VE KEMİK DÖNGÜSÜNÜ
GÖSTEREN PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. GÖZDE YILDIRIM ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HAYRİYE SAYARLIOĞLU

KAHRAMANMARAŞ– 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanım ve Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri.....	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.3. Patofizyoloji.....	6
2.1.4. Semptom ve bulgular.....	7
2.1.5. Laboratuvar.....	9
2.1.6. Görüntüleme.....	10
2.1.7. Komplikasyonlar	11
2.1.7.1. Hiperkalemi.....	11
2.1.7.2. Asid-baz değişikliği.....	11
2.1.7.3. Kardiyovasküler komplikasyonlar.....	11
2.1.7.4. Hematolojik komplikasyonlar.....	12
2.1.7.5. Nörolojik komplikasyonlar.....	13
2.1.7.6. Üremik Kemik Hastalığı.....	13
2.1.7.6.1. Tanım.....	13
2.1.7.6.2. Renal Osteodistrofi.....	15
2.1.7.7. Endokrin bozukluklar.....	20
2.2 OSTEOPOROZ VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	20
2.2.1. Osteoporoz.....	20
2.2.1.1. Tanım.....	20
2.2.1.2. Sınıflama.....	21
2.2.1.3. Epidemiyoloji.....	24
2.2.1.4. Kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi.....	26

2.2.2. KBH' lı hastalarda osteoporoz.....	27
2.2.2.1. KBH' da Osteoporoz Tanısı.....	28
2.3.KEMİK DÖNGÜSÜNDE ROL OYNAYAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER.....	29
2.3.1. Osteoporozda biyokimyasal belirteçlerin yeri.....	29
2.3.2. KBH' da biyokimyasal belirteçlerin yeri.....	30
2.3.3. Kemik yapımını gösteren belirteçler.....	31
2.3.3.1. Osteokalsin.....	31
2.3.3.2. Tip I kollajen C-terminal propeptid.....	31
2.3.3.3. Kemik alkali fosfataz.....	32
2.3.4. Kemik yıkımını gösteren belirteçleri.....	32
2.3.4.1.Hidroksipirolin.....	32
2.3.4.2.Kollajen çapraz bağlı molekülleri.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışma Hastaları.....	32
3.2. Biyokimyasal Değerlendirme.....	34
3.3.KMD değerlendirmesi.....	35
3.4.İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ.....	59

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı, tez danışmanım Doç. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na ve Biyokimya A.D. öğretim üyesi Doç Dr. Ergül Belge Kurutaş'a teşekkür ederim. Başta anabilimdalı başkanımız Doç. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen değerli hocalarım; Doç. Dr. Bülent Kantarçeken'e, Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya, Doç. Dr. Ekrem Doğan'a, Yrd. Doç. Dr. Mesut Özkaya'ya; ayrıca, asistanlık süremi birlikte geçirdiğim tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında verdiği yardım ve desteklerinden dolayı sevgili eşime, 2009 yılında hayatımıza katılan ve mutluluk getiren sevgili oğluma, hayatım boyunca yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük yere sahip canım anneme ve aileme sonsuz teşekkürler...

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 :Kronik böbrek hastalığının evreleri.....	3
Tablo 2 :Kronik Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Sebepleri.....	5
Tablo 3 :Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri.....	6
Tablo 4 :Üreminin semptom ve bulguları.....	8
Tablo 5 :Kronik böbrek hastalığı ilişkili mineral ve kemik hastalığı(KBH-MKH) ve ROD'nin tanımı.....	14
Tablo 6 :KBH'da hedeflene PTH değerleri.....	18
Tablo 7 :Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması.....	21
Tablo 8 :Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırılması.....	22
Tablo 9 :Osteoporozda etyolojik sınıflama.....	23
Tablo 10 :Osteoporozu yönelik risk faktörleri.....	26
Tablo 11 :Kemik yapımını gösteren biyokimyasal belirteçler.....	30
Tablo 12 :Kemik yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçler.....	31
Tablo 13 :Çalışmaya katılan KBH, osteoporoz ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş, biyokimyasal değerler ve DEXA değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 14 :Çalışmaya katılan KBH, osteoporoz ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik özelliklerinin, PTH ve DEXA değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 15 :Çalışmaya katılan kadınlardaki menopoz oranları.....	40
Tablo 16 :KBH grubunda cinsiyete göre osteoporoz dağılımı.....	40
Tablo 17 :KBH grubundaki kadın ve erkeklerde hidroksiprolin, 1,25 dihidroksi vitamin D, Ntx ve DEXA değerlerinin karşılaştırılması.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 :Cockcroft-Gault denklemi.....	9
Şekil 2 :Kısaltılmış MDRD (<i>The Modification of Diet in Renal Disease</i>) çalışması denklemi.....	9
Şekil 3 :KBH grubunda cinsiyete göre osteoporoz oranları.....	40

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADP	: Adenozin difosfat
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AST	: Aspartat aminotransferaz
AKH	: Adinamik kemik hastalığı
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ATP az	: Adenozin trifosfataz
BALP	: Kemik alkalen fosfataz
BUN	: Blood urea nitrogen
CaxP	: Kalsiyum, fosfor çarpımı
Ctx	: Tip 1 kollajen çapraz bağlı C- telopeptit
DEXA	: Dual enerji x-ray absorbsiyometri
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: European Dialysis and Transplant Association
EKG	: Elektrokardiografi
ELİSA	: Enzim Bağlı İmmün Assay
FSH	: Foliküler stimulan hormon
GBMI	: Global Bone and Mineral Initiative
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama glutamil transferaz
H ⁺	: Hidrojen
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
HP	: Hidroksiprolin
HP-LC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
HT	: Hipertansiyon
K ⁺	: Potasyum
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBH-MKH	: Kronik böbrek hastalığı ilişkili mineral ve kemik hastalığı

KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomen
KMD	: Kemik mineral dansitesi
Kr.kl.	: Kreatinin klirensi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LH	: Lüteinizan hormon
MDRD	: The Modification of Diet in Renal Disease
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
Ntx	: Tip I kollajen çapraz bağlı N-telopeptit
OP	: Osteoporoz
PICP	: Tip I kollajen C-terminal propeptid
PINP	: Tip I kollajen N-terminal propeptid
PRL	: Prolaktin
PTH	: Parathormonun
RİA	: Radioimmunoassay
ROD	: Renal osteodistrofi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
S.Kr.	: Serum kreatinin
SS	: Standart sapma
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF α	: Tümör nekroz faktör α
USRDS	: The United States Renal Data System
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Diyaliz öncesi kronik böbrek yetmezlikli hastalarda üremik kemik hastalığı, osteoporoz ve kemik döngüsünü gösteren parametrelerin karşılaştırılması

Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde osteoporoz ve kronik böbrek hastalığı ilişkili mineral ve kemik hastalığı birlikte ortaya çıkarsa, bu durum normal popülasyona göre kırık riskinde, morbidite ve mortalitede artışa sebep olur. Çalışmamız üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi ve osteoporozun tanısında laboratuvar parametreleri ve dual enerji X-ray absorpsiyometrinin (DEXA) kullanımını karşılaştırmayı amaçlamıştır

Gereç ve Yöntem: Evre 2-4 KBH mevcut ortalama yaşları $55,6 \pm 14,8$ olan 37 hasta ile ortalama yaşları $59,5 \pm 9,2$ ve $49,8 \pm 8,8$ olan 26 osteoporozlu hasta ve 22 sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışma gruplarının DEXA ile ön kol, lomber vertebra ve femur bölgesi ortalaması alınarak kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. 1,25 dihidroksivitamin D ile birlikte biyokimyasal kemik belirteçlerinden serum Tip 1 kollajen çapraz bağlı N- telopeptit (Ntx), ve idrarda hidrokspirolin (HP) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda evre 2-4 KBH olan hastalarda PTH yüksekliği tespit edildi. PTH ve 1,25 dihidroksivitamin D arasında negatif korelasyon saptandı

Ön kol ve femur DEXA ölçümleri KBH ve osteoporoz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü, ama lomber DEXA ölçümleri KBH grubunda osteoporoz grubuna göre daha yüksekti. KBH grubunda ön kol DEXA'da %38 osteoporotik, %38 osteopenik, %24 normal KMD değerleri saptanmıştır.

Serum Ntx düzeyi açısından KBH grubu ile osteoporoz grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. İdrar HP düzeyi KBH grubunda osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. PTH ve serum Ntx arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. DEXA değerleri ile PTH, NTx, HP ve 1,25 dihidroksivitamin D arasındaki çoklu regresyon analizinde anlamlı ilişki vardı.

Sonuç: Çalışma grubumuzdaki evre 2-4 KBH hastalarımızda yüksek oranda hiperparatiroidi saptandı (29/37, %78). Ön kol ve femur DEXA ölçümleri KBH ve osteoporoz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Lomber

vertebra ölçümleri KBH'de aorta kalsifikasyonu nedeniyle teknik olarak doğru sonuç vermemektedir. KBH hastalarında DEXA ölçümleri önkol ve femur başından yapılmalıdır. Çalışmamız bu bulguyu desteklemektedir. PTH ve serum Ntx arasındaki pozitif korelasyon serum Ntx değerinin sekonder hiperparatroidizmlili KBH'lilerde, kemik yıkım göstergelerinden biri olarak kullanılabilceğini desteklemektedir. KBH grubunda diğeri gruplara göre serum Ntx ve idrar HP değerleri anlamlı olarak yüksekti. Aynı zamanda femur başı DEXA değerleri ile PTH, NTx, HP ve 1,25 dihidroksivitamin D arasındaki çoklu regresyon analizindeki anlamlı ilişki, bu parametrelerin osteoporozun değerlendirilmesinde yol gösterici olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tip 1 kollajen çapraz bağı N- telopeptit, hidroksiprolin, 1,25 dihidroksivitamin D, dual enerji X-ray absorpsiyometri, KBH, osteoporoz

ABSTRACT

The comparison of uremic bone disease, osteoporosis and parameters of bone turnover in patients who have predialysis chronic kidney disease

Background: The coexistence of osteoporosis and chronic kidney disease-mineral and bone disease in patients with chronic kidney disease seems to predispose these patients to fracture, morbidity and mortality rates much higher than those observed in the normal population. We assessed the comparison laboratory parameters and dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) for diagnosis of uremic bone disease, hyperparathyroidism and osteoporosis.

Methods: Serum concentrations of 1,25 dihydroxyvitamin D, cross linked N-telopeptides of type 1 collagen (Ntx) and urinary hydroxyproline were determined in 37 patients with stage 2-4 chronic kidney disease (mean age $55,6 \pm 14,8$), 26 patients who have osteoporosis (mean age $59,5 \pm 9,2$) and 22 healthy control group (mean age $49,8 \pm 8,8$). Each patient's bone mineral density in the forearm, femur, lumber vertebra was measured by DEXA.

Results: In our study, the mean serum parathormone (PTH) value in the predialysis stage 2-4 patients was higher than upper reference value. Serum PTH negatively correlated with the serum 1,25 dihydroxyvitamin D.

The measurement of forearm and femur DEXA was significant lower in CKD group and osteoporosis group than healthy control group but lumber DEXA was higher in CKD group than osteoporosis group. By the forearm DEXA ,38% osteoporotic bone mineral density (BMD), 38% osteopenic BMD and 24% normal BMD was determined in CKD group.

It was determined that serum Ntx was statistical significant different in KBH group and osteoporosis group when comparison with healthy control group. Urinary HP value was higher in CKD group than osteoporosis group and healthy control group. The significant positive correlation was determined between PTH and serum Ntx. The significant correlation was determined between DEXA measurement and PTH, NTx, HP ve 1,25 dihydroxyvitamin D by multipl regression analysis.

The hyperparathyroidism was determined in the CKD group high percentage (29/37, %78). The measurement of forearm and femur DEXA was significant lower in CKD group and osteoporosis group than healthy control group. The lumbar vertebra presents problems in CKD, with misleading elevation of measured BMD in the AP projection due to the aortic calcifications frequently observed in CKD patients. Measurement of BMD at the femur and forearm may give better precision. This invention was supported by our study. The positive correlation between PTH and serum Ntx supports that serum Ntx measurement may use one of the bone resorption markers in CKD patients who have secondary hyperparathyroidism. Serum Ntx and urinary HP values were determined significant higher in CKD group than other groups. The significant correlation of multiple regression analysis of DEXA and PTH, Ntx, HP, 1,25 dihydroxyvitamin D was determined so this result supports that these parameters may use for diagnosis of osteoporosis.

Key words: Cross linked N-telopeptides of type 1 collagen, hydroxyproline, 1,25 dihydroxyvitamin D, dual energy x-ray absorptiometry, CKD, osteoporosis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) 3 ay yada daha uzun süre devam eden böbrek hasarı veya azalmış böbrek fonksiyonu (Glomerüler Filtrasyon Hızı [GFH]) olarak tanımlanır. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde mineral ve kemik metabolizması bozukluğuna sık rastlanır.¹

Renal osteodistrofi (ROD) son evre böbrek hastalığının kemik komplikasyonunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir, kemiğin yeniden yapılanması sırasında ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır.² Bu kompleks patofizyolojik sendrom, kronik böbrek hastalığı ilişkili mineral ve kemik hastalığı (KBH-MKH) olarak yeniden tanımlanmıştır.³

Osteoporoz kemik gücünde azalma ile karakterize, kırık riskinin arttığı metabolik bir kemik hastalığıdır. Kemik gücünü, kemik kalitesi ve kemik yoğunluğu oluşturmaktadır. Kemik kalitesi; kemik döngüsü, kemiğin mimarisi, kemikte mikrohasarların birikim derecesi, kemiğin mineralizasyon miktarı, kemik matriksinin kollajen ve mineral içeriği ve özelliklerine bağlı olarak değişir.⁴

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde osteoporoz ve kronik böbrek hastalığı ilişkili mineral ve kemik hastalığı birlikte ortaya çıkarsa, bu durum normal popülasyona göre kırık riskinde, morbidite ve mortalitede artışa sebep olur.³

Dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü yapan noninvaziv bir yöntemdir.⁵ 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. Sonuç olarak 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.

KBH olan kişilerde osteoporozu DEXA ile saptamak her zaman mümkün olmaz. Eğer hastada sekonder hiperparatroidi varsa osteoporoz KMD ölçümleriyle gözden kaçabilir. Çünkü parathormonun (PTH) kemik üzerinde koruyucu etkisi vardır.³ Osteoporozu saptamak ve DEXA ile saptanamayan kemik yeniden yapılanma hızını tespit etmek için yapım ve yıkım belirteçleri kullanılabilir.

Kemik yapım belirteçleri, kemik protein matriksinin osteoblastlar tarafından sentezi sırasında salınırlar. Bunlar serum alkale fosfatazi, osteokalsin ve tip I kollajen ekstansiyon peptidleridir (Tip I kollajen C-terminal propeptid [PICP], Tip I kollajen N-

terminal propeptid [PINP]). Kemik yıkım belirteçleri osteoklast aktivasyonunun son ürünü olarak kan dolaşımına salınırlar. Bunlar idrar hidroksiprolini, hidroksilizin glikozidleri, pridinium çapraz bağları (piridinolin, deoksipiridinolin), tip 1 kollajen çapraz bağlı C- telopeptit (Ctx), tip I kollajen çapraz bağlı N-telopeptit (Ntx) ve serum tartarata dirençli asit fosfatazdır.⁶

Serum ve idrarda Ntx ölçümü kemiğe özgül kollajen yıkımını gösterir çünkü osteoklast aktivasyonunun son ürünü olarak salınırlar.

Günümüzde hidroksiprolin, sadece kemik yıkımına özgül bir parametre olarak kabul edilmemektedir. İdrarda artmış HP düzeyleri hiperparatiroidi, hipertiroidi, Paget hastalığı, fibröz displazi, osteomalazi, yanıklar, kırık iyileşmesi ve kemik metastazlarında görülür.⁷ Böylece HP'nin hiperparatiroidi hakkında da bilgi verdiği söylenebilir.

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.⁸

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum 1,25 dihidroksivitamin D ölçümü radius KMD ölçümü ile pozitif korelasyon gösterir.⁵

Çalışmamızda serumda Tip 1 kollajen çapraz bağlı N- telopeptit, 1,25 dihidroksi vitamin D ve idrarda hidroksiprolin değerleri ile ön kol, lomber vertebra ve femur DEXA değerleri arasındaki ilişkiyi saptamayı planladık.

