

**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREDİYALİTİK HASTALARDA OSTEOPENİ – OSTEOPOROZ**  
**İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ARASINDAKİ**  
**İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nuri FİDAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr.Seyhun KÜRŞAT**

**MANİSA, 2013**

# ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığa başladığım günden itibaren, eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Seyhun Kürşat, Prof.Dr. Ülkü Ergene, Prof.Dr. Hakan Yüceyar, Prof.Dr. Bilgin Özmen, Prof.Dr. Zeliha Hekimsoy, Prof.Dr. Timur Pırıldar, Prof.Dr. Cengiz Kırmaz, Prof.Dr. Ender Ellidokuz, Doç.Dr. Gamze Göksel, Doç.Dr. Elmas Kasap ve Yard.Doç.Dr. Mine Miskioğlu'na çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin oluşturulması ve yürütülmesinde bilgi ve tecrübeleri ile bana katkılarını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Seyhun KÜRŞAT, Uzm.Dr. Ayça Kenderci İNCİ ve Uzm.Dr. Dilek Aslan KUTSAL'a ayrıca teşekkür ederim.

4 yıllık eğitim sürecinde birlikte çalıştığım, şu anda halen çalışan ya da ayrılmış olan tek tek isimlerini yazamadığım uzman ve asistan arkadaşlarımdan hepsine ayrı ayrı çok teşekkür ederim.

Tezimin istatistikleri konusunda yardımcı olan Dr. Bahadır DEDE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Gerek tıp eğitimim gerekse uzmanlık eğitim sürecinde desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen Uzm.Dr. Orhan DEMİRER, Dr. Volkan TATLI, Dr. Zeynep Yapan EMREN'e çok teşekkür ederim.

Ve son olarak zor çalışma dönemimde bana her zaman destek olan biricik eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Nuri FİDAN

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	44
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	45
BULGULAR	46
TARTIŞMA	62
ÖZET	71
SUMMARY	72
KISALTMALAR	74
KAYNAKLAR	76

## GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrekle ilgili veya böbrek dışı çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşü olmayacak bir şekilde kaybolması sonrasında ortaya çıkan patofizyolojik bir süreçtir. KBY hem ülkemizde hem de dünyada gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolik kemik hastalığı yaygındır. Kemikteki patolojik değişiklikler renal parankimdeki azalmaya bağlı olarak oluşan kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormonundaki bozulmuş homeostatik dengeye bağlıdır. Günümüzde biyokimyasal gelişmeler, yeni tedavi rejimleri, diyalize ulaşılabilirliğin artması ve başarılı böbrek transplantasyonları ile şiddetli kemik değişiklikleri daha az görülmektedir.

Renal osteodistrofi, kronik böbrek hastalığının erken evrelerinde ortaya çıkar (GFH < 60 ml/dk). Kemikte metabolik ve morfolojik değişikliklere neden olur. Renal osteodistrofide esas patoloji, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalması, bu azalmanın fosfor retansiyonunun sebep olmasıdır. Ayrıca, 1.25(OH)<sub>2</sub> vitamin D sentezinde azalma, paratiroid hormon (PTH) hipersekresyonu, kalsiyum absorpsiyonunda azalma ve kemikte alüminyum birikiminde artışta renal osteodistrofi patogeneziinde rol oynar. En sık yüksek döngülü kemik hastalığı görülmesine rağmen, renal osteodistrofi spektrumunda yer alan düşük döngülü kemik hastalığı, osteomalazi, osteoskleroz ve osteoporozda görülebilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda renal osteodistrofinin tanısı klinik şüphenin yanı sıra serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, iPTH seviyesinin belirlenmesi ve görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır.

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısında bozulma ve bunun sonucundakırık riskinde artışla karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz gelişme riskini arttıran ve kırığa yol açan major risk faktörleri arasında ileri yaş, beyaz ırk, kırık öyküsü, hormonal durum, sigara veya alkol kullanımı, kalsiyum ve vitamin D'nin düşük alımı, sedanter yaşam tarzı, ilaçlar ve kemiği etkileyen bazı hastalıklar yer almaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik mineral metabolizmasındaki bozulma sonucu osteoporozun gelişimi önemli bir sağlık sorunudur. Ayrıca, osteoporoz fiziksel fonksiyonlarda ciddi kayıplara yol açan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve sosyoekonomik açıdan da giderek önem kazanan bir hastalıktır. Kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda, osteoporozun varlığı, kırık gelişim riski ile birlikte bu hastaların morbidite ve mortalite oranları

normal popülasyona göre artmıştır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Osteoporoz tanısında ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde önemli bir tanısal yaklaşımdır. KMY'nin belirlenmesi amacıyla günümüzde en sık kullanılan yöntem dual enerji X-ışın absorpsiyometridir (DEXA). DEXA kısa sürede ölçüm yapması, invaziv olmaması, alınan radyasyon dozunun çok düşük olması ve doğruluğunun yüksek olması nedeniyle KMY ölçümünde altın standart olarak kabul edilen bir görüntüleme yöntemidir.

Renal yetmezlikli hastalarda hem yaşam süresinin uzaması hem de yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda renal osteodistrofi ve osteoporozun varlığı hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler meydana getirebilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği hastalarında kemik kaybının erken tanısı ve tedavisi önem kazanmaktadır. Böbrek yetmezliği osteoporoz için bir risk faktörüdür. Prediyalitik böbrek yetmezliği olan hastalarda, düşük kemik kütlesi fragilite kırıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir ve hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olabilir. Yapılan bu çalışmada amacımız, prediyalitik böbrek yetmezliği hastalarında kemik mineral yoğunluğunu (KMY) tespit etmek ve bazı klinik parametreler ve biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicileri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği, böbrekle ilgili veya böbrek dışı çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşü olmayacak bir şekilde kaybolması sonrasında ortaya çıkan patofizyolojik bir süreçtir. KBY hem ülkemizde hem de dünyada gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur.

### Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı

Kronik böbrek yetmezliği, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) klavuzuna göre üç ay veya daha uzun süre var olan ve böbreğin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları ile tanımlanan, GFH'nin normal veya azalmış olduğu, aşağıdaki durumlardan herhangi birisi ile kendini gösteren böbrek hasarı:

a-Patolojik değişiklikler

b-Böbrek hasarının belirleyicileri, örneğin kan ve idrar değerlerinde bozukluk, veya görüntüleme testlerinde anormallik olması

Böbrek hasarı olsun veya olmasın GFH'nin 3 ay veya daha fazla süreyle 60ml/dk/1.73m<sup>2</sup> veya daha düşük olması olarak tanımlanır.

Klinik olarak KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Üremi ise; tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sebep olduğu, tüm sistemlerin fonksiyon kaybını yansıtan klinik ve biyokimyasal bir sendromdur (1). Son dönem böbrek yetmezliğinde, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede azalması sonucunda giderek artan azoteminin bir sonucu olarak meydana gelir.

### Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Dünyada her geçen gün sıklığı giderek artan kronik böbrek hastalığı ülkemiz içinde bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (2,3). KBY'ye yol açan nedenler ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre dünyanın her yerinde diyabete bağlı böbrek yetmezliği gelişen hasta oranı giderek artmaktadır. KBY'nin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en sık iki nedeni, diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Buna karşın, az gelişmiş ülkelerde

glomerülonefritler ve pyelonefrit/interstisiyel nefritler KBY'nin en önemli nedenleridir.

Ülkemizde yeni gelişen son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda KBY'ye sebep olan ilk üç neden diabetes mellitus (DM), kronik glomerülonefrit ve hipertansiyondur (4,5). KBY'nin ülkemizdeki nedenleri Tablo-1'de özetlenmiştir (6).

**Tablo 1:** Türkiye'de kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve dağılımı

Hastalık	Hastalık yüzdesi (%)
DM	32.7
HT	26.3
Kronik glomerülonefrit	7,2
Polikistik böbrek hastalığı	3.1
Piyelonefrit	2.4
Amiloidoz	1.9
Renal vasküler hastalık	1.4
Diğer	7.3
Etyolojisi bilinmeyen	14.6
Bilgi yok	1.1

Süleymanlar ve ark.'nın yürüttüğü ve ülke genelinde 10.272 kişinin tarandığı CREDIT (Chronic REnal Disease in Turkey) çalışmasında Türkiye'deki kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı % 15.7 olarak bildirilmiştir (7). Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi 2009 yılı verilerinde, ülkemizde toplam 59.443 hastanın renal replasman tedavisi (RRT) altında olduğu, 2009 yılında hemodiyalize yeni başlayan toplam hasta sayısının 12.907, Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2009 yılında böbrek nakli yapılan toplam hasta sayısının ise 2.362 olduğu rapor edilmiştir. Bu sayısal artışla beraber hem erken evre kronik böbrek hastalarında hem de replasman tedavilerine ihtiyaç duyulan ileri evre hastalarda etkin tedavi yaklaşımları ile sağkalım süreleri ve yaşam kaliteleride giderek artmaktadır. Bu hasta grubunda yaşam süresi uzadıkça mineral ve kemik bozuklukları ile ilgili hastalıklarla karşılaşma sıklılığında da artış görülmektedir.

## **Kronik Böbrek Hastalığının Seyri**

KBY, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz bir şekilde bozulması sonucu hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine doğru ilerlemesidir. Tanısal araçların ve diyaliz yöntemlerinin gelişmesi ile hastaların ortalama yaşam süreleri uzamakta ve bu durum çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Böbrek fonksiyonları giderek bozuldukça hem hastalığın komplikasyonları, hem de buna bağlı mortalite ve morbiditede artış gözlenir. Hastalığın seyri ve ilerlemesi kreatinin klerensinin hesaplanması veya serum kreatininin takip edilmesi ile değerlendirilmektedir (8). Glomerül filtrasyon hızı, böbrek yetmezliğinin hem tanısında hem de takibinde kullanılan en önemli parametrelerden biridir. KBH'ında renal dokuda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon oluşmaktadır. Sağlam kalan nefronlarda yapısal hipertrofi ve GFH'da artış olur. Bundan dolayı KBY'nin orta derecedeyken teşhis edilmesi hastalığın ilerlememesi açısından oldukça önemlidir (9,10). Kronik böbrek yetmezliği bazı hastalarda yavaş bir seyir izlerken, bazı hastalarda ise kısa sürede son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmaktadır. Bu durum hastaya ve etiyolojiye göre farklılık gösterebilir. Yaş, ırk, cinsiyet, bazı genetik faktörler ve bazal böbrek fonksiyonları böbrek hastalığının ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (8). Kronik böbrek hastalığı ilerlemesinde etkili faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir. Böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup birbirlerinden kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan faydalıdır. KBY'nin evreleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Evreleme klinik tanı ve tedavinin planlanmasında yardımcı olmaktadır. İlk başta GFH normal sınırlarda olsa bile KBY riskini arttıran faktörlerin ortaya çıkartılması önemlidir. Ailede kalıtsal böbrek hastalığının olması, HT, diyabetes mellitus, otoimmün hastalık, ileri yaş risk faktörleri arasında sayılabilir.



**Tablo 2:** Kronik böbrek hastalığı ilerlemesinde etkili fizyopatolojik faktörler

Sistemik hipertansiyon
Glomerüler hipertansiyon
Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivite artışı
Albuminüri
Volüm artışı
Nitrik oksit ve endotelin imbalansı
İnflamasyon ve oksidatif stres
Glukoz intoleransı ve anormal lipid profili
Sigara
Anemi ve kalsiyum-fosfor anormallikleri
Cinsiyet ve ırk

**Tablo 3:** KBY evreleri

Evre	Tanım	GFR (ml/dk)
0	Artmış risk	> 90
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60 - 89
3	Orta derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	30 - 59
4	Ağır derecede azalmış GFH	15 - 29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	< 15

### **Kronik Böbrek Yetmezliği – Mineral ve Kemik Bozuklukları**

Kemik, vücudumuzdaki diğer hücreler gibi ölen hücrelerin yerini yeni hücrelerin aldığı, kemiğe sertliğini veren organik ve inorganik maddelerinde yenilediği bir dokudur. Bu yenilenme işlemine kemik döngüsü denilir ve bu döngünün hızını belirleyen en önemli faktör serum paratiroid hormon düzeyidir. Normal insanlarda kemik döngüsü aktif vitamin D, PTH, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının regülasyonu ile dengeli bir şekilde sürdürülür. Kronik böbrek yetmezliğinde birçok neden ile bu denge bozulmaktadır. Böbrekler, paratiroid bezi, kemikler ve barsaklar

ile etkileşim göstererek; kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon, fibroblast büyüme faktörü- 23 (FGF-23) ve kalsitriol (1.25 dihidroksi vitamin D3 ) metabolizmasını regüle ettiğinden dolayı kemik ve mineral homeostazında temel bir rol oynamaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde bile mineral metabolizmasında bozukluklar meydana gelmeye başlar ve kemik yapısında değişiklikler oluşur (11,12).

KBY tanılı hastalarda glomerüler filtrasyon hızı azalmaya başladıktan sonra böbrek tübülüslerinde fosfor atılımı azalır. Kanda fosfor düzeyi arttıkça zıt etki yaparak serum kalsiyum düzeyi azalır ve kalsiyum ve fosfor arasındaki homeostatik denge korunmaya çalışılır. Serum kalsiyum değerinin düşmesi ve fosforun artması feedback yol ile paratiroid hormon salınımını artırır. Bu hormonda böbreklerden kalsiyum atılımını azaltıp, fosfor atılımını artırarak, serum Ca ve P değerini normal sınırlar içinde tutmaya çalışır. GFH giderek daha da azalırsa sağlam nefronlar fosforu atmada yetersiz olur ve serum P değeri artar. Böbrek fonksiyonlarındaki düşme ile birlikte 25 OH vitamin D'nin böbrekte 1- alfa hidroksilasyonu azalarak 1.25 dihidroksi vitamin D3 seviyesi azalır. Bunun sonucunda kalsiyumun barsaklardan yeterli absorpsiyonu olmayacağı için hipokalsemi oluşur (12). Hipokalsemi ve hiperfosfotemi sekonder hiperparatiroidiye neden olur. Böbrek yetmezliğinde paratiroid hormonun aşırı salgılanması yüksek döngülü kemik hastalığına neden olur.

## **RENAL OSTEODİSTROFI**

Kronik böbrek yetmezliğinde değişik derecelerde kemik metabolizması bozuklukları gelişir. Kemikteki patolojik değişiklikler kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormon ile ilişkilidir.