Çalışmamız üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi ve osteoporozun tanısında laboratuvar parametreleri ve DEXA'nın kullanımını karşılaştırmayı amaçlamıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1.Tanım ve Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Kronik böbrek hastalığı üç ay veya daha fazla süreyle böbrek hasarının kan, idrar ve görüntüleme yöntemleri ile saptandığı veya glomerüler filtrasyon hızının ' <60 ml/dk/1,73 m²' olmasıdır. KBH çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların kronik, progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur.¹

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.⁹

Ulusal Böbrek Vakfının geliştirdiği evreleme sistemi Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Kronik böbrek hastalığının evreleri¹

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif GFH azalması	60-89
3	Orta düzeyde GFH azalması	30-59
4	Ağır GFH azalması	15-29
5	Böbrek yetmezliği	≤ 15 (veya diyaliz)

2.1.2.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 diabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Bu etyolojideki değişikliğin nedeni glomerulonefritlerin daha efektif tedavisi ve korunması veya özellikle diabetik 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 iskemi diğer patofizyolojik olaylar yanında tanınamayabilir. İlerlemiş KBY hastalığı olan pek çok hastada etyolojik sebep bulunamaz

Genetik görüşler

Aşkar olarak tek genli (monogenetik) geçişi olan hastalıklar KBY'nin etyolojisinde az ama önemli bir grubu kapsar. Bu hastalıklar arasında bütün dünyada en sık görülen otozomal dominant polikistik renal hastalıktır. Alport'un herediter nefriti ise daha az sıklıktadır, bu hastalık hem KBY yapmaksızın benign hematüri hem de ciddi nefron hasarı yaparak SDBY yapar ve bu hastalık genellikle X kromozomu ile geçiş gösterir. Bunların aksine KBY'nin en sık iki sebebi olan Tip I-II diabetes mellitus ve esansiyel hipertansiyon, kompleks (poligenetik) bir geçiş gösterir. Bu hastalıkların gelişmesinde katkısı olan genlerin kesin olarak belirlenmesinde hem ilgili aday bölgeler hem de genomdaki diğer bölgeler kullanılmaktadır. Son deliller reflü nefropatisinin genetik yolla kalıtılabilir bir hastalık olabileceğini telkin etmektedir. Bu hastalıkta birçok genetik lokusun işe karıştığı tahmin edilmektedir.

Genetik ve akkiz böbrek hastalığı olan hastalardaki karakteristik bulgu, altta yatan etyolojiye bağlı olmaksızın son dönem böbrek hastalığı gelişmesinde kişiden kişiye değişkenlik görülmesidir. Bu kişisel değişkenlik önemli bir genetik özelliktir ve bu özellik teropatik yaklaşımlara yardımcı olabilir. KBY'nin gelişmesine katkıda bulunan pek çok gen lokusu belirlenmiştir. Daha önce kardiyovasküler hastalık riskine katkısı bulunduğu gösterilen anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) genindeki polimorfizm pek çok çalışmada gösterilmiştir. Diabetik nefropati, glomerulonefritler, polikistik böbrek hastalığı, ürolojik anormallikler ile oluşan KBY dahil geniş bir grupta yapılan çalışmalar renal fonksiyonunun progresif olarak bozulmasında bu genin önemli bir katkısı olduğunu ortaya çıkarmıştır. ADE geni polimorfizmi ile tanımlanmış olan iki

farklı allel, kodlanmış enzimin aktivitesindeki değişiklikler ile ilişkilidir. Homozigot delesyon varyantı endojen ADE aktivitesi en yüksek seviyede ekspresyonu ile birlikte olup, KBY gelişmesi için büyük bir risk faktörüdür. Bu bulgunun önemli bir teropatik değeri olup bu riskli allel bakımından homozigot olan hastalarda ADE inhibitör tedavisinin çok etkili olabileceği fikrine götürür. Benzer tartışmalar anjiyotensin geni ve anjiyotensin reseptörü dahil renin anjiyotensin aldosteron aksını kodlayan genler için de yapılmıştır. Bu bulgular progresif renal hasar oluşumunda intraglomerüler hemodinamik değişiklikler ile aynı önemdedir.⁹

Tablo 2: Kronik Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Sebepleri ¹⁰

<p><i>Glomerülopatiler</i></p> <p>Primer glomerüler hastalıklar:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fokal ve segmental glomerüloskleroz2. Membranoproliferatif glomerülo nefritler3. IgA nefropatisi4. Membranöz nefropati <p>Sekonder glomerüler hastalıklar:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Diyabetik nefropati2. Amiloidoz3. Postinfeksiyöz glomerülo nefritler4. HIV'e bağlı nefropati5. Kollajen-vasküler hastalıklar6. Orak hücre nefropatisi7. HIV'e bağlı membranoproliferatif glomerülo nefritler <p><i>Tubulointerstisyel nefritler</i></p> <p>İlaç hipersensitivitesi</p> <p>Ağır metaller</p> <p>Analjezik nefropatisi</p> <p>Reflü/kronik pyelonefritler</p> <p>İdyopatik</p> <p><i>Hereditör hastalıklar</i></p> <p>Polistik böbrek hastalığı</p>

Medüller kistik hastalık
Alport sendromu
Obstruktif nefropatiler
Prostatik hastalık
Nefrolitiazis
Retroperitoneal fibrozis/tümör
Konjenital
Vasküler hastalıklar
Hipertansif nefroskleroz
Renal arter stenozu

Tablo 3.: Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

<i>Etyoloji %</i>	<i>Avrupa</i> [*]	<i>ABD</i> ^{**}	<i>Türkiye</i> ^{***}
<i>Diabetes Mellitus</i>	18,1	46,8	23,7
<i>Hipertansiyon</i>	10,4	28,6	22,9
<i>Kronik Glomerulonefrit</i>	12,2	8,1	8,7
<i>Polikistik Böbrek Hastalığı</i>	5,9	2,5	5,8
<i>Kronik Tubulointerstisyel Nefrit</i>	8,1	-	-
<i>Ürolojik nedenler</i>	-	2,1	6,2
<i>Diğer nedenler</i>	18,2	12,2	14,9
<i>Nedeni Belli Olmayanlar</i>	25,2	4,6	17,8

* EDTA Registry 2005

** USRDS Annual Report 2007

*** TND Kayıtları 2007

2.1.3. Patofizyoloji

Azotemi; renal yetmezlik durumunda azotlu atık maddelerin birikmesini ifade eder. *Üremi*, renal yetmezliğin ileri evrelerinde ortaya çıkan kompleks multiorgan bozukluğundan kaynaklanan klinik belirtidir. Üremi, idrardan atılan metabolizma son ürünlerinin kanda birikmesinden kaynaklanır. Üremide en muhtemel toksinler, proteinin

ve aminoasitlerin son ürünleridir. Ancak yağ ve karbonhidratlar üremili hastalarda akciğer ve ciltten kolayca atılabilen su ve karbondioksite metabolize olurlar. Aminoasit ve protein metabolizması ürünlerinin atılımı primer olarak böbrekden olur. Çok sayıda toksik metabolik ürün tarif edilmesine rağmen, üreminin klinik semptomları ile bu ürünlerin kandaki seviyeleri zayıf ilişkilidir. Çünkü üremi sadece böbrek atılım bozukluğunu ifade etmez, aynı zamanda böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonu da bozulmaktadır. Bu durumda anemi, malnütrisyon, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğu, enerji kullanımında yetersizlik ve metabolik kemik hastalığı oluşur. Üreminin patofizyolojisi iki yönlüdür. Bunlardan birisi protein son ürünlerinin birikimine bağlıdır, diğeri de elektrolit ve sıvı homeostazına ve bazı özel hormonların salgılanmamasına bağlıdır (eritropoetin, 1,25 dihidroksivitamin D gibi).

Üre, üremik toksisitenin başlıca sebebi olmasa da iştahsızlık, halsizlik, kusma ve baş ağrısı gibi bazı klinik anormalliklere sebep olmaktadır. Plazma guanidinosüksinik asid seviyesinin yükselmesi ADP ile trombosit faktör 3'ün aktivasyonunu etkileyerek KBY'li hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Kreatinin, sarkozin ve metilguanidine dönüşür ve zararlı etkilere sebep olur. Moleküler ağırlığı 500 ile 12000 dalton arasında olan azotlu maddeler (orta molekül ağırlıklı toksinler) KBY'de birikmekte ve üremili hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Renal fonksiyonun bozulmasında orta moleküler ağırlıklı toksinlerin birikimi yanında sitokinler ve büyüme faktörleri de birikir. Böbrek normalde bazı plazma proteinleri ve polipeptitleri katabolize eder, renal hacim azalınca bu katabolizma kapasitesi de azalır. Bunun sonucu olarak böbrek yetmezliğinde, PTH, insülin, glukagon, lüteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL) gibi birçok polipeptit hormonun plazma seviyesi artar, bu artışın nedeni sadece renal atılımın azalması değil, aynı zamanda glandüler sekresyonun da artmasıdır. PTH, üremide önemli bir toksin olarak düşünülmektedir çünkü bu hormonun artışı bazı organ ve dokularda hücresel sitozolik kalsiyum yükselmesine sebep olur.⁹

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 seyrederek.

Tablo 4: Üreminin semptom ve bulguları ¹⁰

<i>Organ Sistemleri</i>	<i>Semptomlar</i>	<i>Bulgular</i>
Genel	Halsizlik, yorgunluk	Solgun ve hasta görünüm
Deri	Kaşıntı	Soluk cilt, ekimozlar, ekzoriyasyonlar, ödem, kserozis
	Ağızda metalik tat, epistaksis	Üremik ağız kokusu
Göz	-	Solgun konjunktiva
Pulmoner	Solunumda kısıalma	Raller, plevral efüzyon
Kardiyovasküler	Dispne, inspirasyonda retrosternal ağrı(perikardit)	Hipertansiyon, kardiyomegali, sürtünme sesi
Gastrointestinal	Anoreksi, bulantı, kusma, hıçkırık	
Genitoüriner	Noktüri, impotans	İzostenüri
Nöromuskuler	Huzursuz bacak, bacaklarda uyuşma ve kramp	
Nörolojik	İrritabilite, konsantrasyonda azalma, libidoda azalma	Stupor, myoklonus, periferik nöropati

Genellikle hastalarda KBH'a bağlı halsizlik, güçsüzlük ve yorgunluk vardır. Anoreksi, bulantı, kusma, ağızda metalik tat ve hıçkırık gibi gastrointestinal belirtiler sık görülür. İrritabilite, 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 kötüleştikçe, böbrekten elimine edilen ilaçlara bağlı ilaç toksisitesi ortaya çıkabilir. Fizik muayenede, kronik hasta görünüm 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. ¹⁰

2.1.5.Laboratuvar

Böbrek yetmezliğinde BUN ve serum kreatinin yüksekliği ortaya çıkar. Akut ve kronik böbrek yetmezliği ayırımı için ileri tahlillere ihtiyaç vardır. Daha önceden BUN ve kreatinin yüksekliği bulunması, anormal idrar tahlili varlığı ve bilinen stabil fakat yüksek kreatinin değerleri kronik böbrek yetmezliğini destekler. Anemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperkalemi hem akut hem de kronik böbrek yetmezliğinde görülür.¹⁰

GFH' nin değerlendirilmesi

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:

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

Şekil 1: Cockcroft-Gault denklemi¹

$$\begin{aligned} \text{GFH (ml/dk/1.73 m}^2\text{)} &= 186 \times (\text{S.Kr.})^{-1.154} \\ &\times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (0,742 \text{ kadınsa}) \\ &\times (1,210 \text{ eğer Afrikan Amerikalıysa}) \end{aligned}$$

Şekil 2: Kısaltılmış MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease*) çalışması denklemi¹

GFH ölçümünde klinik durum önemlidir. GFH ölçümünde kullanılan metod farklı yaş ve vücut ölçülerini içermelidir. Ölçümü etkileyen diğer faktörler ciddi malnutrisyon veya obezite, iskelet kas hastalıkları, parapleji ve quadripleji, vejeteryan diyet, hızlı değişen böbrek fonksiyonu, böbrekten atılan toksik ilaçların dozudur.

Serum kreatinin konsantrasyonuna bakılarak böbrek fonksiyonu değerlendirilmemelidir. Serum kreatinin konsantrasyonu, kreatinin sekresyonu ve üretimi ve kreatininin böbrek dışı atılımından etkilenir.^{11 12} 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

konsantrasyonunun yalnız başına böbrek fonksiyonunun derecesini tahmin etmek için kullanmak zordur. Sadece serum kreatinin değerine bakarak erken evre böbrek hastalığını saptamak mümkün değildir.¹

Kreatinin klirensinin (Kr.kl.) 24 saatlik idrar toplanarak çalışılması, GFH'ın formülle hesaplanmasından daha doğru bilgi vermez. Kr.kl. hesaplanması için 24 saat idrar toplanması hem zahmetlidir, hem de çoğunlukla yanlış toplanır. MDRD çalışmasında, GFH hesaplanmasının, idrar toplanarak ölçüm yapılmasından daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bu yüzden klavuzlarda özel klinik durumlar dışında 24 saatlik idrar toplanması önerilmemektedir.¹

GFH sağlıklı ve hasta kişilerde böbrek fonksiyonunu gösteren en iyi yöntemdir.¹³ GFH'ın normal değeri yaş, cinsiyet ve vücut ölçülerine göre değişkenlik gösterir. Genç erişkinlerde normal GFH yaklaşık 120-130 ml/dk /1.73 m² dir ve ileri yaşlarda azalır. GFH değerinin 60 ml/dk/1.73 m² nin altında olması, erişkinlerde normal böbrek fonksiyon değerinin yarısının yada daha fazlasının kaybını gösterir. Bu değer in altında KBH'ın komplikasyon sıklığı artar.^{14 15 16}

Normal yaşlanmanın bir parçası olarak azalmış GFH, ölüm ve kardiyovasküler hastalık gibi yan etkiler için bağımsız risk faktörüdür.^{17 18 19}

Ek olarak azalmış GFH'lı yaşlılarda diğer KBH'lı hastalardaki gibi ilaç dozlarını ayarlamak gerekir. KBH prevalansı yaşa bağlı artar; yaşı 60'ın üzerinde olan kişilerin yaklaşık % 17'sinde GFH 60 ml/dk/1.73 m² nin altındadır.²⁰

2.1.6.Görüntüleme

Ultrasonografide bilateral küçük (<10 cm) ekojenik böbreklerin bulunması KBH tanısını düşündürür. KBY'de normal ya da büyük böbrekler, polikistik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, HIV'e bağlı nefropati, multiple myelom, amiloidoz ve obstruktif üropatide görülür. ROD'un radyolojik olarak kanıtlanması KBH tanısında yardımcı olur. PTH bir yıldır yüksekse sekonder hiperparatroidizme bağlı değişiklikler görülür. Karpal falanksların radial taraflarında subperiostal kemik yıkım olması hiperparatroidizmi destekler.¹⁰

2.1.7.Komplikasyonlar

2.1.7.1.Hiperkalemi

GFH 10-20 ml/dk.'nın altına düşene kadar potasyum (K^+) dengesi korunur. Hiperkaleminin endojen nedenleri, hemoliz ve travma gibi hücrel hasarlar, hiporeninematik hipoaldosteronizm (tip 4 renal tübüler asidoz, diabetes mellitus) ve asidozdur (pH' daki her 0,1 U azalmaya karşın K^+ 0,6 mEq/l artar). Eksojen nedenleri, diyet (turunçgiller, potasyum tuzları), K^+ sekresyonunu artıran ilaçlar (amilorid, triamteren, spironolakton, NSAİİ'lar, ADE inhibitörleri) ve K^+ 'un hücrel geri alımını bloke eden ilaçlardır (β - blokerler).¹⁰

2.1.7.2.Asid-baz değışikliği

Diyetle alınan proteinlerin metabolizması sonucu ortaya çıkan asid, 1mEq/kg/gün miktarında böbreklerden atılır. Böbrek hasarı ortaya çıkınca bu atılım gerçekleşmez. Renal volümde azalma sonucu amonyak üretimi azalır ve H^+ 'nin idrardaki tampon görevi azalmış olur. Sulfat ve fosfat gibi titre edilebilir asidlerin filtrasyonunun, proksimal tübüler bikarbonat emiliminin ve renal tübüler hidrojen iyon sekresyonunun azalması da bu duruma katkıda bulunur. KBY'li hastalardaki pozitif hidrojen iyon dengesine karşın, arteryel kan pH'ı ortalama '7,33-7,37' seviyesindedir ve serum bikarbonat konsantrasyonu 15 mEq/l'nin altına düşer. Fazla H^+ iyonları, kemikteki kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat depoları tarafından tamponize edilir. Bu durum ROD'a katkıda bulunur. Kılavuzlara göre serum bikarbonat seviyesi 21 mEq/l'nin üzerinde tutulmalıdır.¹⁰