### **Renal Osteodistrofi Patofizyolojisi**

KBY'de azalan böbrek kitlesine paralel olarak meydana gelen ilk değişiklik renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin azalmasıdır. Bunun sonucunda aktif vitamin D düzeyi düşer ve kalsiyum barsaklardan emilimi azalır. Ayrıca KBY'de GFH'nin azalmasına sekonder renal fosfat atılımı azalır ve hiperfosfatemi ortaya çıkar. Hiperfosfatemi 1-alfa hidroksilaz enzimini inhiber ederek aktif vitamin D oluşumunu daha da azaltır. Ayrıca, Ca x P sabititesi olduğu için artan P serum Ca düzeyini düşürür. Hipokalsemide paratiroid hormon sentezini uyarır. Kemikten kalsiyum ve fosfat mobilize olur, kemik kırılabilirliği artar ve ağrı gibi semptomlara neden olur.

## **Azalmış Kalsitriol Aktivitesi**

Serumda 1.25 dihidroksi vitamin D3 seviyesi KBY'de henüz serum Ca ve P seviyelerinde değişiklik olmadan ve PTH düzeylerinde artış olmadan erken evrede azalmaya başlar. Azalmış kalsitriol aktivitesi; böbrek rezervin azalması, hiperfosfatemiyeye bağlı fibroblast büyüme faktörü (FGF 23) sentezinin artması ve paratiroid bezinde kalsitriol reseptör sayısının azalmasına bağlıdır (12). Fosfatürik bir hormon olan FGF 23, serum fosfat regülasyonunda ve renal fosfor atımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (13). FGF 23'ün esas görevi böbrek proksimal tübül hücrelerinde fosfor geri emilimini inhibe etmek ve üriner fosfor atılımını artırmaktır. KBY hastalarında artan serum P düzeyi nedeniyle FGF 23 seviyesi yüksek saptanır. Aynı zamanda hiperfosfatemi, kemik osteositlerinden FGF 23 sentezini uyarmaktadır. Bunun sonucunda, alfa-1 hidroksilaz enzimi baskılanır, kalsitriol oluşumu azalır. Düşük kalsitriol seviyesi paratiroid salınımını inhibe edemez ve PTH daha da artar. Hiperparatiroidizm dışarıdan kalsitriol replasmanı yapılarak baskılanır. Düşük serum kalsitriol düzeyi paratiroid bezindeki kalsitriol reseptör sayısında azalmaya neden olur. Bu durum kalsitriolün etkisinin azalmasına sebep olur. Sonuçta, paratiroid bezin aktivitesi baskılanamaz (14). İleri dönemlerde biriken üremik toksinlerde reseptör sentezini ve vitamin D'nin reseptöre bağlanmasını önler. Kalsitriol ve diğer vitamin D analogları paratiroid hücre proliferasyonunu TGF-alpha artışını inhibe ederek önlemektedir. Azalmış kalsitriol reseptör sayısı hem hiperparatiroidizmin ilerlemesine, hem de paratiroid hücrelerinin proliferasyonuna neden olur. Yüksek fosfor, düşük kalsiyum ve düşük kalsitriol düzeyine bağlı paratiroid bezinde uzamış stimülasyon nodüller hiperplaziyle sonuçlanır (tersiyer hiperparatiroidizm). Nodüller hiperplazi geliştikten sonra sebep ortadan kaldırılrsa bile geriye dönüş olmaz. Tersiyer hiperparatiroidide, PTH sekresyonunda ciddi artış olur, hiperkalsemi çoğunlukla eşlik eder ve kalsiyum karbonat veya kalsitriol kullanımıyla açıklanamaz. Paratiroid bezinde hiperplazi gelişmiştir.

## **Fosfor Retansiyonu ve Hiperfosfatemi**

Glomerüler filtrasyon hızındaki azalma fosfor retansiyonuna ve serum P düzeyinde artışa neden olur (15). Serum fosfor düzeyi yükselince, iCa'da geçici bir düşüş olur. Hipokalsemi parathormon sekresyonunu artırır. Fosfor homeostazisinin sağlanmasında PTH'nun başlangıçtaki artışı uygun bir cevaptır. PTH'nun fosfatürik

etkisi ile serum fosfor seviyesi normal tutulmaya çalışılır. Aynı zamanda artan PTH kemik rezorpsiyonunu arttırarak hipokalsemiyi düzeltmeye çalışır ve böbrek proksimal tübüllerde 1- alfa hidroksilasyonu stimüle ederek kalsitriol sentezini arttırmaya çalışır. Bunun sonucu olarak iCa serumda normal değerlerinde tutulmaya çalışılır. PTH'daki devamlı artışa rağmen normal P ve iCa seviyesi sağlanmış olur. İlerleyen böbrek yetmezliği ile birlikte, şiddetli nefron kaybı olduğunda artmış PTH seviyesi serum P seviyesini düşüremez, hiperfosfatemi ve hipokalsemi meydana gelir. Bu evrede, artmış PTH düzeyleri, kemik rezorpsiyonu yaparak, kemikten kalsiyumla birlikte fosfor mobilizasyonu neden olurlar ve fosfor seviyesi daha da artar. Hiperfosfoteminin etkileri : (15,16)

**1- İyonize kalsiyumda (iCa) azalma:** Artan fosfor serumda iyonize kalsiyumu düşürür. Azalmış iCa seviyesi parathormon sekresyonunu stimüle eder. Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde PTH, fosforun tübuler reabsorpsiyonunu azaltarak serum fosforunu düşürür ve kalsiyum atılımını azaltarak iCa seviyelerini normale getirir.

**2- PTH sekresyonunda artma:** Fosfat retansiyonu sekonder hiperparatiroidizmin gelişiminde en önemli faktördür. Hiperfosfateminin ileri böbrek yetmezliğinde direkt olarak PTH sentez ve sekresyonunu ve paratiroid bezi büyümesini direkt uyardığı gösterilmiştir (12,17, 18). Hiperfosfateminin PTH salınımı üzerine etki mekanizmaları Tablo 4'te gösterilmiştir.

**3-Kalsitriol üretiminde azalma:** Hipofosfatemi renal parankimde kalsitriol sentezini stimüle ederken, hiperfosfatemi inhibe eder. Kalsitriol, PTH sentez ve salınımının inhibitörüdür. Kalsitrioldeki düşme, bu inhibisyonu ortadan kaldırarak kontrolsüz PTH artışına yol açar.

**Tablo 4:** Hiperfosfateminin PTH salınımı üzerine etki mekanizmaları

Direkt	İndirekt
Paratiroid hiperplazisi ve proliferasyonu	Hipokalsemi
Artmış PTH sentezi	Azalmış kalsitriol aktivitesi
	İskelet direnci

## Paratiroid Hormon Hipersekresyonu.

### Paratiroid hormonun etkileri

1- Kemikte osteoklastların sayısını ve aktivitesini artırır. Kalsitriol varlığında kemik rezorpsiyonunu arttırarak serum kalsiyum ve fosfor seviyesini yükseltir.

2- Kalsitriolün böbrekte sentezini arttırır. Böylece kalsiyum ve fosforun intestinal emilimi artar.

3- Kalsiyumun distal tübülden reabsorpsiyonunu arttırır, fosforun tübüler reabsorpsiyonunu azaltır.

4- Osteoblastların sayı ve fonksiyonunu arttırarak kemik formasyonunu arttırır. Böbrek yetersizliğinde PTH sekresyonundaki artışın nedenleri tablo 5’de gösterilmiştir (15).