2.1.7.3.Kardiyovasküler komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalığa bağlı morbidite ve mortalite KBH'nin uzun sürede ortaya çıkan bir komplikasyonudur. Diyaliz hastalarının tüm nedenlere bağlı ölümlerinin %45'inde sebep kardiyovasküler bir nedendir.

a.Hipertansiyon

Böbrek yetmezliği ilerledikçe, tuz ve su retansiyonuna bağlı hipertansiyon gelişir. Hiperreninemi ve eksojen eritropoetin alımı hipertansiyonu şiddetlendirir. Hipertansiyon son dönem böbrek yetmezliğinin sık rastlanan bir komplikasyonudur ve dikkatli şekilde tedavi edilmelidir. Hipertansiyonun kontrol altına alınması için, tuz ve su kısıtlaması gerekir, fazla kilolu hastaların kilo vermesi önerilir, farmakolojik tedavi

verilir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe böbreğin sodyum ve su dengesini ayarlama yeteneği azalır. Fazla sodyum klorid alımı konjestif kalp yetmezliği, ödem ve hipertansiyona sebep olur. Düşük tuz alımı volum kontraksiyonu ve hipotansiyona sebep olur. Hafif tuz diyeti (4g/gün) başlanır, eğer hipertansiyon devam ederse tuz alımı günde 2 grama düşürülür. Başlangıç ilaç tedavisi, serum potasyumu ve GFH uygunsuz ADE inhibitörlerini ve AARB'leri içermelidir. Kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler ve β- blokerler kullanılır. Hipertansiyon kontrol altına alınamayan hastalara klonidin, hidralazin, minoksidil ilave edilir. KBH olan hastalarda hedef kan basıncı '130/80 mmHg' ve daha düşük değerlerdir.

b.Perikardit

Üremide perikardit gelişebilir. Sebebi metabolik toksinlerin birikmesidir. Semptomları göğüs ağrısı ve ateştir. Pulsus paradoksus olabilir. Oskültasyonda sürtünme sesi duyulur fakat olmaması perikardiyal effüzyonu dışlamaz. Radyografide genişlemiş kardiyak silüet görülür. EKG'de ST ve T dalga değişiklikleri görülür. Diffüz ST elevasyonu olur, sonra bazale döner ve T dalgası ters döner. Kardiyak tamponad görülebilir, bu hastalarda kardiyak output azalır, juguler venöz dolgunluk olur ve oskültasyonda akciğerler temizdir. Perikardit, hemodiyalize başlamak için mutlak endikasyondur.

c.Konjestif kalp yetmezliği

Son dönem böbrek yetmezliğinde ekstraselüler sıvı yükü artmıştır, diyaliz için açılan arteriovenöz fistül ve aneminin varlığı kalbin yükünü daha da artırır. Hipertansiyonun tabloya eklenmesi myokardiyal iş yükünü artırır ve oksijen ihtiyacı da artar. KBY'li hastalarda aynı zamanda ateroskleroz da hızlanmıştır. Tüm faktörler sonucunda sol ventrikülde hipertrofi ve dilatasyon gelişir, diyalize başlayan hastaların %75'inde sol ventrikülde hipertrofi ve dilatasyon vardır. Böbrek yetmezliğindeki kardiyomyopatinin patogenezinde PTH'nın da rolü vardır.¹⁰

2.1.7.4.Hematolojik komplikasyonlar

a.Anemi

KBY'de anemi normokrom ve normositerdir. GFH 20-25 ml/dk'nın altına düştüğünde klinik olarak belirgin hale gelir. Anemi esas olarak eritropoetin üretiminde azalma yüzünden meydana gelir. Bazı hastalarda aynı zamanda demir eksikliği de

bulunur. Düşük seviyede hemoliz ve hemodiyaliz veya trombosit disfonksiyonuna bağlı kan kaybı de anemiye sebep olan diğer faktörlerdir.¹⁰

b.Koagülopati

KBH'daki koagülopati trombosit disfonksiyonundan kaynaklanır. Trombosit değerleri hafifçe azalır, kanama zamanı uzar. Trombositlerde anormal adezyon ve agregasyon görülür. Hastalarda peteşi ve purpura görülebilir, ameliyat sırasında kanama eğilimi olur.¹⁰

2.1.7.5.Nörolojik komplikasyonlar

KBY olan hastalarda üreminin neden olduğu nörolojik fonksiyon bozukluğuna sık rastlanır ve bu komplikasyon, hastalardaki morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Tedavideki ilerlemelere rağmen ensefalopati, nöropati ve miyopati gibi üremi komplikasyonlarının büyük bir kısmı diyaliz tedavisine tam cevap vermemektedir. Üremik ensefalopati, beyin fonksiyonlarının eksitasyon ve sıklıkla da generalize epilepsi ile birlikte olan baskılanmasıdır. Üremik ensefalopati GFH 10-15 ml/dk'nın altına inene kadar ortaya çıkmaz. Semptomlar konsantrasyonda bozulma ile başlar, letarji, konfüzyon ve koma gelişir. Fizik muayene bulguları, nistagmus, güçsüzlük, asteriks ve hiperrefleksidir Diyaliz tedavisi sırasında da baş ağrısı, bulantı, irritabilite ile başlayıp koma ve ölüme kadar gidebilen dengesizlik sendromu ortaya çıkabilir.²¹ Periferik nöropati de siktir, duyuşal (eldiven çorap tarzı) ve motor disfonksiyon ile belirgindir. GFH normal değerinin %10'nuna düşünce nöropati başlar, diyaliz hastalarının %65'inde nöropati vardır. Hastalarda huzursuz bacak, derin tendon reflekslerinde azalma ve distal ağrılar vardır. Diyalize erken başlanması periferik nöropatiyi engeller ama diyalize yanıt kişiden kişiye değişir. Diğer nöropatiler impotans ve otonom disfonksiyon ile sonuçlanır.

2.1.7.6.Üremik Kemik Hastalığı

2.1.7.6.1.Tanım

KBH-MKH ve ROD'un tanımı tablo 5' de gösterilmiştir

Tablo 5: Kronik böbrek hastalığı ilişkili mineral ve kemik hastalığı (KBH-MKH) ve ROD'un tanımı

KBH-MKH	<p>KBH'dan kaynaklanan mineral ve kemik metabolizmasının sistemik hastalığı aşağıdakilerden biri ve ya birkaçı ile birlikte ortaya çıkar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kalsiyum, fosfor, PTH ve ya vitamin D metabolizmasındaki anormallikler• Kemik döngüsünde yer alan mineralizasyon, volüm artması, lineer büyüme ve kemik gücünde meydana gelen anormallikler• Vasküler ve ya diğer yumuşak dokulardaki kalsifikasyon
ROD	<ul style="list-style-type: none">• KBH olan hastalarda kemik morfolojisinde değişiklik olması• KBH-MKH hastalığının bir parçasıdır ve kemik biyopsisinin histomorfometrik ölçümü ile saptanabilir.

2005 Eylül ayında, İspanya'nın Madrid şehrinde KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) ve GVKİ (*Global Bone and Mineral Initiative*) tarafından, ROD'un tanımlanması, derecelendirilmesi ve sınıflaması yapılmıştır. ROD'un tanımlanmasında genel bir görüş birliğine varılmıştır

ROD terimi kronik böbrek hastalığı olan kişilerde kemik patolojisini tanımlamak için kullanılmıştır. ROD ile ilgili klinik, biyokimyasal ve görüntüleme anormallikleri daha genel bir başlık altında toplanmıştır ve KBH-MKH olarak isimlendirilmiştir. ROD, KBH-MKH'in komplikasyonu olarak ortaya çıkan kemik hastalığının bir komponenti olarak kabul edilmiştir.

Genellikle erişkinlerde GFH 60 ml/dk/1.73 m²' nin altına düşünce kalsiyum, fosfor ve vitamin D anormallikleri ölçülebilir seviyeye gelir. Ama pediatrik hastalarda

KBH-MKH anormallikleri GFH 90ml/dk/1.73 m² altında indiğinde tespit edilebilir. Yaşa bağlı artmış kemik fragilitesi (senil ve postmenopozal osteoporoz) ve kalsifikasyonla birlikte olan aterosklerotik hastalık kronik böbrek hastalığından bağımsız olarak evre 1-2 KBH'lı kişilerde bulunabilir veya KBH-MKH başlangıcından sonra ortaya çıkabilir. Bu önemlidir çünkü KBH, osteoporoz ve aterosklerozun tanısını tedavisini ve prognozunu değiştirir.²²

2.1.7.6.2. Renal Osteodistrofi

ROD son evre böbrek hastalığının kemik komplikasyonunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir, kemiğin yeniden yapılanması sırasında ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır.

a. Normal Kemik Yapılanması

Kemik yeniden yapılanma döngüsü osteoblast prekürsörleri ve kemik iliği stromal hücrelerinin uyarılması ile başlar. Osteoblastlar pluripotent mezenkimal kök hücrelerden kaynaklanır, bu hücreler kemik iliği stromal hücre öncü hücrelerine dönüşür.

Kemik iliği stromal hücre öncü hücreleri, fibroblastlara, kondrositlere, adipositlere, kas hücrelerine ve ya osteoblastlara dönüşebilir.²³

PTH veya lokal üretilen interlökin-1, tümör nekroz faktör α (TNF α), stromal hücrelerden ve osteoblastlardan salınan çözünebilir faktörlerin salınımını stimüle eder. Bu çözünebilir faktörler osteoblast öncü hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar.^{24 25 26}

Osteoblast gelişimini sağlayan bu çözünebilir faktörler makrofaj koloni stimüle edici faktör, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, interlökin-6 ve interlökin-11' dir.^{27 28 29}

Kronik böbrek yetmezliğinde, PTH, TNF α ve interlökin-1 beraber yükselirse osteoklastların farklı aşamalarındaki dönüşümünü stimüle eder.

Osteoblastlar ve kemik yıkımını aktive eden kemik yüzey hücreleri, PTH, interlökin-1 veya TNF α , kollajenaz³⁰ ve doku plazminojen aktivatör salınımını stimüle eder³¹, aynı zamanda kollajen³² ve DNA sentezini inhibe eder.³³

Tip 1 kollajen, matrix proteinleri ve yıkılmış kemik minerallerinin normal etkileşimi sonucu, lokal olarak kemotaktik faktörler salınır ve osteoklastlar bu kemotaktik faktörlerden etkilenir.

Kemotakside rol oynayan diğerk matriks proteinleri; osteokalsin, osteopontin ve kemik sialoproteinidir. Bu proteinler, tip 1 kollajen üzerinden birbirlerini etkilerler.³⁴ Osteopontin ve kemik sialoproteinini arjinin-glisin-aspartik asit dizini içerir. Osteoklast integrinleri hücre adhezyonu gerçekleşeceği zaman bu dizini tanır.³⁵ Bu iki kemotaktik faktör integrin $\alpha\beta3$ için doğal bağlanma bölgeleridir ve sonuçta kemotaksi ve osteoklastların rezorptif aktivitesi gerçekleşir.³⁶

Organize olmuş osteoklastlar ve matriks hücreleri *osteoklast clear zoneda* etkileşir. *Osteoklast clear zone* iyonlar için geçirgen değildir ve vakuolar ATP az ve katepsinlerin etkisiyle matriks parçalanması ve mineral ayrışması gerçekleşir. Yeniden yapılanma aktifleşince, kemik multinuklear osteoklastlar tarafından rezorbe edilir. Kemik rezorbe edildikten sonra kalsiyumun lokal konsantrasyonu artar ve kemik matriksindeki latent faktörler aktive olur (örneğin transforming growth faktör β) ve osteoklast aktivitesi azalır, osteoklastlar kemik yüzeyinden ayrılır ve apoptoz olur.

Aynı sinyallerin bazıları rezorptif aktiviteyi azaltır (transforming growth faktör β ve heparin bağlayıcı growth faktörler; örneğin fibroblast growth faktör), osteoblastları kemik yıkım boşluğuna getirir ve onları aktive eder. Bu süreç kemik yapımını başlatır, kemik yapımında osteoblast öncü hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması matriks (osteoid) sentezi, mineralizasyonu gerçekleşir. Lamellar kemik yapımı gerçekleşir. Yeniden yapılanma döngüsü sonunda üretilen kemik miktarı, rezorbe edilenden daha azdır. Ama bu fark önemsenmeyecek derecededir. Bu fark yaş ile birlikte artar, son dönem böbrek hastalığı olan yaşlı kişilerde osteopeni ROD'dan bağımsız olarak saptanır.

b.Osteitis fibrosa

ROD'un klasik histolojik formu osteitis fibrosadır. Sebepleri; sekonder hiperparatiroidizm, lokal salınan sitokinler ve 1,25 dihidroksivitamin D eksikliğidir. Osteitis fibrosada temel olarak kemik iliği fibrozisi olur. Kemik iliği mezenkimal hücreleri aktive olur, bu hücreler fibroblast benzeri hücrelere dönüşür ve fibroz doku peritrabeküler boşlukları kaplar. Bu hastalığın diğerk özelliği kemik yeniden yapılanma sıklığında artıştır, bu da kemik yıkımındaki artışa bağlıdır. Kemik yıkımında artış osteoklast sayısında ve aktivitesindeki artışa bağlıdır. Sonuç olarak osteoid miktarı artar ve lamellar olmayan kemik yapımı artmış olur. Bu iki özellik yüksek dönüşüm hızlı kemik döngüsünde temel olarak görülür.

Osteitis fibrosada anormal yeniden yapılanma aktivitesi sıklıkla uzun kemiklerin kortikal osteonlarında görülür. Yıkım ve yeniden yapılanmanın sonucu olarak kortikal gözenekli yapılarda artış olur. Kortikal osteonların yeniden yapılanmasında osteositler ve haversian kanallardaki astar hücreleri ile osteositler arasındaki ilişki rol oynar. Osteositler mekanik zorlanmayı ve lokal hasarı algırlar fakat fonksiyonları hormonlar ve sitokinler aracılığıyla düzenlenir. Uzun kemiklerde kemik yıkımının artması, kemik kitlesini azaltır fakat trabeküler kemikte yeni oluşan kemik birikimine bağlı kemik kitlesi azalmaz.

ROD'un patofizyolojisindeki diğer önemli faktör 1,25 dihidroksivitamin D eksikliğidir. Son dönem böbrek hastalığında bu eksiklik, kalsiyumun intestinal yetersiz emilimi ve PTH sekresyonunun artmasına bağlıdır. 1,25 dihidroksivitamin D osteoblast ve osteoklastlar için önemli bir farklılaşma faktörüdür. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda 1,25 dihidroksivitamin D eksikliğinin kemiğin histolojik yapısı üzerindeki etkilerini ayırmak zordur. 1,25 dihidroksivitamin D, ROD'un tüm formlarında eksiktir. 1,25 dihidroksivitamin D osteokalsin ve osteopontin genlerinin transkripsiyonunu artırır ve böylece kemik matriksi organizasyonu ve mineralizasyonu üzerinde önemli rol oynar. Osteokalsin ve osteopontin mineralizasyon sırasında farklılaşmış osteoblastlardan salgılanır. Bu matriks proteinlerinin sekresyonunun azalması, matriks organizasyonunu ve mineralizasyonunu etkiler.

1,25 dihidroksivitamin D aynı zamanda c-myc proto-onkogenini azaltarak hücre proliferasyonunu azaltır. Bu nedenle serum PTH seviyesi 1,25 dihidroksivitamin D kullanımı ile etkili bir şekilde düşürülürse dinamik kemik hastalığına sebep olabilir. Aslında ROD'un tedavisinde 1,25 dihidroksivitamin D kullanımının amacı hipokalsemiyi düzelterek ve PTH gen transkripsiyonunu azaltarak sekonder hiperparatroidizmi önlemektir. Hipokalsemi ve 1,25 dihidroksivitamin D eksikliği dışında, kromozomal delesyonlar, paratroid dokusunda vitamin D reseptörlerinin azalması da sekonder hiperparatroidizme sebep olur. KBH'nın evrelerine göre hedeflenen PTH değerleri tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6: KBH’da hedeflenen PTH değerleri

KBH evresi	GFH aralığı (ml/dk/1,73m²)	Hedef PTH (pg/ml)
3	30-59	35-70
4	15-29	70-110
5	<15 veya diyaliz	150-300

c.Osteomalazi

Son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde kemik hastalığı komponentlerinden biri osteomalazidir. Bu hastalık kemik döngüsü hızında azalma ile karakterizedir, mineralizasyon defekti vardır ve kemik matriksinde mineralize olmamış osteoid birikimi vardır. Son dönem böbrek yetmezliğindeki osteomalazide 1,25 dihidroksivitamin D eksikliğinin rolü belirsizdir. Osteomalazi son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan alüminyum ve diğer ağır metallerle ilişkilidir. İntoksikasyon sonucunda hatalı mineralizasyon olur ve farklılaşmamış osteoblastlar ile artmış matriks sentezi görülür. İntoksikasyon aynı zamanda osteoklastları da inhibe eder. Demire maruz kalma sonucunda da osteomalazi görülür.