**Sekonder Hiperparatiroidizm** : Serum iCa düzeyinin kronik olarak düşük seyrettiği durumlarda, paratiroid hormon salgılayan hücrelerde gelişen hiperplazi ve sonuçta PTH’un fazla salgılanmasıyla karakterize bir tablodur (8). Sekonder hiperparatiroidizm kemikte düzensiz olarak işlenmiş anormal osteoid yapı, fibrosis, kist oluşumu, azalmış kemik gücü, kemik ağrıları ve kırıklara neden olur. Sekonder hiperparatiroidizm semptomatik hipokalsemiyi önlemek için geliştirilen bir uyum mekanizmasıdır (19).

**Tablo 5:** KBY’ de sekonder hiperparatiroidizm nedenleri

Fosfat retansiyonu
Hipokalsemi
Anormal vitamin D metabolizması ve yetersiz kalsitriol
PTH’a gelişen direnç
PTH salgı kontrolünde kalsiyum denge noktası değişimi
Paratiroid hücrelerinin otonom proliferasyonu

### Hipokalsemi ve Kalsiyum Sensör Reseptörü (CaSR)

Kalsiyum, paratiroid bezindeki esas hücrelerde bulunan CaSR aracılığı ile PTH düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (20). KBY seyrinde serum kalsiyum düzeyi, fosfat retansiyonu, azalmış kalsitriol düzeyi ve PTH’nun kemik üzerindeki etkilerine direnç gelişimi sonucunda düşer. Uzun süreli düşük kalsiyum seviyeleri direkt PTH sentezini uyarır. Kronik böbrek yetmezliğinde özellikle nodüler hiperplazi geliştiğinde

CaSR sayısı azalır (21). Hem azalmış kalsiyum sensör reseptör ekspresyonu, hem de paratiroid bezindeki proliferasyon hiperfosfatemiye bağlı olabilir. Kalsimimetik ajanların kullanımı ile reseptörlerin ekstraselüler kalsiyuma sensitivitesi artmakta ve böylece PTH sekresyonu baskılanmaktadır.

### **Paratiroid Hormona Direnç**

Serum paratiroid hormon seviyeleri yüksek olmasına karşın, etkilerine karşı bir direnç vardır. PTH'a karşı direnç mekanizmaları Tablo 6'da gösterilmiştir (22).

**Tablo 6:** Paratiroid hormon direnç mekanizmaları

PTH reseptörlerinde baskılanma
Kalsitriol eksikliği
Hiperfosfatemi
Antagonist etkili PTH fragmanları ( PTH 7-84)

### **Metabolik Asidoz**

Böbrek yetmezliğine sekonder oluşan metabolik asidoz, kemik fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilir. Kemikteki bikarbonat hidrojeni tamponize ederek asidozun kontrolüne katkı sağlar. Ancak kemikteki kalsiyumun salınması ve kemik kalsiyum depolarının azalmasına neden olur. Aynı zamanda metabolik asidoz osteoklastik aktiviteyi artırır (23).

### **Renal Osteodistrofide Klinik Bulgular**

**Kemik Ağrısı:** İleri derecede böbrek yetmezliği olanlarda ciddi kemik hastalığı var ise sık görülür. En sık kalça ve bacaklarda görülür.

**Kas Güçsüzlüğü:** Proksimal myopati görülebilir. En sık hastalar merdiven çıkmada, saç taramada zorlanırlar. Myopatinin patogenezi net belli değildir, sekonder hiperparatiroidi, fosfor retansiyonu, anormal D vitamini metabolizması, alüminyum intoksikasyonu sorumlu tutulmuştur (11). Serum kas enzim düzeyleri normal sınırlarda saptanır. 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tedavisi ile kas güçsüzlüğü düzelmektedir.

**İskelet Deformiteleri:** Alüminyum ilişkili kemik hastalığı olan hastalarda lumbal skolyoz, kifoz ve toraks deformiteleri görülebilir.

**Spontan Tendon Rüptürü:** Sekonder hiperparatiroidi sonucunda kuadriseps, triseps, aşil tendonu, parmakların ekstensör tendonları en sık yırtılan tendonlarıdır.

**Kaşıntı:** Kaşıntının oluşum nedeni tam bilinmemekle beraber KBY hastalarında olur. Ciltte kalsiyum fosfat birikimi ile ilişkili olabilir.

**Kalsiflaksi:** İleri dönem KBY’de, diyaliz hastaları ve renal transplant alıcılarında ortaya çıkabilen periferik iskemik nekroz ve vasküler kalsifikasyonla karakterize yaygın olmayan bir klinik tablodur. Bu lezyonlar, derinin koyulaşması, benekleşmesi ve ağrı ile başlar; parmaklar, burun ucu, kalça, topuk ve uçlarda progressif gangrenöz ülserasyonlar gelişir. Lezyonlar kendiliğinden iyileşmez. Serum P düzeyinin kontrolü ile lezyonların gelişimi önlenir. Subtotal paratiroidektomiden 1- 4 hafta sonra lezyonlar gerileyebilir.

### **Renal Osteodistrofide Klinik Durumlar**

Renal osteodistrofi, yüksek döngülü kemik hastalığı, düşük döngülü kemik hastalığı, osteomalazi, mikst tip üremik kemik hastalığı, osteosklerozis ve osteoporozis olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Günümüzde değişen tedavi seçenekleri ile renal osteodistrofinin alt tiplerinin görülme sıklığı ve nedenleri değişmiştir (12). Eskiden mikst üremik kemik hastalığı en sık görülürken, günümüzde alüminyumun kemik üzerine toksik etkilerinden dolayı kullanımından vazgeçilmesi (düşük döngülü kemik hastalığı, anemi, ensefalopati gelişim riski nedeniyle) ile buna bağlı görünen adinamik kemik hastalığı azalmış, osteomalazi çok az görülür olmuştur (24). Fakat alüminyum ile bağlantılı olmayan adinamik kemik hastalığında artış ortaya çıkmıştır. Bu durumun nedenleri; ilerleyen hasta yaşı, artan diyabet sıklığı, periton diyalizi ve kalsiyum maruziyetinde artmadır (yüksek kalsiyumlu diyalizat, kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcılar, D vitamini kullanımı) (12). KDOQI ve KDIGO’nun önerileri ile PTH seviyelerinin daha yüksek seviyede tutulması, kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcıların ve kalsimimetiklerin günümüzde kullanımının artması ile üremik kemik hastalıklarının görülme tipleri değişebilir.

### **Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı (Osteitis Fibroza Sistika)**

Osteitis fibroza sistikada en önemli patoloji sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle artmış kemik döngüsüdür. Paratiroid hormonda artma kreatin klirensi 60 ml/dk’nın altına düşmeye başladığı zaman ortaya çıkar (25). Bu dönemde genellikle serum Ca ve P seviyeleri normaldir ve GFH 30 ml/dk’ya düşene kadar normal kalır. Ancak GFH’i azalmadan bile kalsitriol seviyeleri düşmeye başlamıştır. Kalsitrioldeki düşme parathormondaki yükselmeden önce başlar. Bu durum düşük kalsitriol

seviyesinin PTH'daki artışı tetikler (26). Kronik böbrek yetmezliğinde kreatin klirensinin düşmesi ile ortaya çıkan fosfat retansiyonu, Ca x P homeostazını sabit tutmak için serum kalsiyum seviyesini düşürür. Azalmış böbrek fonksiyonlarına sekonder olarak aktif D vitamini yapımı azalır, yükselmiş olan fosfat, PTH'un salgılanmasını stimule ederken, 1-hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek aktif D vitaminin oluşumunu daha da bloke eder. İyonize kalsiyumun serumdaki düzeyinin azalması PTH sekresyonunu daha da artırır. Artmış olan PTH ilk olarak osteoklastları etkileyerek, kemik yıkımını hızlandırır, daha sonra devreye giren osteoblastlar ise kemik yapımını hızlandırır. Kemikte yüksek döngülü bir hiperaktivite durumu ortaya çıkar. Mineralizasyon normaldir, kemik volümü değişkendir. Hipokalseminin devamı, serum fosforunun yüksek olması gibi nedenlerden dolayı kemik yapım hızı, yıkım hızının gerisinde kalır. Kemikten kalsiyum, magnezyum ve fosfor mobilize olur. Dışardan kalsiyum seviyesini yükseltmek için kontrolsüz aktif D vitamini verilirse, yüksek serum fosforuyla beraber Ca x P sabitesi artar (Ca x P >55). Böylece vasküler ve yumuşak dokulara kalsiyum çökmesi gibi ciddi komplikasyonlar oluşabilir. Vasküler, kalp, akciğer, böbrekler, cilt ve cilt altında metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkabilir (15). Yüksek döngülü kemik hastalığında yaklaşımda, ilk adım fosfor düzeyini normal seviyelere çekmektir. Fosfor düzeyleri normale çekildikten sonra hipokalseminin ve yüksek PTH düzeylerinin düzeltilmesi aşamasına geçilmelidir (27).

### **Düşük Döngülü Kemik Hastalığı (Adinamik Kemik Hastalığı)**

Adinamik kemik hastalığında (AKH) kemik döngüsü, osteoblastik ve osteoklastik aktivite azalmıştır. Bu hastalığın osteomalaziden farkı, osteoblastlarda hem kollajen sentezi hem de mineralizasyonun düşük olmasıdır. Bu nedenle osteomalazinin tersine osteoid oluşumuna AKH'da rastlanılmaz. En önemli nedeni, parathormon düzeylerinin aşırı suprese edilmesidir. Son dönem böbrek yetmezliğinde kemik yenilenme hızının normal sınırlarda devam edebilmesi için PTH düzeylerinin normalin 1,5-3 katı daha yüksek olması gerekir (15). Ayrıca böbrek yetersizliğinde gıda ile alınan alüminyum atılamamaktadır. Böylece artan alüminyumda düşük döngülü kemik hastalığı oluşmasına neden olur. Yaşlılarda, diyabetiklerde, kronik periton diyalizi hastalarında AKH daha sık görülür. Adinamik kemik hastalığında, düşük PTH'na ek olarak kemik alkalin fosfataz düşüklüğünde mevcuttur. Kemik kalsiyum bağlama yeteneği azaldığı için metastatik kalsifikasyonlar daha kolay ortaya



çıkılmaktadır. PTH'nu baskılayan faktörler arasında en önemlileri aşırı ekzojen kalsiyum kullanımı ve vitamin D preparatlarıdır. Artmış eritropoetin kullanımı, yüksek serum magnezyum düzeyleri, hiperglisemi, heparin kullanımı ve metabolik asidoz muhtemel nedenler arasındadır. KDOQI klavuzunda adinamik kemik hastalığı düşünülen hastalarda (biyopsi veya paratiroid hormon <100 pg/ml) PTH'un seviyesinin yükseltilmesi önerilmektedir (28). Bunu sağlamak için diyalize giren hastalarda, düşük kalsiyumlu diyaliz sıvılarının kullanılması, aktif vitamin D kullanımının ve kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ajan kullanımının sınırlandırılması veya dozunun azaltılması gerekirse kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar kullanılmalıdır (27). Ege üniversitesinde 2008 yılında yapılan bir çalışmada, 425 hemodiyaliz hastasında, 1.75 mmol diyalizat kalsiyumu ile 1.25 mmol diyalizat kalsiyumu karşılaştırılmıştır. 1.25 mmol diyalizat kullanımı ile daha düşük ortalama serum kalsiyum düzeyi, daha düşük koroner arter kalsifikasyonuna ilerleme, daha yüksek ortalama PTH düzeyi ve daha yüksek kemik formasyon hızı saptanmıştır.

### **Mikst Kemik Hastalığı**

Bu tabloda hem yüksek döngülü, hem de düşük döngülü kemik hastalığının özellikleri bulunur. Hangi hastalık predominantsa onun özellikleri belirgindir (15,27). Tanı koyarken 'altın standart' tetrasiklin işaretli transiliak kemik biyopsisidir. Biyopsi ile trabeküler kemik hacmi, osteoid yüzey, osteoid kalınlık, aşınmış yüzey, osteoblast, osteoklast yüzeyi, mineralize olan yüzey, duvar kalınlığı, formasyon dönemi, mineralizasyon gecikme zamanı ölçülür (29).

### **Osteomalazi**

Kemiğin mineralizasyonunun gecikmesi ve çok sayıda mineralize olmamış osteoid birikimi ile karakterize bir klinik tablodur. Kemik döngüsü mineralizasyon safhasında durmaktadır. Osteomalazinin eskiden en sık nedeni alüminyum içeren fosfor bağlayıcıların kullanılmasıyla alüminyumun kemiğe olan toksik etkisiydi. Günümüzde bu ilaçların kullanımının azalmasıyla osteomalazinin görülme sıklığı azalmıştır. KBY olgularında, tam ya da göreceli vitamin D veya metabolitlerinin eksikliği, D vitaminin etkisine karşı gelişen direnç bu hastalığa sebep olabilir. Diğer etyolojiler arasında kollajen sentezinin ve olgunlaşmasının azalması, amorf kalsiyum ve fosforun olgunlaşmasının kristalleşme fazında durması, alüminyum toksisitesi,

metabolik asidoz sayılabilir (15,29). Kesin tanı konulabilmesi için kemik biyopsisi yapılmalıdır.

### **Osteoskleroz**

Radyolojik değerlendirmelerde kemik dansitesinde artış görülür.

### **Osteoporoz**

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısının, geometrisinin bozulması, kemik kırılabilirliğinde artış ve kırıklara yatkınlıkla karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. KBY'de, vitamin D metabolizmasındaki değişiklikler, immobilizasyon, kronik protein eksikliği, metabolik asidoz sekonder osteoporozu yol açar.

### **Renal Osteodistrofi Tanısı**

Renal osteodistrofi tanısında birçok laboratuvar parametrelerine bakılır. Bunlar arasında serum Ca, P, PTH, ALP, kemik ALP ve 25 (OH) vitamin D sık kullanılır. Ayrıca görüntüleme teknikleri, desferoksamin testi ve kemik biyopsisi tanı amacıyla yapılabilir (30).

### **Serum Vitamin D Düzeyi**

KBY'li hastaların % 70-85 'inde 25(OH) vitamin D eksikliği görülür (31,32). Vitamin D eksikliği bu hastalarda artmış mortalite ve kardiyovasküler morbidite ile ilişkilidir (33).

### **Serum Paratiroid Hormon (PTH) Düzeyi**

**Serum intact PTH düzeyi:** Serum i-PTH düzeyi hiperparatiroidinin şiddetini gösterebilir, özellikle orta dereceli yükselmelerde üremik kemik hastalığının tipini ve şiddetini belirlemeye yardımcı olamaz. Paratiroid hormon yüksekliği KBY sürecinde klirensin 30-60 ml/dk arasında olduğu bir noktada yükselmeye başlar, klirens 10-20 ml/dk arasında ise normalin 1-2,5 arasında bulunması optimal sayılırken, diyaliz hastalarında 150-300 pg/ml arasında (üst sınırın 2-3,5 katı) olması önerilir (27). Serum i-PTH seviyesi ile ilgili değerlendirme Tablo 7'de gösterilmiştir (30).