Mineralize olmamış osteoidlerin birikimi, rezorptif aktiviteye karşın kemik döngüsünün azalması ve zayıf kemik oluşumuna sebep olur. Osteomalazili hastalarda iskelet deformiteleri, kemik ağrısı, kırıklar ve kaslarda güçsüzlük sıklıkla görülür. Osteodistrofinin bu formu vitamin D ile tedaviye dirençlidir.

d.Adinamik Kemik Hastalığı (AKH)

Sekonder hiperparatiroidisi olmayan (rneğin paratiroidektomi yapılmış), yüksek doz kalsiyum ve D vitamini ile tedavi edilmiş, DM’li veya alüminyum intoksikasyonu olan SDBY olan hastalarda dinamik kemik hastalığı sık görülür.

Periton diyalizi alan hastalarda, hemodiyaliz alan hastalara göre daha sık görülür. Diyalizat sıvısından kalsiyum transferi ve PTH’ın süpresyonu sonucu oluşur.

SDBY olan hastalarda PTH’ın fazla salgılanması kemik kemik yapım hızının normal aralıkta tutulabilmesi için gereklidir. PTH normal, dinamik kemik hastalığı olan kişilerde, kemik yapım spresrlerinin üretimi artmıştır veya kemik yapımı için gerekli destekleyiciler (büyüme faktörleri) retilmez; bu iki mekanizma da artmış PTH sekresyonuna olan ihtiyaı açıklar.

SDBY'de immün sistem aktive olur ve bazı süprese edici faktörler salgılanır. İnterlökin 11, osteoblastik kemik yapımını inhibe edebilir. İnterloklin 4 de süprese edici bir faktördür. İnterloklin 1 ve TNF α yeniden yapım döngüsünde aktivatör etki gösterirler fakat çözünebilir reseptörleri ve antagonistleri diyaliz sırasında artar. Eğer TNF α ve interloklin 1' in antagonistlerinin ve çözünebilir reseptörlerinin etkisi baskınsa supresif etki görülür. SDBY olan hastalarda diğer kemik yeniden yapımını inhibe eden faktörler nitroz oksit ve PTH ilişkili protein fragmanlarıdır.

SDBY'de kemik yeniden yapılanmasının direkt süpresyonu, kemik yapımı ve büyümesini sağlayan faktörlerin eksikliğinde de görülebilir. Osteojenik protein 1 (diğer ismi kemik morfojenik protein-7), normal renal tubular hücrelerinden sentezlenen potent osteoblast büyüme faktörüdür. Bu faktörün eksikliğinde daha fazla PTH'a ihtiyaç olur.

SDBY olan kişilerde osteopeniye sebep olan diğer faktör hipogonadizmdir. SDBY olan hem erkeklerde hem de kadınlarda gonadal steroidlerin serum konsantrasyonları gerek endokrin gerekse endokrin dışı sebeplere bağlı olarak azalır.

FSH ve LH sekresyonu azalır ve PRL sekresyonu artar. Sonuç olarak anovulasyon, amenore veya oligomenore, infertilite, impotans, libido kaybı, oligospermi ve jinekomasti görülebilir.

Adinamik kemik hastalığı çoğunlukla semptomlara sebep olmaz, genel popülasyonla karşılaştırıldığında kemik kırığı riski artar. Diğer osteodistrofi çeşitlerine sahip kişilerle karşılaştırıldığında adinamik kemik hastalığı olan kişilerin mortalitesi artmıştır. Adinamik kemik hastalığından kaynaklanan osteopenisi olan kişilerde mikrofraktürler kemik ağrısına sebep olabilir.

Bu hastalıkta yeniden yapılanma bölgelerinde azalma sonucu değiştirilebilir kalsiyum azalır ve sonuçta kemikte kalsiyum tutulumu azaldığı için bu hastalarda hiperkalsemi oluşur.²

e.Kemik biyopsisi

ROD'un tanısında altın standart halen kemik histolojisidir. Pratikte nadiren uygulanır ve esas olarak araştırma amaçlıdır. Alüminyum depolanmasının şiddetini ve miktarını değerlendirmek, hiperkalsemi etyolojisini araştırmak, açıklanamayan kemik ağrısını değerlendirmek amacıyla yapılabilir.

Yüksek dönüşüm hızlı üremik kemik hastalığında, kemikte osteoblast ve osteoklastların sayısı, kemik iliğinde fibrosis, mineralize olmamış matriks (osteoid)

miktarı artar. Tetrasiklinle işaretlenerek hesaplanan kemik oluşum hızı artar. Alüminyum boyanması genellikle azdır.³⁷

Moore C. ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada kemik histolojilerine bakılmıştır ve %16 adinamik kemik hastalığı, %72 hafif, orta hiperparatroidizm, %12 ciddi hiperparatroidizm saptanmıştır. Osteomalazi veya miksoüremik osteodistrofi tespit edilmemiştir.³⁸

2.1.7.7. Endokrin bozukluklar

Renal insülin atılımının azalmasına bağlı olarak dolaşımdaki insülin miktarı artar. GFH 10-20 ml/dk'nın altına düşünce glukoz intoleransı ortaya çıkar, sebebi periferik insülin direncidir. Açlık glukoz değerleri genellikle normaldir veya hafif yükselmiştir. Hiperglisemi veya hipoglisemi görülür.

KBY'de libido azalır ve impotans görülür. Erkeklerde testosteron seviyesi azalır, kadınlarda anovulasyon görülür. KBY'li hastalarda genellikle infertilite görülmesine rağmen, beslenmesi iyi olan diyaliz tedavisi alan kadınlar gebe kalabilirler. Bu yüzden gebelik istemeyen kadınlarda kontrasepsiyon önerilir.¹⁰

2.2.OSTEOPOROZ VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.2.1.Osteoporoz

2.2.1.1.Tanım

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.

2.2.1.2.Sınıflama

Osteoporoz için yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak bir çok sınıflama geliştirilmiştir. Bu sınıflama tablo 7' de görülmektedir.

Tablo 7: Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması

Yaşa göre	<ul style="list-style-type: none">• Juvenil• Erişkin• Senil
Etyolojiye göre	<ul style="list-style-type: none">• Primer• Sekonder
Lokalizasyona göre	<ul style="list-style-type: none">• Genel• Bölgesel
Tutulan kemik yapıya göre	<ul style="list-style-type: none">• Trabeküler• Kortikal
Histolojik görünümüne göre	<ul style="list-style-type: none">• Hızlı yapım-yıkım döngülü• Yavaş yapım-yıkım döngülü

Albright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır.

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz
2. 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen senil osteoporoz
3. Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedeninin ortaya koyulamadığı idiyoPATİK osteoporoz.

Daha sonraki yıllarda Riggs ve Melton tarafından postmenopozal osteoporoz için Tip I osteoporoz, senil osteoporoz için ise Tip II osteoporoz terimleri ortaya atılmıştır. Buna göre Tip I osteoporoz 75 yaşın altında oluşur; elbileği ve vertebra kırıkları ön plandadır. Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırığı ile karakterizedir

Tablo 8: Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırılması

	<i>Tip I Postmenopozal OP*</i>	<i>Tip II Senil OP</i>
Yaş	50-75	>75
Patogenez	Artmış osteoklastik aktivite Artmış kemik yıkımı	Azalmış osteoklastik aktivite Azalmış kemik yapımı
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal + trabeküler
Kırık lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Proksimal femur, humerus üst uç
Kemik kayıp hızı	Hızlı, kısa sürede	Yavaş, uzun sürede
Esas neden	Menopoz	Yaşlanma

* OP: Osteoporoz

Genel osteoporoz etkilenen kemik yapısına göre trabeküler ve kortikal osteoporoz olarak da sınıflandırılabilir. Kortikal kemik kaybı genellikle uzun kemiklerde kırıklara yol açmakta buna karşılık trabeküler kemik kaybı ise vertebralarda kama vertebra, balık vertebra veya tüm yüksekliğin azaldığı ezik vertebra gibi kırıklara neden olmaktadır. Osteoporoz kemiğin histolojik görünümüne göre de sınıflandırılabilir. İliak kristadan alınan biyopsiye dayanarak hızlı yapım-yıkım döngülü veya yavaş yapım-yıkım döngülü osteoporozdan sözedilebilir. Yüksek döngülü osteoporoz osteoid ve yıkım yüzeylerinin çokluğu ile karakterizedir; yavaş döngülü osteoporozda ise küçük osteoidler görülür. Etyolojik nedene göre osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır (tablo 9). Primer osteoporozda hastalığa neden olabilecek bilinen bir hastalık veya faktör yoktur. Primer osteoporoz postmenopozal, senil ve idiyopatik olarak üçe ayrılır. İdiyopatik osteoporozda menopoz ve yaşlılık sözkonusu değildir. İdiyopatik osteoporozun juvenil tipi çok seyrek görülür. Genellikle puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda rastlanmaktadır. Erişkin idiyopatik osteoporozu da oldukça seyrek görülür. Daha çok genç erkek ve menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda görülür. Osteoporoz lokalizasyona göre de genel ve bölgesel osteoporoz olarak sınıflandırılabilir. Bölgesel osteoporoz çoğunlukla immobilizasyon olmak üzere altta yatan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar.

İmmobilizasyon dışında kırıklar, romatoid artrit, osteomyelit, tümörler, refleks sempatik distrofi gibi nedenlere bağlı olarak bölgesel osteoporoz ortaya çıkabilir.

Tablo 9: Osteoporozda etyolojik sınıflama

PRİMER	İdiyopatik - Juvenil - Erişkin Postmenopozal Senil
SEKONDER	
Endokrin nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Hipogonadizm• Over agenezisi• Hipertiroidi• Hiperparatiroidi• Cushing hastalığı• Diabetes mellitus
Gastrointestinal nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Subtotal gastrektomi• Malabsorbsiyon• Kronik obstrüktif sarılık• Ağır malnütrisyon• Primer bilier siroz
Bağdokusu hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">• Romatoid artrit• Ehler Danlos sendromu• Osteogenesis imperfekta• Homosistinüri• Marfan sendromu
Diyetle ilgili nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Diyetle kalsiyum azlığı• Artmış protein tüketimi
İmmobilizasyon	
Malign hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Multiple myelom• Sistemik mastositozis• Lenfoma• Yaygın karsinom

İlaç kullanımı	<ul style="list-style-type: none">• Heparin• Glikokortikoidler• Antikonvulzanlar• Metotreksat
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Alkolizm• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı• Sigara

2.2.1.3.Epidemiyoloji

Ortalama yaşam süresinin giderek artmasına bağlı olarak osteoporozla bağlı kırıklar çok önemli bir sağlık sorunu durumuna gelmiştir. Osteoporozla bağlı kırıklar en çok omurgalarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir ancak kemik mineral yoğunluğunun çok azaldığı durumlarda tüm bölgeler risk altındadır. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşırken %15-20 oranında ölümlerle sonuçlanabilen kalça kırığı özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından çok önemlidir.

Osteoporozla ilişkin epidemiyolojik bilgiler tanı kriterlerinin olmaması ve kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon sağlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak oldukça kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla hastalığın en önemli objektif bulgusu olan kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Kalça kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla ekonomik yük, sakatlık ve ölüme neden olmaktadır. Osteoporozla yönelik epidemiyolojik çalışmalar ilk olarak kalça kırıkları ile başlatılmıştır. Kalça kırığı hastaneye yatma nedeni olduğundan bu konudaki çalışmalarda veriler gerçeğe en yakın olanlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 1.5 milyon kırık olgusu olduğu bildirilmiştir. Bu kırıkların 250.000'i kalça, 250.000'i el bileği ve 500.000'den fazlası vertebra kırıklarıdır. Bu hastaların yaklaşık yarısı ise yaşamlarına özürlü olarak devam etmek zorunda kalmaktadır. Kalça kırığı insidansının en yüksek olduğu ülkeler İskandinav ülkeleridir. Kalça kırığı riski yaşla birlikte artmaktadır. Kalça kırıklarında başlıca iki anatomik tip vardır; intertrokanterik kırıklar ve femur kırıkları. Yapılan çalışmalarda yaşlanma ve trabeküler kemik yoğunluğunda azalmanın intertrokanterik kırıklar için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir; öte yandan femur kırıklarında herediter yatkınlığın rol oynadığı bildirilmiştir. Kalça kırıklarında etkili olduğu saptanan başka önemli bir faktör de kalça

ekseni uzunluğudur. Kalça eksen uzunluğu her standart sapma artışında kırık riski 1.8 kez artmaktadır. 80 yaşında kalça kırığı prevalansı %6'dır. Tüm kalça kırıklarının %98'i 35 yaşın üzerindeki kişilerde, %8'i de kadınlarda görülmektedir. Yaş ve cinse ayarlanmış kalça kırığı hızı siyahlara ve Asya toplumlarına oranla beyazlarda daha yüksektir. Kemik mineral dansitesi de kırık sıklığı ile ilişkili olmakla birlikte çeşitli toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Örneğin Japon kadınlarda kemik dansitesi düşük olmasına karşın kalça kırığı sıklığı beyaz kadınlarda %50 daha azdır. Türkiye'nin de katıldığı MEDOS çalışmasında da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir. MEDOS çalışmasında ayrıca ülkelere göre kalça kırığının kadın ve erkek farklılıkları ortaya konmuştur.

Kalça kırıkları kış aylarında daha fazla görülmekte ve büyük bir bölümü ev içi düşmeler sonucunda oluşmaktadır. Birçok çalışmada kentlerde yaşayanlarda kalça kırığı kırsal kesimlerde yaşayanlara oranla daha fazla gözlenmektedir.

Osteoporozla bağlı vertebra kırıklarına ilişkin epidemiyolojik bilgiler kalça kırıklarında olduğu kadar yeterli ve kesin değildir. Bunun en önemli nedenleri vertebra kırıklarının çoğu kez asemptomatik olması ve bazen tesadüfen saptanmasıdır. Buna ek olarak vertebra kırıkları için farklı tanımların yapılması ve standart bir ölçüm yönteminin olmaması da bu konudaki bilgilerimizi sınırlamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaş üzerindeki beyaz kadınlarda yıllık omurga kırığı insidansı %1.8 olarak bildirilmiştir. Bu oran kalça kırığının yaklaşık üç katıdır. Türkiye'de vertebral deformite prevalansı değişik yöntemlerle %40.5-45.3 arasında bulunmuştur. Omurga deformiteleri kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte ve sıklık yaşla birlikte artmaktadır. Kalsiyumdan fakir diyet, ağırlık bindirici aktivite eksikliği vertebra kırıkları için önemli risk faktörleridir. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler belirlenebilir ve değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırık oluşumu önlenir. Sözügeçen risk faktörleri tablo 10'da gösterilmiştir. Osteoporoz için belirlenmiş risk faktörleri kemik kitlesindeki değişikliğin %20-40'ını yansıtır.³⁹

Tablo 10: Osteoporozaya yönelik risk faktörleri

Yapısal ve genetik faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Yaşlanma• Düşük kemik kitlesi• Kadın cinsiyet• Beyaz ırk• Annede osteoporoz varlığı• Erken menopoz• İnce vücut yapısı
Yaşam biçimi ve/veya beslenme	<ul style="list-style-type: none">• İnaktif ve sedanter yaşam• Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet• Alkol kullanımı• Sigara
Tıbbi durumlar	<ul style="list-style-type: none">• Kullanılan ilaçlar (kortizon, metotreksat gibi)• İmmobilizasyon• Amenore
Düşmeye yönelik kişisel ve çevresel risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none">• Denge ve normal yürümenin bozulması• Sedatif kullanımı• Kas zayıflığı• Kognitif bozukluklar

Sekonder osteoporoz nedenlerinden ROD, böbrek yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan kompleks bir kemik hastalığıdır. Osteoporoz bu hastalığın yalnızca bir parçasıdır. Böbrek hastalığında osteoporoz biyolojik aktif D vitamini üretimi yetersizliğine bağlı ortaya çıkar. Osteoporoz tedavisinde verilen ilaçların, böbrek hastalığı veya yetmezliği olan kişilerde görülen kemik hastalığında uygun olup olmadığı halen belirsizdir.⁴⁰

2.2.1.4. Kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi

Kemik mineral dansitesinin DEXA ile değerlendirilmesi osteoporotik ve sağlıklı kişilerde kemik gücünü gösteren güçlü bir belirleyicidir. DEXA doğru, hızlı ve noninvaziv bir yöntemdir.⁴¹

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.⁴²

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

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.

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.⁴³

2.2.2.KBH' lı hastalarda 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.

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 grubundaki 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.

2.2.2.1.KBH' da Osteoporoz Tanısı

Çift tetrasiklin işaretli kemik histomorfometri en iyi tanısal testtir. ROD'un çeşitleri dışlandıktan sonra, azalmış trabeküler kemik volümü 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 dinamik 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 molabsorbsiyonu 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.⁴⁰

Osteoporoz ve üremik kemik hastalığı birlikte bulunan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kırık riskinde artış, morbidite ve mortalitede normal popülasyona göre artış gözlenir.⁵

2.3.KEMİK DÖNGÜSÜNDE ROL OYNAYAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

2.3.1.Osteoporozda biyokimyasal belirteçlerin yeri

Osteoporoz tanımsal olarak kemik kitlesindeki azalma ve bu kaybın bir sonucu olarak kırık riskindeki artmadır. Bununla birlikte bu tanımlama bütünüyle statiktir ve kemiğin dinamik yapısıyla örtüşmez. Konu osteoporoza bağlı kırıklar yönüyle ele alındığında ise gerek biyokimyasal belirteçler gerekse iliak biyopsi gibi direk ölçümlerle saptanan kemik kayıp hızının kırık riski ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle menopozdan sonraki ilk 15 yıl içinde hızlı kemik kaybeden kadınların kırık riski yaklaşık 2 kat artmaktadır.

Osteoporoz tedavisinde çok çeşitli tedavi ajanları kullanılmaktadır. Osteoporozun medikal tedavisinde genellikle asemptomatik olan hastaların yıllarca sürecek bir ilaç tedavisini kabullenmeleri zor olmaktadır. KMD'deki değişiklikler ise oldukça yavaş seyretmektedir ve tutarlılık hata payı da göz önüne alındığında beklenen sonuçları vermeyebilir.

Antirezorptif tedavi ajanlarının çoğu kemik döngüsünü yavaşlatır ve kemik yıkımı, kemik yapımından önce olduğuna göre tedavi öncesi ölçülen bir kemik yıkımı belirtecinin üç ay sonra tekrarlanması postmenopozal osteoporozda kullanılan tedavi ajanlarının etkinliği hakkında bir fikir verir. Kemik yapım belirteçleri ise genellikle kortizona bağlı osteoporozda önem kazanmaktadır. Tedavi izlemede ise kemik yıkım belirteçlerinden biraz daha geç (4-6 ay kadar sonra) tedaviye cevap verirler. Bu anlamda biyokimyasal belirteçlerin klinik araştırmalarda oldukça yararlı veriler sağladığı, klinik pratikte ise tedavi etkinliğini değerlendirmede ve hastanın tedaviye toleransını arttırmada yararlı olduğu söylenebilir.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllüğü son yıllarda kullanılan tekniklerin geliştirilmesiyle (insan-monoklonal antikorlarının kullanılması gibi) artmakla beraber sonuçta ortaya konulan kemiğin ekstrasellüler matriksinin kompleks içeriği ve eldeki kitlerin çeşitliliği klinisyenleri pek çok problemle yüz yüze getirmektedir. Ayrıca farklı tedavi ajanları kemik belirteçlerini farklı, hatta birbirinin karşıtı yönde de etkileyebilmektedir. Kemik belirteçlerinin klinik yararlanımında uzun süreli tutarlılık hata payı göz önüne alınmalıdır. Delmas'ın tedavi görmeyen osteoporozlu kadınlarda yaptığı bir çalışmada, 15 ay içinde kemik yapım ve kemik yıkım belirteçlerinin 7 kez ölçülmesi sonucunda kemik yapım belirteçlerindeki tutarlılık hata payı %11-15, kemik yıkım belirteçlerinde ise %25-30 gibi değerler bulunmuştur. Osteoporozda görülen kemik kaybı, kemik yıkımı ve kemik yapımı arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Menopoza kadar kemik döngüsünde kısmen küçük değişiklikler olurken menopozdan sonra kemik yıkımının kemik yapımından fazla olması nedeniyle kemik döngüsü premenopoz değerlerinin %60-80'inin üzerine çıkabilir.⁴²

2.3.2.KBH' da biyokimyasal belirteçlerin yeri

Hemodiyaliz hastalarında kemik yıkım belirteçlerinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır.⁴⁴ Kemik mineral dansitesindeki azalma ile paralel olarak serum ve idrar Ntx değerleri artar. Adinamik kemik hastalığı olan hemodiyaliz hastalarında serum Ntx değerlerinin yükseldiği saptanmıştır, sensitivitesi %64, spesifitesi %78'dir. Ntx idrarla atılır, KBH'lı hastalarda GFH'nin azalmasına bağlı olarak vücutta birikir bu yüzden renal disfonksiyonda bu belirteci değerlendirmek zordur. Serum Ntx hafif renal disfonksiyonu olan hastalarda yararlıdır.⁴⁵

Tablo 11 : Kemik yapımını gösteren biyokimyasal belirteçler

Kemik spesifik alkalen fosfataz
Tip I kollajen C-terminal propeptid
Tip I kollajen N-terminal propeptid
Osteokalsin

Tablo 12: Kemik yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçler

Tip 1 kollajen çapraz bağlı N- telopeptit
Tip 1 kollajen çapraz bağlı C- telopeptit
Pridinoline
Deoksi pridinoline
Tartrat dirençli asid fosfataz
Hidroksiprolin

2.3.3. Kemik yapımını gösteren belirteçler

Kemik yapımını gösteren belirteçler, osteoblastik aktiviteyi gösterir.

2.3.3.1. Osteokalsin

Osteokalsin, diğer adıyla GLA proteini kemik matriksini oluşturan non kollajen bir proteindir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentez edilir ve sentezin tamamlanmasından sonra osteokalsinin büyük bir bölümü kemik matriksinde yer alır, kalan kısmı da kan dolaşımına katılır. Osteokalsinin kan dolaşımına katılan miktarı kemik yapımını bize yansıtmaktadır. Kalsitriol ve K vitaminin osteokalsin oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca, glukokortikoidlerin, insulin ve östrojenin de osteokalsin miktarını arttırdığı gözlenmiştir. Osteokalsin seviyelerinin osteoporozun yanı sıra Paget hastalığında, primer ve sekonder hiperparatiroidizmde, kemik metastazlarında ve böbrek yetersizliğinde arttığı bildirilmiştir.

2.3.3.2. Tip I kollajen C-terminal propeptid

Tip I kollajen üçlü helisel bir moleküle sahiptir. Bütün bağ dokularında fibröz formu oluştururlar. Prokollajen I adı verilen öncü molekül olarak sentez edilirler. Prokollajen I kollajen üretimini ve büyümeyi gösteren biokimyasal bir belirteçtir. Serumda prokollajen I karboksi peptid olarak ölçülürler. Prokollajenler kollajen yapı tamamlanırken eklenen amino ve karboksi terminallerini oluşturan peptidleri içerirler. Kemik yapımı zayıfladığı zaman dolaşımdaki prokollajen I konsantrasyonu yükselir, uygun tedaviler (kalsitonin, bifosfonat gibi) yapıldığı zaman prokollajen I konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiştir.

2.3.3.3.Kemik alkali fosfataz (BALP)

Alkali fosfatazın 4 izoenzimi vardır. Bunlar plasental, intestinal, germinal ve karaciğer/kemik/böbrek izoenzimleridir. Karaciğer/kemik/böbrek izoenzimi predominant formda bulunur. Kemik alkali fosfataz izoformunun, diğer izoformlardan ayrı olarak ölçülebilmesi bu proteinler arasındaki sialik asit ve N-asetil glukozamine rezidülerinde farklılık sayesinde olur. Ayrıca Paget hastalığında primer hiperparatiroidizmde, osteomalazide metastatik karsinomalarda BALP konsantrasyonu artmaktadır. Hipotiroidizmde BALP değerlerinin azaldığı gözlenmiştir.

2.3.4.Kemik yıkımını gösteren belirteçleri

2.3.4.1.Hidroksiprolin

Kollajen dokuda bulunur, %13 aminoasit ihtiva eder. Hidroksiprolinin büyük bir bölümü kollajen yıkımından dolayı vücut sıvılarına geçer ve bol miktarda bulunur. Toplam vücut kollajenin yaklaşık olarak %50'si kemiklerde bulunur, üriner hidroksiprolin olarak atılır. Bu özelliğinden dolayı hidroksiprolin genel olarak bir kemik yıkım belirteci olarak kabul edilir. İdrarda total hidroksiprolinin %10'u bulunmaktadır. Hidrosiprolin kemik yıkımı dışında renal ve hepatik fonksiyonların sonucu olarak da oluşabilir. Üriner hidroksiprolin konsantrasyonunun et ve balık diyetinde de arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, cilt ve kıkırdak dokudaki kollajen turnover'larda ve akut enfeksiyonlarda da üriner hidroksiprolin artar.

2.3.4.2.Kollajen çapraz bağlı molekülleri

a.Piridinolin ve deokspiridinolin

Piridinolin ve deokspiridinolin kemikteki Tip I kollajende bulunan çapraz bağları oluştururlar. Kollajen matriks yapı tamamlandıktan sonra kollajen fibrillerinin arasında bulunan bu moleküller, fibrin yıkımı sonucu ortaya çıkarlar. Bu çapraz bağlardan piridinolin daha çok kıkırdaktaki olmak üzere hem kemik hem de kıkırdaktaki kollajende bulunurken deokspiridinolin sadece kemikteki kollajen yıkımını yansıtır. Bununla birlikte üriner piridinolin ve deokspiridinolin konsantrasyonlarının kemik yıkımını doğrudan yansıttığı kabul edilmektedir. Kollajen çapraz bağları da denilen bu iki üriner belirteç, kollajen yapısında önemli rol oynar. Deokspiridinolin çapraz bağları, kollajen dokusundaki toplam çapraz bağların %21'ini teşkil eder. Kollajen çapraz bağları HP-LC, enzimimmunoassay, radyoimmunoassay metodlarıyla ölçülebilirler. Piridinolin ve deokspiridinolinin üriner seviyeleri postmenopozal

kadınlarda da artmaktadır. Ayrıca primer hiperparatiroidi de üç kat, hipertiroidizmde beş kat ve paget hastalığında ise oniki kat arttığı yayınlanmıştır. Kollajen çapraz bağları ile kemik yıkımı ve kemik histomorfometrisi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.⁴²

b. Tip 1 Kollajenin N-Telopeptit ve C-Telopeptit Çapraz Bağ Yıkım Ürünleri [Ntx, β -Crosslab (β Ctx)]

Kollajen molekülünün çapraz bağları amino ve karboksiterminal telopeptit denilen bölgesindedir. Sadece yeni üretilen kollajenden köken alırlar. Ntx kemiğe daha spesifiktir. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum ve idrar düzeyleri artar. Diürnal ritm vardır. Postmenopozal kadınlarda Ntx ile piridinolin paralellik gösterir. Ctx gıdalardan ve böbrek fonksiyonlarından etkilenir.^{46 47}

Kemik döngüsündeki hız kemik kırığı için bağımsız risk faktörüdür. Aynı zamanda gelecekteki kemik kaybını belirler. Kemik yıkım belirteçleri, kemik yapım belirteçlerine göre gelecekteki kemik kitlesi hakkında daha iyi bilgi verir ve düşük KMD ile uyumludur. Tip 1 kollajen yıkımı ile oluşan cross-linked N-telopeptidin serumdaki değeri, kemik yıkım belirteci olarak kullanılmaktadır.⁴⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Hastaları:

Çalışmamıza katılmak üzere Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İç Hastalıkları A.D. Nefroloji B.D. polikliniğine başvuran evre 2-4 kronik böbrek hastalığı olan yaşları 20 ile 70 arası değişen ($55,6 \pm 14,8$) 37 hasta saptandı. Kontrol grupları Fizik tedavi ve rehabilitasyon A.D.ve Endokrinoloji B.D. polikliniklerine başvurup tetkik edilen hastalardan oluşmaktaydı. Osteoporozu olanlar ve olmayanlar çalışmaya ardışık olarak alındılar. Osteoporoz grubu olarak femur veya lomber vertebrada T skor ' $<-2,5$ ' olan yaşları 40 ile 70 arasında ($59,5 \pm 9,2$) değişen 26 osteoporozlu hasta kabul edildi. Sağlıklı kontrol grubu olarak yaşları 30 ile 65 arasında ($49,8 \pm 8,8$) değişen diabetes mellitus dışında ek hastalığı olmayan 22 hasta alındı. Sağlıklı kontrol grubu hastalarında osteoporoz yoktu, femur ya da lomber vertebra T skor ' -1 ve ' $-2,5$ ' arası olan osteopenili ya da normal hastalar kabul edildi. '03.01.2008' tarihli, '2008/1' oturum numaralı, karar numarası '9' olan etik kurul başkanlığı araştırma başvuru onayı alındı.

Her katılımcıya sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgi verilip aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmamız KSÜ Bilimsel araştırma ve proje bölümü tarafından desteklendi (proje no:2008/3-5D). Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda, Klinik Biyokimya Anabilimdalı'nın katkılarıyla Eylül 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında yürütüldü.

KBH grubunda çalışmaya alınma kriterleri:

- a. Diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı dışında kemik metabolizmasını etkileyen başka hastalığı olmayanlar
- b. Kortikosteroid, antikonvülzan, metotreksat, heparin, östrojen, tiroid hormonu, D vitamini veya oral kalsiyum kullanmayan hastalar
- c. Karaciğer ve tiroid fonksiyonları normal olan hastalar
- d. Aktif enfeksiyonu olmayan hastalar

Hastaların yaş, DM, HT, KVH varlığı, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), menopozda olup olmadıkları, GFH, proteinüri, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, parathormon (PTH), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT) değerleri kaydedildi. VKİ, vücut ağırlığı (kg) boyun karesine (m²) bölünerek hesaplandı. PTH, KBH evrelerine göre düşük, normal, yüksek olarak sınıflandırıldı. GFH Cockcroft-Gault denklemi ile hesaplandı. KMD, DEXA (Hologic QDR 4500 – Bedford, MA) ile ölçüldü. Kemik döngüsü parametresi olarak kemik yıkım belirteçleri olan idrarda hidroksiprolin ve serumda Ntx ölçüldü. Serumda 1,25 dihidroksivitamin D ölçümü yapıldı.

3.2.Biyokimyasal Değerlendirme

Serum Ntx ve 1,25 dihidroksivitamin D için 10-12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08:00-10:00 arasında, jel separatörlü tüpe alınan kan örnekleri, 2000 rpm'de 10 dakika çevrilerek serumları ayrıştırıldı. Hidroksiprolin için spot idrar örnekleri üç günlük jelatin içermeyen diyet sonrası 10-12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08:00-10:00 arasında alındı. Serumlar ve idrar örnekleri -80°C'de saklandı.

Serumda 1,25 dihidroksivitamin D ölçümü için ekstraksiyon sonrası radioimmunoassay (RIA), Biosource marka kit (Belçika) kullanıldı. Serumda Ntx ölçümü için ELISA, osteomark marka kit (ABD) kullanıldı.

Spot idrar örneklerinde hidroksiprolin düzeyi Reddy ve Enweka yöntemine göre saptandı. İdrar örnekleri 120°C’de 20 dakika 10 mol/L NaOH ile hidroliz edildi. Hidroliz olan örneğin üzerine 0,056 mol/L kloramin T ilave edilerek 20 dakika reaksiyon oluşturulması için oda ısısında bekletildi. Daha sonra üzerine 1 mol/L Ehrlich ayırıcı ilave edilerek renk değişimi sağlandı. Örnekler 1500 devir/dk.’da 10 dakika +4°C’de santrüfjü edildi ve üsteki süpernatant 1 cm’lik küvetlere aktarılarak 550 nm dalga boyunda absorbans ölçüldü. Sonuçlar standart eğriden karşılaştırılarak değerlendirildi. İdrar HP’inin idrar kreatinine oranı hesaplandı.