**PTH Fragmanları:** Radyoimmün assay ve immunometrik yöntemler ile dolaşımda çok sayıda PTH moleküler formu saptanmıştır. En çok bulunan fragman C terminal fragmandır. Bu fragman normal insanlarda %80, KBY'de PTH'nın %95'ini oluşturur. PTH 1- 84'ün dolaşımdaki ömrü 2-4 dakika iken C terminal kısmının ortalama ömrü

ise 2-5 kat daha fazladır. Dolaşımda bulunan PTH parçalarının %70-95'ini C terminal, %5-30'unu PTH 1-84 zinciri ve çok az oranda N terminal oluşturur (30).

**Tablo 7:** Serum i-PTH seviyesi ile ilgili değerlendirme

Serum i-PTH düzeyi	Değerlendirme
< 100 pg/ml	Adinamik kemik hastalığı insidansındaki artışı ve osteitis fibroza sistika insidansındaki azalışı destekler
> 450 pg/ml	Hiperparatiroidik kemik hastalığı ve/veya miks üremik kemik hastalığını destekler
100 - 450 pg/ml	Normal olabileceği gibi kemik yapımında artış veya azalmayıda gösterebilir.
< 200 pg/ml	Kırık riskindeki artışı gösterebilir.

**Serum Fosfor Düzeyi:** GFH 30 ml/dk'ya düşünceye kadar hiperfosfatemi gözlenmez. Mortalite riski serum P düzeyinin 6.5 mg/dl'nin üzerindeki seviyelerde artar (34). Tedavi sırasında hipofosfatemiden kaçınmak için serum fosfor seviyeleri monitorize edilmelidir.

**Serum Kalsiyum Düzeyi:** Renal osteodistrofide serum kalsiyum değerleri sıklıkla normal veya düşüktür. Şiddetli hiperfosfatemide tipik olarak hipokalsemi görülür. Hipoalbuminemi varlığında düşük total kalsiyum seviyesi dikkatlice değerlendirilmelidir (iCa normal veya artmış olabilir). Hiperkalsemiye yüksek doz oral kalsiyum kullanımı, vitamin D tedavisi, alüminyum birikmesi, immobilizasyon ve tiazid diüretikleri kullanımında yol açabilir. Paraneoplastik sendrom, multiple myelom gibi böbrek dışı malign hastalıklarda da hiperkalsemi gelişebilir.

**Serum Magnezyum Düzeyi:** Kreatin klirensi 30 ml/dk altına düşmedikçe, serum Mg düzeyi normal seviyededir. Mg düzeyinde belirgin artış PTH'un baskılanmasına, eksikliği ise osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi baskılayarak düşük döngülü kemik hastalığına (AKH) yol açabilir (15,35).

**Serum Alkalen fosfataz düzeyi (ALP):** Alkalen fosfataz düzeyi osteoid birikimini yansıtır. Birçok izoenzimleri olmasına rağmen total ALP düzeyi osteoblastik aktivite hakkında genel bir bilgi vermektedir. Yükselmiş ALP düzeyi değerlendirilirken karaciğer problemleri ekarte edilmelidir. Kemiğe spesifik ALP düşüklüğü ( $\leq 7$  ng/ml), düşük PTH ( $< 150$  pg/ml) ile birlikte adinamik kemik hastalığında spesifik bir belirteçdir (36). Tek başına ya da artmış PTH ( $> 200$  pg/ml) ile birlikte artmış serum kemik spesifik ALP düzeyi yüksek döngülü kemik hastalığı için sensitif ve spesifiktir.

Kemiğe spesifik ALP bazı avantajlar sağlasada bazı yazarlar, total serum ALP ile PTH ölçümlerinin kemik formasyonunu değerlendirmede yeterli bulmaktadırlar (37).

**Osteokalsin (Kemik Gla protein):** Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen, matrikste depolanan, vitamin K'ya bağımlı bir proteindir. Kemiğin kollajen olmayan protein içeriğinin büyük bir oranını yansıtır. KBY olgularında renal klirensin azalmasına bağlı olarak serum düzeyleri yükselir. Diyaliz olgularında serum osteokalsin değerinin düşüklüğü adinamik kemik hastalığını düşündürür. Kalsitriol almayan olguların serum osteokalsin düzeyleri yüksekken; tersi durumunda bu değerler stabil ya da düşüktür. KBY olgularında iskelet sisteminin değerlendirilmesinde osteokalsin ölçülmesi önerilmektedir (15,36).

**Görüntüleme Yöntemleri:** Radyografik bulgular PTH seviyelerine daha az duyarlı olup subperiostal rezorbsiyon hiperparatiroidi tanısını destekleyebilir. Rutinde radyografik tarama önerilmez. Ancak semptomatik hastalarda görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir. KBY hastalarında kemik mineral yoğunluğunun ölçümlerinin değeri bilinmemektedir. İdeal ölçüm yeri DEXA ile distal radiustur. Kalça ve omurga ölçümleri hataya yol açabilir ve gereksiz antiosteoporotik tedavi kullanımına neden olabilir. Distal radiustan yapılan KMY ölçümleri diyalize giren hastalarda PTH ile korele olabilir ve kırık riski hakkında fikir verebilir (37).

**Desferoksamin Testi ve Serum Alüminyum Düzeyi:** Diyaliz hastalarında bazal uyarılmamış serum alüminyum (Al) düzeyi  $< 20$  mcg/ml altında olmalıdır. Desferoksaminin (DFO) iv infüzyon sonrası serum Al düzeyi artışının diagnostik anlamı vardır.

a) Alüminyuma bağlı kemik hastalığı için en duyarlı test uyarılmış Al konsantrasyonunun  $> 200$  mcg/ml olmasıdır.

b) En spesifik test DFO öncesi serum Al konsantrasyonunun  $> 200$  mcg/ml olması veya uyarılmış Al düzeyinin  $> 200$  mcg/ml olması ile serum PTH'nin düşük olması

Serum alüminyum düzeyi ile ilgili KDOQI önerileri şunlardır (38):

a- İlk önce serum alüminyum düzeyi ölçülür. Al toksisitesi düşünülen hemodiyaliz hastalarında ikinci basamak test düşük doz DFO testidir.

b- Bu test sırasında toksisiteden kaçınmak için serum Al seviyesi > 200 mcg/ml olan hastalarda düşük doz DFO testi yapılmamalıdır.

c- Düşük doz test ile, 5 mg/kg dozunda DFO diyaliz bitiminden 1 saat önce hastaya verilir. DFO infüzyonu öncesi ve 2 gün sonrası serum alüminyum düzeyi ölçülür. Serum Al  $\geq$ 50 mcg/L ise test pozitif kabul edilir.

d- iPTH düşük (<150 pg/ml ) ve DFO testi pozitif ise Al kemik hastalığı olduğu düşünülmelidir. Gerekirse, altın standart test kemik biyopsisi yapılabilir.

### **Kemik Biopsisi**

Kemik hastalığı tipinin belirlenmesinde altın standart testtir. 131 hemodiyalize giren hastada yapılan bir çalışmada; kemik biopsisi yapılan 131 hastanın 88'inde osteitis fibroza sistika, 31'inde osteomalazi ve 12'sinde adinamik kemik hastalığı bulguları olduğu saptanmıştır (39). KDIGO klavuzuna göre Evre 3-5 KBY tanılı hastalarda kemik biopsi endikasyonları Tablo 8'de gösterilmiştir (40).