3.3.KMD değerlendirmesi:

L2-L4 vertebra, femur ve sol ön kol KMD ölçümleri DEXA (Hologic QDR 4500 – Bedford, MA) tekniği ile yapıldı.

3.4.İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS 16.0 paket programı ile incelendi. Gruplara ait parametrik ortalamaların karşılaştırılması için ‘One-Way Anova’ ikili karşılaştırmada ‘post hoc’ testi kullanıldı. Parametrik olmayan değerlerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney testi kullanıldı. KBH grubunda erkek ve kadınlar arasında HP, 1,25 dihidroksivitamin D, Ntx, ön kol femur, lomber vertebra T ve Z skor ölçümleri arasında independent t test yapıldı. KBH grubunda DEXA ve PTH, 1,25 dihidroksivitamin D, NTx ve HP parametreleri arasındaki ilişkiyi saptamak için çoklu regresyon analizi, PTH, 1,25 dihidroksivitamin D, NTx için korelasyon analizi yapıldı. P-değeri 0,05’in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

KBH grubu ile osteoporoz grubu ve KBH grubu ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık yoktu. Osteoporoz grubunun yaş ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (55,6 ± 14,8, 59,5 ± 9,2, 49,8 ± 8,8, p=0,215, p=0,075, p<0.001 sırasıyla).

Osteoporoz grubunda, KBH ve sağlıklı kontrol grubuna göre erkek hasta sayısı az bulundu (K/E; 24/2, 21/16, 17/5, p=0.007 sırasıyla) .

Osteoporoz grubunda KBH grubuna göre, DEXA ile KMD ölçümlerinde ön kol (T skor ‘-2,3 ± 1,39’, ‘-1,9 ± 1,14’ p=0,135; Z skor ‘-0,93 ± 1,26’, ‘-0,91 ± 1,16’ p=0,932 sırasıyla), femur (T skor ‘-1,4 ± 1,09’, ‘-1,05 ± 1,31’ p=0,151; Z skor ‘-0,5 ±

1,15', '-0,21 ± 1,4' p=0,361 sırasıyla) T ve Z skor ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Osteoporoz grubunda KBH grubuna göre lomber vertebra T ve Z skor istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (T skor '-3,1 ± 0,59', '-1,6 ± 1,52' p< 0,001; Z skor '-1,6±1,04', '-0,5±1,61' p=0,003 sırasıyla). KBH grubu ile osteoporoz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ön kol (T skor '-1,9 ± 1,14', '-2,3 ± 1,39', '-0,6 ± 0,89' p< 0,001; Z skor '-0,91 ± 1,16', '-0,93 ± 1,26', '0,08 ± 0,88' p=0,002, p=0,003 sırasıyla), lomber vertebra (T skor '-1,6 ± 1,52', '-3,1 ± 0,59', '-0,4 ± 1,15' p< 0,001; Z skor '-0,5±1,61', '-1,6±1,04', '0,32 ± 1,13' p=0,016, <0,001 sırasıyla) ve femur (T skor '-1,05 ± 1,31', '-1,4 ± 1,09', '0,15 ± 0,81' p< 0,001; Z skor '-0,21 ± 1,4', '-0,5 ± 1,15', '0,6 ± 0,81' p=0,014, p= 0,002) T ve Z skor ölçümleri anlamlı derecede düşüktü.

Serumda Ntx değerleri KBH grubunda, osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, osteoporoz grubunda ise sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (24,7 ± 18,3 nmol BCE, 15,3 ± 2,9 nmol BCE 10,86 ± 4,3 nmol BCE, p= 0,013, p<0,001, p=0,001 sırasıyla)

İdrarda hidroksiprolin KBH grubunda, osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Osteoporoz grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (53,67 ± 16,2 mg/24 saat, 42,8 ± 8,8 mg/24 saat, 40,9 ± 8,4 mg/24 saat, p=0.001, p<0,001, p=0,395 sırasıyla)

1,25 dihidroksivitamin D, KBH grubunda ve osteoporoz grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,968 p=0,123 p=0,105 sırasıyla)

VKİ, sağlıklı kontrol grubunda KBH grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,008). Osteoporoz grubu ile KBH grubu arasında ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (31,6 ± 5,9, 29,4 ± 5,3, 33,7 ± 6,1, p=0.145, p=0,224 sırasıyla)

Gruplar arasında biyokimyasal parametreler açısından BUN, kreatinin ve PTH hariç istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

GFH, KBH grubunda osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Osteoporoz grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun GFH değerleri normal sınırlarda bulundu. (36,3 ± 13,8, 107,8 ± 26,7, 121,2 ± 25,7, p<0.001 sırasıyla)

PTH, KBH grubunda 37 hastanın üçünde düşük, beşinde normal, yirmidokuzunda yüksek tespit edildi. PTH, osteoporoz grubunda ve sağlıklı kontrol

grubunda normal bulundu. KBH grubunda ortalama PTH, osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.($125,8 \pm 59,5$, $39,9 \pm 16,2$ ve $29,7 \pm 9,06$, $p<0.001$ sırasıyla)

Çalışmamızda evre 2-4 KBH olan hastalarda PTH ykseklęi tespit edildi. PTH ve 1,25 dihidroksivitamin D arasında negatif korelasyon saptandı. ($r= -0.35$, $p=0.03$)

KBH grubunda ön kol DEXA'da %38 osteoporotik, %38 osteopenik, %24 normal KMD değerleri tespit edilmesine rağmen, KBH grubunda osteoporoz grubuna göre NTx değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır. PTH ve serum Ntx arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r=0,35$, $p=0.04$)

Tablo 13: Çalışmaya katılan KBH, osteoporoz ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş, biyokimyasal değerler ve DEXA değerlerinin karşılaştırılması

	KBH grubu (Ort ±SS)	OP* grubu (Ort ±SS)		KBH grubu (Ort ±SS)	Sağlıklı Kontrol Grubu (Ort ±SS)		OP grubu (Ort ±SS)	Sağlıklı Kontrol Grubu (Ort ±SS)	
Yaş (yıl)	55,6±14,8	59,5 ± 9,2	p=0,215	55,6±14,8	49,8 ± 8,8	p=0,075	59,5 ± 9,2	49,8 ± 8,8	p<0.001
GFH (ml/dk)	36,3±13,8	107,8±26,7	p<0.001	36,3±13,8	121,2±25,7	p<0.001	107,8±26,7	121,2±25,7	p=0,09
VKİ (kg/m ²)	29,4±5,3	31,6±5,9	p=0,145	29,4±5,3	33,7±6,1	p=0,008	31,6±5,9	33,7±6,1	p=0,224
PTH (pg/ml)	125,8±59,5	39,9±16,2	p<0.001	125,8±9,7	29,7±9,06	p<0.001	39,9±16,2	29,7±9,06	p=0,388
BUN (mg/dl)	34,5±14,5	20,3±2,8	p<0.001	34,5±14,5	19±1,9	p<0.001	20,3±2,8	19±1,9	p=0,639
Cre (mg/dl)	2,44±0,8	0,66±0,08	p<0.001	2,44±0,8	0,76±0,1	p<0.001	0,66±0,08	0,76±0,1	p=0,855
Ca (mg/dl)	8,6±0,6	8,7±0,17	p=0,231	8,6±0,6	8,7±0,16	p=0,185	8,7±0,17	8,7±0,16	p=0,861
P (mg/dl)	4,7±5,03	3,08±0,39	p=0,056	4,7±5,03	3,1±0,39	p=0,081	3,08±0,39	3,1±0,39	p=0,946
Alb. (g/dl)	4,2±5,4	3,8±0,24	p=0,623	4,2±5,4	3,7±0,18	p=0,605	3,8±0,24	3,7±0,18	p=0,965
Ntx (nmol BCE)	24,7±18,3	15,3±2,9	p=0.013	24,7±18,3	10,86±4,3	p<0.001	15,3±2,9	10,86±4,3	p=0.001
HP (mg/24 saat)	53,67±16,2	42,8±8,8	p=0.001	53,67±16,2	40,9±8,4	p<0.001	42,8±8,8	40,9±8,4	p=0,395
1,25 dihidroksi Vitamin D (pg/ml)	29,4±23,3	28,1±16,2	p=0,968	29,4±23,3	40,5±20,8	p=0,123	28,1±16,2	40,5±20,8	p=0,105
Ön kol T skor	-1,9±1,14	-2,3±1,39	p=0,135	-1,9±1,14	-0,6±0,89	p=0.002	-2,3±1,39	-0,6±0,89	p=0.003
Femur T skor	-1,05±1,31	-1,4±1,09	p=0,151	-1,05±1,31	0,15±0,81	p<0.001	-1,4±1,09	0,15±1,31	p<0.001
Lomber vertebra T skor	-1,6±1,52	-3,1±0,59	p<0.001	-1,6±1,52	-0,4±1,15	p<0.001	-3,1±0,59	-0,4±1,15	p<0.001
Ön kol Z skor	-0,91±1,16	-0,93±1,26	p=0,932	-0,91±1,16	0,08±0,88	p=0.002	-0,93±1,26	0,08±0,88	p=0.003
Femur Z skor	-0,21±1,4	-0,5±1,15	p=0,361	-0,21±1,4	0,6±0,81	p=0.014	-0,5±1,15	0,6±0,81	p=0.002
Lomber vertebra Z skor	-0,5±1,61	-1,6±1,04	p=0.003	-0,5±1,61	0,32±1,13	p=0.016	-1,6±1,04	0,32±1,13	p<0.001

* OP:Osteoporoz

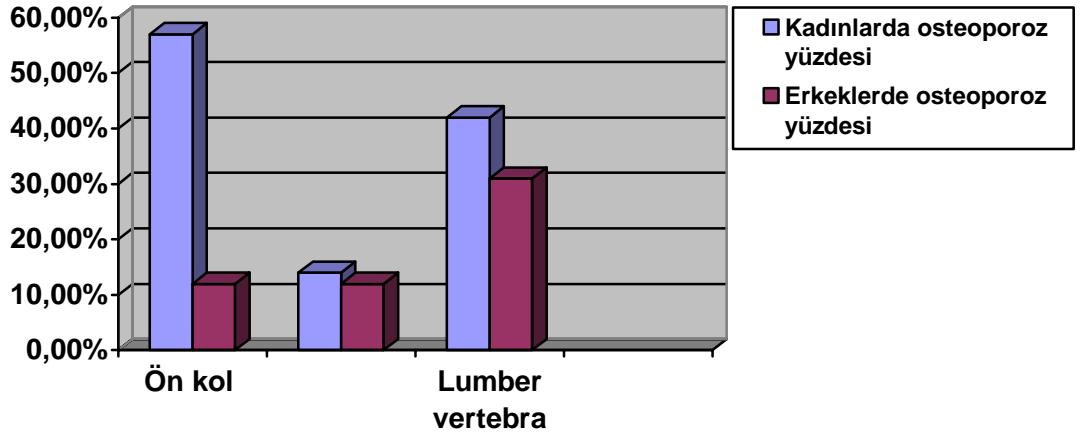
Tablo 14: Çalışmaya katılan KBH, osteoporoz ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik özelliklerinin, PTH ve DEXA değerlerinin karşılaştırılması

<i>Parametreler</i>	<i>KBH grubu</i>	<i>Osteoporoz grubu</i>	<i>Sağlıklı kontrol</i>
	N	N	N
<i>Cins</i>			
Kadın	21	24	17
Erkek	16	2	5
<i>DM</i>			
Var	23	14	17
Yok	14	12	5
<i>Sigara</i>			
Var	5	1	5
Yok	32	25	17
<i>KVH</i>			
Var	15	1	2
Yok	22	25	20
<i>PTH</i>			
Düşük	3	0	0
Normal	5	26	22
Yüksek	29	0	0
<i>Ön kol T skor</i>			
Normal	9	4	13
Osteopenik	14	8	9
Osteoporotik	14	14	0
<i>Femur. T skor</i>			
Normal	18	7	20
Osteopenik	14	14	2
Osteoporotik	5	5	0
<i>Lomber vertebra T skor</i>			
Normal	10	0	13
Osteopenik	13	2	9
Osteoporotik	14	24	0

Tablo 15: Çalışmaya katılan kadınlardaki menopoz oranları

	<i>KBH grubu</i>	<i>Osteoporoz grubu</i>	<i>Sağlıklı kontrol grubu</i>
Menopoz var	15	16	9
Menopoz yok	6	8	8

Çalışmaya KBH grubunda, yirmibir kadın, onaltı erkek hasta alındı. KBH grubunda osteoporozlu kadın sayısı T skor değerlerine göre ön kolda onbir, femurda üç, lomber vertebrada dokuz bulundu. KBH grubundaki erkeklerde ise sırasıyla üç, iki ve beş bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 16)



Şekil 3: KBH grubunda cinsiyete göre osteoporoz oranları

Tablo 16: KBH grubunda cinsiyete göre osteoporoz dağılımı

	Ön kol	Femur	Lomber vertebra
Osteoporozlu kadın sayısı	11	3	9
Osteoporozlu erkek sayısı	3	2	5
P	0.11	0.7	0.8

KBH grubunda erkek ve kadınlar arasında HP, 1,25 dihidroksivitamin D, Ntx, ön kol, femur, lomber vertebra T ve Z skor ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu karşılaştırma tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: KBH grubundaki kadın ve erkeklerde hidroksiprolin, 1,25 dihidroksi vitamin D, Ntx ve DEXA değerlerinin karşılaştırılması

	CİNS	N	Ortalama	S.Sapma	
HP (mg/24 saat)	Kadın	21	52	11,5	p=0.48
	Erkek	16	55,9	21,2	
1,25 dihidroksi vitamin D (pg/ml)	Kadın	21	25	16,4	p=0.19
	Erkek	16	35,3	29,8	
Ntx (nmol BCE)	Kadın	21	23,4	18,8	p=0.6
	Erkek	16	26,6	18,2	
Lomber vertebra T skor	Kadın	21	-1,9	1,2	p=0.26
	Erkek	16	-1,3	1,9	
Ön kol T skor	Kadın	21	-2,2	1,2	p=0.09
	Erkek	16	-1,6	,9	
Femur T skor	Kadın	21	-1,2	1,3	p=0.38
	Erkek	16	-,8	1,3	

5. TARTIŞMA

Osteoporoz, kırık riskinde artmaya sebep olan kemik gücünde azalma ile karakterize bir hastalıktır. Toplumun çoğunu etkileyen, sık tanı konan bir kemik hastalığıdır. Genellikle postmenopozal kadınlarda sık görülür ama erkeklerde de dikkate değer ölçüde rastlanır. Yaşamboyu bir ya da daha fazla kırık riskine bakacak olursak kadınlarda %50'den fazla iken erkeklerde %15-30'dur.^{48 49 50} Geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucu ileri yaş, kadın cinsiyet, beyaz ırk, kalsiyum alımında azalma, gastrik asid süpresyon tedavisi, sedanter yaşam tarzı, gonadal fonksiyonların prematur kaybı, östrojen sekresyonunda azalma, ince vücut yapısı, fiziksel aktivitede azalma, sigara ve alkol alışkanlığı, fazla glukokortikoid kullanımı, genetik faktörler gibi osteoporoz için ciddi risk faktörleri tespit edilmiştir.⁵¹

Kronik böbrek hastalığı 3 ay ya da daha uzun süre devam eden böbrek hasarı veya azalmış böbrek fonksiyonu olarak tanımlanır. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde mineral ve kemik metabolizması bozukluğuna sık rastlanır.¹ Böbrek

yetmezliğinin kemik gücüne olan negatif etkisi, yaşlanmanın negatif etkisinden daha fazladır. Osteoporoz, kas ağrısına sebep olur, diyaliz hastalarının hayat kalitesini negatif etkiler ve kemik kırık riskini artırır.^{52 53 54} Diğer yandan diyaliz hastalarında, osteoporoz ve ROD'un belirteçleri olan CaxP, PTH, fosfor değerleri gibi ortak patofizyolojik özellikler ekstraskeletal/vasküler kalsifikasyon riskini artırır.⁵⁵ ROD, artık KBH-MKH olarak tanımlanmaktadır.⁵⁶ KBH olan kişilerde, osteoporoz ve KBH-MKH'nın beraber ortaya çıkması bu hastalardaki kırık riskini, morbidite ve mortalite hızını artırır.⁵³

Son yıllarda KBH olan kişilerde osteoporozun da beraber bulunmasının vasküler kalsifikasyona zemin hazırladığı gösterilmiştir. Vasküler kalsifikasyon ise kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa sebep olur.^{57 58}

Çalışmamızda, KBH grubu ile osteoporoz grubu ve KBH grubu ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Osteoporoz grubunda ise sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek yaş ortalaması tespit edildi. Çünkü osteoporoz yaşa bağlı ilerleme gösterir ve insidansı ileri yaşlarda artar. Yaşa bağlı kemik kaybı 40 yaşından sonra her yıl %1-2 oranında görülür, kadınlarda menopozu izleyen 5 -8 yılda bu oran %2-4'e çıkar.⁵¹

Çalışmamızda, osteoporoz grubunda, KBH ve sağlıklı kontrol 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.⁵⁹ Çalışmaya 20 ve 70 yaş arasındaki hastalar alındı. Buna bağlı olarak kadın sayısı osteoporoz grubunda daha fazla bulundu.

Kemiğin mineral dansitesini etkileyen önemli faktörlerden biri hormonlardır. Kadınlarda, menopozu takiben kemik kaybı hızlanır, osteoporoz prevelansı östrojen eksikliğine bağlı olarak yükselir.⁶⁰ Taal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hemodiyaliz hastalarında kadın cinsiyet ve yaşın altmışın üzerinde olması ile total kalça KMD'si arasında negatif ilişki bulunmuştur.⁵¹ Başka bir çalışmada Foldes ve arkadaşları 71 hemodiyaliz hastasında kemik ultrasonu ile kemik mineral içeriğinde büyük ölçüde azalma tespit etmiştir, kadın hemodiyaliz hastalarında, erkeklere göre belirgin kemik mineral eksikliği bulunmuştur.⁶¹ Bazı çalışmalarda, diyaliz hastalarında kemik mineral dansitesi ile cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Erkekler ve kadınlar arasında kemik kaybı hızı benzer bulunmuştur.⁶² Luisetto ve arkadaşları, 82 kronik hemodiyaliz hastasında cinsiyet ile kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmıştır

ve kadınlarda femoral ve lomber vertebra KMD değerlerini daha dūşük bulmuştur. Bu çalışmadaki tūm kadınlar amenoreiktir ve hiçbiri östrojen tedavisi almamaktadır. Kadınlarda erkeklere göre, hiperparatroidizmin radyolojik özellikleri daha çok saptanmıştır. Yazarlar, çalışmaya aldıkları üremik kadınlarda östrojenin protektif etkisinin olmaması nedeniyle kemiklerde PTH'a karşı artmış sensitivite olduğu yorumunu yapmışlardır.⁶³ Bazı alışmalarda SDBY olan kadınlarda belirgin KMD dūřüřü gösterilmiştir. Stein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sekonder amenoresi olan kadınlarda femur KMD değeri dūřük bulunmuştur.⁶⁴ alışmamızda KBH grubunda osteoporozlu kadın sayısı T skor değerlerine göre ön kolda onbir, femurda üç, lomber vertebrada dokuz bulundu. KBH grubundaki erkeklerde ise sırasıyla üç, iki ve beř bulunmuştur. KMD açısından KBH olan kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda PTH, KBH'lı 37 hastanın üçünde dūřük, beşinde normal, yirmidokuzunda yüksek iken, osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubunun PTH seviyesi normal saptandı. Sekonder hiperparatroidi, yüksek PTH düzeyi ve artmış kemik yapım ve yıkımıyla kendini gösterir. Adinamik kemik hastalığı ise dūřük PTH düzeyi ve azalmış kemik yapım ve yıkımıyla birlikte dir.³⁶ Urena ve arkadaşları yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında serum PTH değerleri ile ön kol Z skorları arasında negatif ilişki bulmuşlardır.⁶⁵ Dięer çalışmalarda da PTH değerleri ve KMD arasında negatif ilişki bulunmuştur.⁵⁹ ⁶⁶ Bazı çalışmalarda ise SDBY olan hastalarda KMD ile serum PTH yada kemik histolojisi arasında ilişki bulunmamıştır.⁶⁷ ⁶⁸ alışmamızda KBH grubunda PTH ortalama '125,8 ± 59,5' olarak bulundu. KBH grubunda ön kol DEXA ile % 38 osteoporoz ve % 38 osteopeni tespit edildi. Femur DEXA ile PTH, NTx, HP ve 1,25 dihidroksivitamin D arasındaki çoklu regresyon analizinde anlamlı bir ilişki saptandı.

Renal kemik hastalığının tanısı ve takibinde hangi KMD ölçümünün yararlı olduğu halen tartışma konusudur. DeVita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, histomorfometrik sonuçlarla DEXA sonuçları karşılaştırılmış ve sensitivite dūřük bulunmuştur.⁶⁹ Malluche ve Faugere DEXA ile ölçümün ROD'un tiplendirmesinde yardımcı olmadığını belirtmiştir.⁷⁰ ROD'daki semptomların ciddiyeti ile histolojik değişiklikler ilişkili değildir, bazı hastalarda ileri derecede anormal kemik histolojisi olmasına rağmen bu hastalar asemptomatikdirler.⁷¹ Kemik kitlesi azalan hastalar ciddi kırık riski ile karşı karşıyadırlar, bu ROD'un bir sonucudur ve bu hastalarda riski

DEXA ile belirlenebilir. Günümüzde, prediyaliz KBY'li hastalarda invaziv kemik biyopsisi yerine kemik metabolizmasındaki değişiklikleri gösteren noninvaziv yöntemler tercih edilmektedir.⁴⁰ Çalışmamızda osteoporoz grubunda KBH grubuna göre, DEXA ile KMD ölçümlerinde ön kol ve femur T ve Z skor ölçümleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Osteoporoz grubunda KBH grubuna göre lomber vertebra T ve Z skor istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. KBH grubu ile osteoporoz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ön kol, lomber vertebra ve femurda T ve Z skor ölçümleri anlamlı derecede düşük bulundu. Gal-Moscovici ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farelere overektomi yapılmış, daha sonra bir gruba 5/6 nefrektomi yapılmıştır, diğer gruba yapılmamıştır ve overektomi yapılan grupta yüksek kemik döngüsü hızına bağlı olarak histomorfometrik olarak ispatlanmış düşük kemik volümü DEXA ile gösterilmiştir. Overektomi ve nefrektomi yapılan farelerde yüksek kemik döngü hızı saptanmıştır ve buna rağmen yüksek kemik volümü gösterilmiştir. Bunun sebebi yüksek PTH değerlerinin anabolik etkisi olabilir.⁷² Hafif ve orta dereceli KBH'da (GFH 35-60ml/dk), kadınlarda ve erkeklerde osteoporoz görülme prevalansı yüksekken ileri evre KBH'da (GFH <35 ml/dk) osteopeni daha sık görülür. Bunun sebebi ileri evre KBH'da hiperparatroidizm etkisiyle kemik kitlesinde düzelme olmasıdır.⁷³ Coco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genç diyaliz popülasyonunda (48,5 ± 13 yıl) osteoporozun prevalansının yüksek (%46) olduğu gösterilmiştir. Adinamik kemik hastalığı olanlarda düşük kemik yapım hızı vardır ve bu çalışmada osteoporoz adinamik kemik hastalığı olanlarda yüksek bulunmuştur. Bu sonuç adinamik kemik hastalığı olan kişilerdeki artmış kırık riski ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.⁵²

Hemodiyaliz hastalarında osteoporoz prevalansı ön kolda %50-80^{74 75}, femurda %16-47^{46 52} ve lomber vertebrada %13-29^{43 46 59} bulunmuştur. Çalışmamızda osteoporoz prevalansı ön kolda %38, femurda %14 ve lomber vertebrada %38 bulundu. Çalışmamızda ön kolda KMD değeri, KBH grubunda ortalama '-1,9 ± 1,14' ve osteoporoz grubunda ortalama '-2,3 ± 1,39' tespit edildi. Femurda KMD değeri, KBH grubunda ortalama '-1,05 ± 1,31' ve osteoporoz grubunda ortalama '-1,4 ± 1,09' tespit edildi. Ön kol ve femurda osteoporoz ve KBH grupları arasında KMD değerlerinde anlamlı farklılık yokken lomber vertebrada osteoporoz grubunda KMD, KBH grubuna göre daha düşük bulundu. DEXA ile KMD ölçümü lomber vertebradan ve femurdan yapılır ama KBH olan hastalarda lomber vertebra ölçümünde yanlış yüksek sonuçlar ortaya çıkabilir. Çünkü KBH grubunda aortik kalsifikasyona bağlı olarak AP

pozisyonda düşük olan KMD değeri yüksek gibi ölçülür. KBH grubunda femurdan ve radiustan ölçüm daha doğru sonuç verir çünkü daha az artefakt olur. Çalışmamızdaki veriler de bu sonucu desteklemektedir. Yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığında yeniden yapılanmanın artması ile trabeküler kemikte kalınlaşma ve skleroz olur, düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığında ise trabeküler kemik incelir. Eskiden beri ROD değerlendirilirken kortikal değil trabeküler kemik morfolojisine bakılır ama bu bakış açısı hiperparatroidizm için mantıklı görünmemektedir. Çünkü hiperparatroidizmde endokortikal, intrakortikal ve subperiostal kemik yıkım sonucu birçok kemik yüzeyinde kortikal kemik kaybı oluşur.⁷⁶ Ön kolun distali ve ikinci metakarpal kemik kortikal kemiğin fazla olduğu bölgelerdir.⁷⁷

KBH olan kişilerde kırık riski artmıştır, trabeküler KMD'nin DEXA ile ölçümü kırık riskini doğru biçimde vermez.^{78 79} KBH olan kişilerde, kemik hastalığı tanısında sadece KMD ölçümü yeterli değildir; hastanın hikayesi, biyokimyasal belirteçler ve eğer yapılırsa kemik histolojisi ile birlikte tanı konur.⁸⁰ Rix M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prediyaliz KBY hastalarında, kortikal kemiğin fazla olduğu femur KMD ölçümü, trabeküler kemiğin fazla olduğu vertebra KMD ölçümünden daha düşük bulunmuştur.⁸¹ Obatake ve arkadaşlarının prediyaliz hastalarda yaptığı çalışmada, ön kol KMD'si değerlendirilmiştir ve aynı zamanda PINP, osteokalsin gibi metabolik belirteçlerin seviyesi de ölçülmüştür. Metabolik belirteçler ile ön kol ölçümleri arasında belirgin ilişki bulunmuştur.⁵ Maeno Y. ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada ön kol KMD ölçümleri DEXA ile yapılmıştır. Serum Ntx seviyesi, KMD ölçümündeki düşüş ile ilişkili bulunmuştur. Serum Ntx konsantrasyonunun en yüksek olduğu çeyrekte en hızlı kemik kaybı gösterilmiştir.⁸² Çalışmamızda KBH olan hastalarda femur DEXA ile Ntx, PTH, HP ve 1,25 dihidroksi vitamin D arasında yapılan çoklu regresyon analizinde anlamlılık saptandı.

Kemik biyopsisi, ROD'daki yeniden yapılanmanın durumunu gösteren altın standart yöntemdir¹ ama invaziv olduğu için pratikte uygulanmaz. Kemik biyokimyasal belirteçleri KBH'da kemiğin yeniden yapılanma durumunu gösteren değerli göstergelerdir.⁸³ Ntx, hemodiyaliz hastalarında kortikal kemik kaybını gösteren sensitif ama spesifik olmayan bir belirteçtir.⁸⁴ Çalışmamızda, serumda Ntx değerleri KBH grubunda osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre, osteoporoz grubunda da sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hamano T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KBH'ın birinci ve ikinci evresinde, serum Ntx seviyesinin kemik yıkımını gösteren ve antiresorbif tedavinin etkilerini izlemeye

kullanılabilen pratik ve yararlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir.⁴⁵ Serum Ntx ve tartarat dirençli asid fosfataz hemodiyaliz hastalarındaki kortikal kemik kaybını taramak için sensitif belirteçler olarak bulunmuştur.⁸⁶ Tsuchida T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prediyaliz KBH grubunda periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi ile distal radius KMD ölçümü ve serum kemik yıkım belirteçleri arasında ilişki bulunmamıştır.⁸⁵ Urena P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise serum deoksipiridinolin ve serum Ntx, üriner deoksipiridinolin ve Ntx ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucu olarak, KBH hastalarında serumda kemik belirteçlerinin ölçülmesi uygulanabilir ve güvenilir bir yöntemdir yorumu yapılmıştır.⁸⁵ Çalışmamızda Ntx ve PTH arasında pozitif korelasyon tespit edildi.(p=0,04)

Bir kemik biyopsisi çalışmasında 218 hemodiyaliz hastasında %74 adinamik kemik hastalığı tespit edilmiştir ve serum Ntx, AKH'nı saptamada yararlı bir belirteç olarak gösterilmiştir.⁸⁶

Çalışmamızda, idrarda hidroksiprolin KBH grubunda, osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Osteoporoz grubunda hidroksiprolin daha yüksek olmasına rağmen, sağlıklı kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Mutaf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde yaş ve cinsiyete göre üriner HP düzeyleri saptandı. HP/kreatinin oranını ölçmek için sabah alınan ikinci açlık idrarı kullanıldı. 22 yaştan küçük kişiler, yetişkinlerden anlamlı olarak daha yüksek HP atılımı gösterdi. 18 yaşın altındaki kişilerde, idrar hidroksiprolin/kreatinin oranı '134.8 ± 63.5' iken, 59 yaşın üzerindeki kişilerde '15.8 ± 4.4 mg/g' olarak saptanmıştır.⁸⁷ Çalışmamızda osteoporoz grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında HP düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı, bunun sebebi osteoporoz grubunun yaşlarının daha ileri olması ve sağlıklı kontrol grubunda osteopenili hastaların da bulunması olabilir.

Biyokimyasal belirteçler kemik döngüsünü göstermekte yararlıdır fakat kemik yapısının karışık doğasından dolayı kullanımlarında bazı kısıtlamalar vardır, renal klirensden etkilenirler. Ntx.'in, KBH'da idrarla atılımı azaldığından serum seviyesi yükselir.⁸⁸ Aynı zamanda, GFH azaldıkça kemik yıkımına bağlı olarak serum Ntx miktarı artar. Çalışmamızda KBH grubunda hem serum Ntx seviyesi hem de idrar HP seviyesi, osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Bu bize serum Ntx değerinin yüksek çıkma sebebinin üriner atılımının azalması değil kemik yıkımının artması olduğunu düşündürdü.

Kadın cinsiyet, ileri yaş gibi osteoporoz etyolojisinde iyi bilinen risk faktörleri ile KMD arasında negatif ilişki bildirilmiştir ama serum 1,25 dihidroksivitamin D ve PTH ile ilişki bulunmamıştır.⁸⁹ Çalışmamızda, 1,25 dihidroksivitamin D, KBH grubunda ve osteoporoz grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. KBH'da PTH ve 1,25 dihidroksivitamin D gibi kalsiyum-fosfat dengesinde rol oynayan hormonların serum düzeylerinde değişiklik olur, serum PTH artar ve serum 1,25 dihidroksivitamin D azalır.⁵ Çalışmamızda KBH grubunda PTH ile 1,25 dihidroksivitamin D arasında negatif korelasyon saptandı. ($r = -0.35$, $p = 0.03$).

VKİ sağlıklı kontrol grubunda, KBH grubuna göre yüksek saptandı. Osteoporoz grubu ile üremik hastalar arasında ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Normal popülasyonda ağırlık ve KMD arasında pozitif bir ilişki vardır.^{46 90}

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. KBH grubunda GFH ' $36,3 \pm 13,8$ ml/dk', osteoporoz grubunda ' $107,8 \pm 26,7$ ml/dk', sağlıklı kontrol grubunda ' $121,2 \pm 25,7$ ml/dk' olarak bulundu.

2. KMD açısından KBH olan kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.(Tablo 16)

3. KBH grubunda erkek ve kadınlar arasında HP, 1,25 dihidroksivitamin D, Ntx, ön kol, femur, lomber vertebra T ve Z skor ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 17)

4. Osteoporoz grubunda KBH grubuna göre lomber vertebra T ve Z skor istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (T skor ' $-3,1 \pm 0,59$ ', ' $-1,6 \pm 1,52$ ' $p < 0,001$; Z skor ' $-1,6 \pm 1,04$ ', ' $-0,5 \pm 1,61$ ' $p = 0,003$ sırasıyla).