**Tablo 8:** Kemik biopsi endikasyonları

Açıklanamayan hiperkalsemi
Açıklanamayan hipofosfatemi
Açıklanamayan kırık varlığı
Şiddetli geçmeyen kemik ağrıları
Alüminyum toksisitesi şüphesi varlığı
Düşük kemik yoğunluğu varlığında bisfosfonat tedaviye başlamadan önce

### **Renal Osteodistrofinin Önlenmesi ve Tedavisi**

Renal osteodistrofiyi önlemek ve tedavi etmek için kronik böbrek yetmezliğinin kontrol altında tutulması gerekmektedir. KBY'nin tedavi yaklaşımında protein kısıtlaması, fosfor kısıtlı diyet (800-1000 mg/gün), aneminin düzeltilmesi, kronik böbrek yetmezliğine yol açan HT, DM gibi kronik hastalıkların kontrolü, elektrolit ve mineral dengesizliğinin düzeltilmesi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, protein

kısıtlanmasının, glomerüler kapiller basıncı azalttığı, proteinüriyi ve ilerleyen sklerozu önlediği belirtilmektedir.

ROD'nin tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda belirtilmiştir:

Serum Ca ve P değerleri normal sınırdan tutulmalıdır.

Hiperparatiroidi tedavi edilerek, paratiroid hiperplazisi önlenmelidir.

İskelet sistemindeki patolojik değişikliklere karşı dikkatli olunmalıdır.

Yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyonları önlenmelidir.

Alüminyum, demir ya da florid gibi toksik ajanlardan uzak durulmalıdır.

Uygun egzersiz programları önerilmeli, hasta ve yardımcı personel transfer konusunda eğitilmelidir.

### **Sekonder Hiperparatiroidizm Tedavisi**

Hiperparatiroid kemik hastalığında temel yaklaşım; kalsiyum replasmanı, fosfor düzeylerinin kontrolü ve D vitamini tedavisinden oluşmaktadır. Hiperfosfateminin önlenmesi sekonder hiperparatiroidi tedavisinin yanısıra yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyonları da önler. Diyaliz öncesi serum fosfor düzeyinin ortalama 4- 5.5 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir (41). Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) klavuzuna göre evre 3-4 kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum fosfat düzeyleri 2.7-4.6 mg /dL seviyesinde, evre 5 hastalarda 3.5-5.5 mg/dL arasında olması,  $Ca \times P < 55$  mg/dl altında tutulmasını önermektedir (38). K/DOQI klavuzunda evrelere göre serum Ca, P ve PTH düzeyleri tablo 9'da gösterilmiştir. 2009 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) klavuzu ise; evre 3-5 KBY tanılı hastalarda serum fosfor ve kalsiyum seviyesinin normal aralıkta tutulmasını önermektedir. Kalsiyum fosfor çarpımının değerlendirilmesinden ziyade, serum Ca ve P düzeylerinin tek başlarına normal sınırlar içinde tutulmasının daha uygun olacağını önerilmiştir (40). KDIGO klavuzuna göre, hastalar tek laboratuvar değerine göre değil klinik durumuna göre değerlendirilmelidir. Çünkü laboratuvar tetkikleri kullanılan kit, yöntem ve biyolojik varyasyonlara göre değişir. Hem K/DOQI hem de KDIGO klavuzu paratiroid hormon değerlendirilmesi için intakt PTH ölçümünün kullanılmasını önermektedir.

**Tablo 9:** K/DOQ klavuzuna göre hedefler

KBY Evre	PTH (pg/ml)	Kalsiyum mg/dl	Fosfor mg/dl	Ca x P mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>
Evre 3	35-70	Normal	2.7-4.6	< 55
Evre 4	70-110	Normal	2.7-4.6	< 55
Evre 5	150-300	8.4-9.5	3.5-5.5	< 55

Hedef değerlere ulaşabilmek için, KDIGO, serum kalsiyum ve fosfat düzeylerini her 1-3 ayda bir, PTH seviyesini 3-6 ayda bir ve serum 25 (OH) D düzeylerini takipler sırasında ölçmeyi önermektedir (40). Bu ölçümler tedavide değişiklik yapıldığında daha sık ölçülmelidir.

**Renal Osteodistrofide tedaviyi 4 ana grupta inceleyebiliriz: (80)**

**1-Hiperfosfateminin engellenmesi**

**a-)** Diyetle alınan fosforun kısıtlanması

**b-)** Fosfat bağlayıcı ajanların kullanılması

Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar

Kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar

**2- Vitamin D eksikliğini düzeltilmesi**

**3- Aktif vitamin D3 ve aktif vitamin D2 analoglarının kullanımı**

**4- Kalsimimetik ajanlar**

**Hiperfosfateminin Engellenmesi:** Hiperfosfatemi hiperparatiroidizm için ana tetikleyicidir. KBY olgularında GFH'nın azalması ile orantılı olarak ilk adım diyetle fosfor alımı azaltılmalıdır. Sadece diyetle hiperfosfatemi düzeltmek mümkün olmamaktadır. GFR 25-30 ml/dk altına indiğinde fosfor bağlayıcılar kullanılmalıdır (41).

## **A-) Diyetle Alınan Fosforun Kısıtlanması**

Proteinden zengin gıdalar, başta süt ve süt ürünleri olmak üzere, et, balık, kuru yemişler, baklagiller ve tahıllar fosfattan zengin gıdalardır. Bu nedenle diyetle proteinin kısıtlanması gerekmektedir (42). Fosfat kısıtlanması çok zordur çünkü beraberinde protein kısıtlamasını da getirir ve malnutrisyonu ağırlaştırır. Hastaların negatif azot bilançosuna düşmemeleri için, prediyaliz hastalarının 0.8 g/kg/gün protein almaları ve 800-1000 mg/gün fosfat alacak şekilde diyetleri düzenlenmelidir (43).

## **B-) Fosfat Bağlayıcı Ajanların Kullanılması**

### **İdeal bir fosfat bağlayıcının özellikleri:**

- Fosforu bağlama kapasitesi yüksek olmalı
- Düşük doz yeterli olmalı, tablet sayısı az olmalı
- Hızlı fosfat bağlamalı
- Sistemik emilimi az olmalı mümkünse hiç olmamalı
- Sistemik emilimi var ise böbrek dışı bir yerden atılmalı
- Toksik olmamalı
- Ucuz olmalı
- Oral formu olmalı

**1-) Kalsiyum İçeren Fosfat Bağlayıcılar:** Günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve etkili oldukları gösterilmiş fosfor bağlayıcı ajanlardır. Fosfor bağlamalarına ek olarak hastalarda pozitif kalsiyum dengesinin sağlanmasına yardımcı olurlar.

**Kalsiyum Karbonat (CaCO<sub>3</sub>) :** % 40 oranında elementer kalsiyum içerir ve oldukça ucuzdur. 1 gramı 43 mg fosfor bağlar. Konstipasyon ve diyare gibi yan etkilere neden olabilir. Bu ilacın etkin olabilmesi için asidik ortama ihtiyaç vardır. Yemeklerle birlikte alınmalıdır.

**Kalsiyum Asetat:** % 23 oranında elementer kalsiyum içerir. 1 gramı 106 mg fosfor bağlar. Gastrointestinal tolerabilite edilmesi zordur. Metalik tad hissi yapar.