KBH grubu ile osteoporoz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ön kol (T skor ' $-1,9 \pm 1,14$ ', ' $-2,3 \pm 1,39$ ', ' $-0,6 \pm 0,89$ ' $p < 0,001$; Z skor ' $-0,91 \pm 1,16$ ', ' $-0,93 \pm 1,26$ ', ' $0,08 \pm 0,88$ ' $p = 0,002$, $p = 0,003$ sırasıyla), lomber vertebra (T skor ' $-1,6 \pm 1,52$ ', ' $-3,1 \pm 0,59$ ', ' $-0,4 \pm 1,15$ ' $p < 0,001$; Z skor ' $-0,5 \pm 1,61$ ', ' $-1,6 \pm 1,04$ ', ' $0,32 \pm 1,13$ ' $p = 0,016$, $< 0,001$ sırasıyla) ve femur (T skor ' $-1,05 \pm 1,31$ ', ' $-1,4 \pm 1,09$ ', ' $0,15 \pm 0,81$ ' $p < 0,001$; Z skor ' $-0,21 \pm 1,4$ ', ' $-0,5 \pm 1,15$ ', ' $0,6 \pm 0,81$ ' $p = 0,014$, $p = 0,002$) T ve Z skor ölçümleri anlamlı derecede düşüktü.

5. Serumda Ntx değerleri KBH grubunda, osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatiksels olarak anlamlı yüksek, osteoporoz grubunda ise sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($24,7 \pm 18,3$ nmol BCE, $15,3 \pm 2,9$ nmol BCE $10,86 \pm 4,3$ nmol BCE, $p= 0,013$, $p<0,001$, $p=0,001$ sırasıyla)

6. KBH grubunda DEXA değerleri ile PTH, NTx, HP ve 1,25 dihidroksivitamin D değerleri arasında yapılan çoklu regresyon analizinde ön kol DEXA ' $r=0.25$, $p=0.05$ ', femur DEXA ' $r=0.27$, $p=0.03$ ', lomber vertebra DEXA ' $r=0.14$, $p=0,3$ ' olarak saptandı. (Tablo 18) alışmamızda femur DEXA değerleri ile PTH, NTx, HP ve 1,25 dihidroksivitamin D arasındaki çoklu regresyon analizinde anlamlı ilişki saptandı.

7. Spot idrarda hidroksiprolin KBH grubunda, osteoporoz ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatiksels olarak anlamlı yüksek bulundu. ($53,67 \pm 16,2$ mg/24 saat, $42,8 \pm 8,8$ mg/24 saat, $40,9 \pm 8,4$ mg/24 saat, $p=0.001$, $p<0,001$ sırasıyla).

8. Çalışmamızda evre 2-4 KBH olan hastalarda PTH yüksekliliği tespit edildi. PTH ve 1,25 dihidroksivitamin D arasında negatif korelasyon saptandı. ($r= -0.35$, $p=0.03$) Bilindiği gibi 1,25 dihidroksivitamin D eksikliliği sekonder hiperparatroidizm yapan nedenlerden biridir. Her ne kadar istatiksels olarak D vitamini eksikliliği saptamadıysak da korelasyonun anlamlı çıkması D vitamini eksikliliğinin kemik patolojilerinden sorumlu olduğunu göstermektedir.

9. KBH grubunda ön kol DEXA'da %38 osteoporotik, %38 osteopenik, %24 normal KMD değerleri tespit edilmesine rağmen, KBH grubunda osteoporoz grubuna göre NTx değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır. PTH ve serum Ntx arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,35$, $p=0.04$), bu korelasyon serum Ntx değerinin sekonder hiperparatroidizimli KBH olan hastalarda, kemik yıkım göstergelerinden biri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma grubumuzdaki evre 2-4 KBH hastalarımızda yüksek oranda hiperparatroidi saptandı. n kol ve femur DEXA lmleri KBH ve osteoporoz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü, ama lomber DEXA lmleri KBH grubunda osteoporoz grubuna göre daha yüksekti. Teknik olarak lomber DEXA lmleri KBH hastalarında doğru sonuç vermemektedir. Çalışmamız bu bulguyu desteklemektedir. KBH hastalarında DEXA lmleri önkol ve femur başından yapılmalıdır. KBH grubunda osteoporoz yüksek oranda izlenmiştir. Ntx ve HP değerlerinin KBH'da artmış olması hem osteoporoz hem de sekonder

hiperparatiroididen kaynaklanabilir. PTH ve serum Ntx arasında pozitif korelasyon, serum Ntx değerinin sekonder hiperparatroidizimli KBH olan hastalarda, kemik yıkım göstergelerinden biri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Femur başı DEXA değerleri ile PTH, NTx, HP ve 1,25 dihidroksivitamin D arasındaki çoklu regresyon analizindeki anlamlı ilişki, bu parametrelerin osteoporozun değerlendirilmesinde yol gösterici olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- ¹ Massry S.G., Coburn J.W. , Glenn M. Chertow G.M., Hruska K.A. , Langman C., Malluche H. et al: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. American Journal of Kidney Diseases, 2003; 42: 7-9
- ² Barzel U. S., Hruska K. A.: Renal Osteodystrophy. N Engl J Med 1995; 333: 1428
- ³ Gal-Moscovici A, Sprague SM.: Osteoporosis and chronic kidney disease. Semin Dial. 2007; 20: 423-430.
- ⁴ Sözen T., Akalın A, Akçay G., Aktürk M., Altun B.U., Altuntaş Y.: Sık görülen Metabolik Kemik hastalıkları Kullanım Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009: 9-25
- ⁵ 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
- ⁶ Taylor AK., Lueken SA., Libanati C., Baylink DJ.: Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 589.
- ⁷ Niejadlik DC : Elevation of urinary hydroxyproline in disease. Postgrad Med 1972; 51: 214-216
- ⁸ 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
- ⁹ Harrison iç hastalıkları prensipleri. Çeviri editörü: Prof. Dr.Yahya Sağlıkler . 2004; 1551-1552
- ¹⁰ Stephen J. Mcphee, Maxina A. Paradakis: Current medikal diagnosis and treatment. 2007; 929-933
- ¹¹ Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int. 1985; 28: 830-838.
- ¹² 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.

-
- ¹³ Smith HW. Comparative physiology of the kidney. In: Smith HW, ed. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York: Oxford Univ Pr; 1951; 520-574.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33: 278-285.
- ¹⁶ Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976; 31: 155-163
- ¹⁷ Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 1998; 279: 585-592.
- ¹⁸ Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002; 62: 997-1004.
- ¹⁹ Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003; 63: 1121-1129.
- ²⁰ Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 1-12.
- ²¹ Doğukan A.: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nörolojik Bozukluklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1: 28-32
- ²² Moe S.M. and Drüeke T.: Improving Global Outcomes in Mineral and Bone Disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 127–130
- ²³ Owen M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In: Peck WA, ed. *Bone and mineral research/3*. Amsterdam: Elsevier, 1985; 1-25.

-
- ²⁴ Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992; 13: 66-80.
- ²⁵ Yoneda T. Cytokines in bone: local translators in cell-to-cell communications. In: Noda M, ed. *Cellular and molecular biology of bone*. San Diego, Calif.: Academic Press, 1993; 375-412.
- ²⁶ McSheehy PMJ, Chambers TJ. Osteoblast-like cells in the presence of parathyroid hormone release soluble factor that stimulates osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1986; 119: 1654-1659.
- ²⁷ Coburn JW. Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis. *Kidney Int* 1993; 40: 92-100.
- ²⁸ Sakagami Y, Girasole G, Yu XP, Boswell HS, Manolagas SC. Stimulation of interleukin-6 production by either calcitonin gene-related peptide or parathyroid hormone in two phenotypically distinct bone marrow-derived murine stromal cell lines. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 811-816.
- ²⁹ Girasole G, Passeri G, Jilka RL, Manolagas SC. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest* 1994; 93: 1516-1524
- ³⁰ Wu H, Liu X, Byrne M, Harada Y, Krane S, Jaenisch R. Collagenases are critical for skeletal and soft connective tissue remodeling: abnormalities in mice that express, in the germline, an engineered mutation in the *Coll1a1* gene that encodes collagenase-resistance. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 141
- ³¹ Hamilton JA, Lingelbach S, Partridge NC, Martin TJ. Regulation of plasminogen activator production by bone-resorbing hormones in normal and malignant osteoblasts. *Endocrinology* 1985; 116: 2186-2191.
- ³² Partridge NC, Dickson CA, Kopp K, Teitelbaum SL, Crouch EC, Kahn AJ. Parathyroid hormone inhibits collagen synthesis at both ribonucleic acid and protein levels in rat osteogenic sarcoma cells. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 232-239.
- ³³ Reid IR, Civitelli R, Avioli LV, Hruska KA. Parathyroid hormone depresses cytosolic pH and DNA synthesis in osteoblast-like cells. *Am J Physiol* 1988;

-
- ³⁴ Young MF, Ibaraki K, Kerr JM, Heegaard A-M. Molecular and cellular biology of the major noncollagenous proteins in bone. In: Noda M, ed. Cellular and molecular biology of bone. San Diego, Calif.: Academic Press, 1993; 191-234.
- ³⁵ Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin — a possible anchor of osteoclasts to bone. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87: 4473-4475.
- ³⁶ Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM, et al. Recognition of osteopontin and related peptides by an *avb3* integrin stimulates immediate cell signals in osteoclasts. J Biol Chem 1991; 266: 20369-20374
- ³⁷ Doğan E., Topal C., Sayarlıoğlu H. Yüksek dönüşüm hızlı üremik kemik hastalığının tanı ve tedavisi. Tıp araştırmaları Dergisi 2003; 1: 49-53
- ³⁸ Moore C, Yee J, Malluche H, Rao DS, Monier-Faugere MC, Adams E, Daramola-Ogunwuyi O, Fehmi H, Bhat S, Osman-Malik Y.: Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism in African-American hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4: 1484-1493.
- ³⁹ Tüzün F.: Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. 1999; 9-15
- ⁴⁰ Licata A., Raisz L.G., Bauer R., Bolognese C.J., Doheny P., Greenspan S.L.: Osteoporosis and chronic kidney disease. National Osteoporosis Foundation . Summer 2005: 1-11
- ⁴¹ Rix M., Andreassen H., Eskildsen P., Logdahl B., Olgoord K.: Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. Kidney international, 1999; 56: 1084-1093
- ⁴² Tüzün Ş: Osteoporozda tanı yöntemleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. 1999; 41 - 50
- ⁴³ Akpolat V.: Osteoporoz Tanısında Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. Dicle Tıp Dergisi, 2008; 3: 216-220
- ⁴⁴ 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.

-
- ⁴⁵ Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T, Okada N, Imai E, Horio M, Ito T. : Serum NTX is a practical marker for assessing antiresorptive therapy for glucocorticoid treated patients with chronic kidney disease. *Bone*. 2006; 39: 1067-1072.
- ⁴⁶ Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem*, 1999; 45: 1359-1368
- ⁴⁷ Woitke HW, Scheidt-Nave C, Kissling C. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: result of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 68-71.
- ⁴⁸ Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM.: Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1993; 34: 72-75.
- ⁴⁹ Melton LJ RD :Lifetime risk of a hip fracture. *Am J Public Health*. 1990; 80: 500-501.
- ⁵⁰ Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*. 1993; 8: 1227-1233.
- ⁵¹ Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ.:Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 1922-1928.
- ⁵² Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 1115-1121.
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ Davison SN.: Pain in hemodialysis patients: Prevalence, cause, severity and management. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 1239-1247.
- ⁵⁵ Block GA, Cunningham J.: Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. In: Olgaard K (ed) *Clinical guide to basics of*

bone and mineral metabolism in CKD, chapter 4 , National Kidney foundation, New York, 2006; 77- 92.

⁵⁶ Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G; Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int.* 2006; 69: 1945-1953.

⁵⁷ 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.

⁵⁸ 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.

⁵⁹ Ringe JD, Dorst A.: Osteoporosis in males; Patogenesis and clinical classification. In: *Osteoporosis (Proceedings of Fourth International Symposium on Osteoporosis, Hong Kong, March 1993)*.

⁶⁰ Armamento-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV, Civitelli R. :Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass.*J Clin Invest.* 1992; 90: 2464-2471.

⁶¹ 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.

⁶² 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.

⁶³ Luisetto G, Bertoli M. :Sexual influence on bone metabolism in uremic patients on regular dialytic treatment.

⁶⁴ 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.

-
- ⁶⁵ Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de Vernejoul MC.: Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2325-2331.
- ⁶⁶ Asaka M, Iida H, Entani C, Fujita M, Izumino K, Takata M, Seto H, Sasayama S. *Clin Nephrol.*: Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients on maintenance hemodialysis. 1992; 38: 149-153.
- ⁶⁷ E. Boling, C. Primavera, G. Friedman, M. King, L. Bosserman, E. Schulz, W. Goodman.: Non-invasive measurements of bone mass in adult renal osteodystrophy. *Bone*, 14: 409-413
- ⁶⁸ Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP: Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH *Kidney International* 1995; 47: 1434–1442
- ⁶⁹ DeVita MV, Rasenas LL, Bansal M, Gleim GW, Zabetakis PM, Gardenswartz MH: Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Medicine.* 1992; 71(5): 284-290.
- ⁷⁰ Malluche HH, Monier-Faugere MC.:The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4: 1631-1642.
- ⁷¹ Llach F, Bover J.: Renal osteodystrophy, in the *Kidney*, edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 1996; 2187- 2273
- ⁷² Gal-Moscovici A., Popovtzer MM, Gal M, Yosef Foldes AJ, Scherzer: P Bone Turnover in Experimental Menopause: Impact of Superimposed Chronic Renal Disease (CKD). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 739
- ⁷³ Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE Ross SD.:Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporosis International*, 2003; 14: 7
- ⁷⁴ Fontaine MA, Albert A, Dubois B, Saint-Remy A, Rorive G. : Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2000; 54: 218-226.
- ⁷⁵ Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de Vernejoul MC.: Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2325

-
- ⁷⁶ Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, Shih MS, Rao DS, Balena R, Parfitt AM.: Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 1225-1233.
- ⁷⁷ Yajima A, Inaba M, Ogawa Y, Tominaga Y, Tanizawa T, Inou T, Otsubo O. :Significance of time-course changes of serum bone markers after parathyroidectomy in patients with uraemic hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1645-1657.
- ⁷⁸ Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen C.:Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* 2002; 288: 3014-3018.
- ⁷⁹ 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 hemodialysis patients with fractures from those without fractures.*Bone.* 1996; 19: 549-555.
- ⁸⁰ Brandenburg VM, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Freuding T, Floege J, Ittel TH. :Development of lumbar bone mineral density in the late course after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 1066-1074.
- ⁸¹ Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. :Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56: 1084-1093.
- ⁸² 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.
- ⁸³ Ureña P, De Vernejoul MC. :Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int.* 1999; 55: 2141-2156.
- ⁸⁴ Hamano T, Tomida K, Mikami S, Matsui I, Fujii N, Imai E, Rakugi H, Isaka Y.: Usefulness of bone resorption markers in hemodialysis patients. *Bone.* 2009; 45: 19-25.
- ⁸⁵ Tsuchida T, Ishimura E, Miki T, Matsumoto N, Naka H, Jono S, Inaba M, Nishizawa Y. The clinical significance of serum osteocalcin and N-terminal propeptide of type I

collagen in predialysis patients with chronic renal failure. *Osteoporos Int.* 2005; 16(2): 172-179.

⁸⁶ Asci G, Kircelli F., Sevinc E, Duman S, Ozkahya M, Toz H: Bone markers for non-invasive diagnosis of adynamic bone disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 4A

⁸⁷ Mutaf I, Kutay F, Hepgüler S, Turgan N, Habif S: Yaşa bağımlı üriner hidroksiprolin düzeyleri. *SSK İzmir Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*, 1996; 2(1): 1-3

⁸⁸ Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, Coco M, Cohen-Solal M, Fitzpatrick L :Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(3): 566-571.

⁸⁹ Dennison E, Eastell R, Fall CH, Kellingray S, Wood PJ, Cooper C.Determinants of bone loss in elderly men and women: a prospective population-based study. *Osteoporos Int.* 1999; 10(5): 384-391.

⁹⁰ Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G. :Bone density of the radius, spine, and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1987; 40(6): 310-314.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gözde Yıldırım Çetin
Doğum Tarihi ve Yeri : 25.07.1979/ Tokat
Medeni Hali : Evli
Adres : Haydarbey Mah. Barbaros Cad. Beykonağı Apt. B
Blok No:13 K.Maraş
Telefon : 533 4744936
Fax :
E-Mail : gozdeyildirimcetin@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi/Bursa
Varsa Mezuniyet Derecesi :
Görev Yerleri :Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İç
Hastalıkları AD
Dernek Üyelikleri : Türk Tabipler Birliği
Alınan Burslar :
Yabancı Dil (ler) : İngilizce
Diğer Hususlar :