**Kalsiyum Sitrata:** Barsaklardan alüminyum emilimini artırdığı için artık kullanılmamaktadır.

Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıları, özellikle vitamin D tedavisi alan hastalarda hiperkalsemi gelişimine neden olabilirler. Bu nedenle metastatik kalsifikasyon riskinden korunmak için serum kalsiyum seviyesi normal aralıkta olmalıdır. Düzeltilmiş serum Ca seviyesi 10.2 mg/dl'den yüksek ve iPTH düzeyi 150 pg/ml'den düşük olan hastalara bu ilaçlar verilmemelidir. Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıları



kullanırken serum ve idrar kalsiyum takibi belirli aralıklarla yapılmalıdır. Fosfor bağlayıcılar ile alınan elementer kalsiyum miktarı günlük 1500 mg'ı geçmemelidir. Bu miktar 3.7 gr kalsiyum karbonat ve 6 gr kalsiyum asetata denk gelmektedir (44).

## 2-) Kalsiyum İçermeyen Fosfat Bağlayıcıları

**Alüminyum Tuzları:** Eskiden fosfat bağlayıcı ajan olarak yaygın şekilde kullanılmaktayken, alüminyumun toksik etkilerinin ortaya çıkması (adinamik kemik hastalığı, diyaliz ensefelopatisi, mikrositer anemi, miyopati) ile birlikte kullanımları azalmıştır. Bugün sadece kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılarının kullanılmadığı hiperfosfatemide geçici olarak kullanılır. Alüminyum kısa bir süre için ve (4 haftaya kadar) serum P >7.0 mg/dl olan hastalarda kullanılması önerilir. Zorunlu bir durum olmadıkça kullanılmamaktadır. En etkili fosfor bağlayıcı ajandır.

## 3-) Alüminyum ve Kalsiyum İçermeyen Fosfor Bağlayıcılar

Alimünyimun toksik etkilerinden ve kalsiyum tuzlarının neden olduğu hiperkalsemiden kaçınmak amacıyla yeni fosfor bağlayıcı ajanlar geliştirilmiştir (42).

**Polyallyamine hydrochloride (Sevelamer):** Alüminyum ve kalsiyum içermeyen polimer yapıda bir fosfor bağlayıcıdır. Katyonik bir polimerdir, absorbe olmaz ve feçes ile atılır. Diyetteki fosfatı gastrointestinal kanalda iyon değişimi ile bağlar. Safra asitlerine de bağlanarak total kolesterolü ve LDL'yi % 15-25 oranında düşürür. Sevelamer özellikle kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıları kullanırken, hiperkalsemi gelişen hastalarda alternatif fosfor bağlayıcı bir ajandır. Ayrıca  $Ca \times P > 55$ 'in üzerinde olan,  $PTH < 150$  pg/ml olan, (adinamik kemik hastalığı riski) ve kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar ile hedef değerlere ulaşamaz ise tedaviye sevelamer eklenir. Hamile, emziren, barsak obstrüksiyonu olanlar hastalarda kontrendikedir. 400- 800 mg'lık tablet formları vardır ve günde 2.4- 4.8 gr dozunda kullanılabilir. Treat to Goal çalışmasında, sevelamer alan grupta serum kalsiyum seviyesi daha düşük ve kalsifikasyonda daha az artış olmuştur.

**Lanthanum Karbonat:** Bir metal olan alternatif fosfor bağlayıcıdır. % 99'ı proteinlere bağlanır ve yaklaşık % 80'i safra ile atılır. Evre 3-4 hiperfosfatemik 21 KBY tanılı hastada yapılan bir faz II çalışmasında Lanthanum karbonat ilave edilenlerin % 44.6'sında, plasebo verilenlerin ise % 26.5'inde normofosfatemik değerler saptandı (45), 250-500-750-1000 mg'lık çiğneme tabletleri mevcuttur. Total günlük kullanım dozu 3750 mg kadar çıkılabilir. Yaygın kullanımı için farklı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, 2-4 hafta fosfat kısıtlamasına rağmen serum P düzeyini düşüremezsek fosfor bağlayıcı ajanlar tedaviye eklenmelidir. Ca düzeyi 9,5 mg/dl den yüksekse kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar kullanılmalıdır ( sevalemer veya lantanum karbonat). Ca düzeyi 9.5 mg/dl'den düşükse kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullanılabilir. Prediyalitik hastalarda kalsiyumun güvenli dozu bilinmemektedir. K/DOQI grubu diyaliz hastaları için bu sınırı 1500 mg/g olarak belirlemişlerdir. Serum ve idrar kalsiyumu izlenmelidir.

### **Vitamin D Eksikliğinin Düzeltilmesi**

Kronik böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini eksikliğinin yanında 25 (OH) vitamin D eksikliğide görülür. KDOQI klavuzunda D vitamini eksikliği serumda 25 (OH)D3'ün 15 ng/ml altında olması olarak tanımlanır. 25 (OH)D3'ün 5-15 ng/ml arasında olması orta, 5 ng/ml altında olması ciddi eksikliği ifade eder. 16-30 ng/ml arasında olması D vitamini yetersizliğini, 30 ng/ml üzerinde olması D vitamini depolarının yeterli olduğunu gösterir (38).

KDOQI klavuzu kronik böbrek yetmezlikli tanıli prediyaliz hastalarında;

a-) iPTH belirli değerlerin üzerinde olması durumunda (evre 4 KBY için 70-110 pg/ml) serum 25 (OH)D3 seviyesi < 15 ng/ml ise vitamin D2 desteği verilmesini

b-) Eğer D vitamini eksikliği bulguları var ve serum 25 (OH)D3 seviyesi < 15 ng/ml ise daha yüksek dozlarda vitamin D2 (ergokalsiferol) desteği verilmesini

c-) Serum 25 (OH)D3 seviyesi < 5 ng/ml ise önce 12 hafta süreyle haftalık, takiben 6 ay süreyle ayda bir oral 50.000 IU vitamin D2 (ergokalsiferol) desteği verilmesini

d-) Serum 25 (OH)D3 seviyesi 5-15 ng/ml ise 4 hafta süreyle haftada bir, takiben 6 ay süreyle ayda bir oral 50.000 IU vitamin D2 (ergokalsiferol) desteği verilmesini

e-) Serum 25 (OH)D3 seviyesi 15-30 ng/ml ise 6 ay süreyle ayda bir oral 50.000 IU vitamin D2 (ergokalsiferol) desteği verilmesini önermektedir.

Yerine koyma tedavisi başladıktan sonra en az 3 ayda bir serum kalsiyum ve fosfor düzeyeri takip edilmelidir.

### **Aktif Vitamin D3 ve Aktif Vitamin D2 Analoglarının Kullanımı**

Prediyaliz hastalarında aktif vitamin D analogları; vitamin D eksikliği tedavi edildikten, hipokalsemi ve hiperfosfatemi düzelttikten sonra hala paratiroid hormon seviyesi yüksek ise başlanmalıdır. Kalsitriol hem gastrointestinal sistemden kalsiyum

ve fosforum Emilimini artırır hem de kemiğin mineralizasyonunu sağlar. Ayrıca kalsitriol, paratiroid bezde azalmış olan vitamin D ve kalsiyum reseptörlerinin sayısını artırarak, paratiroid dokunun vitamin D ve kalsiyuma daha duyarlı hale gelmesini sağlamaktadır (42). Kalsitriolün oral veya i.v formu sekonder hiperparatiroidi tedavisinde yaygın ve etkili bir şekilde kullanılır. D vitamini tedavisinde oral ya da parenteral aralıklı yüksek doz uygulamalarının birbirlerine kesin üstünlükleri gösterilememiştir. Renal osteodistrofiyi önlemek için D vitaminine erken başlanması önemlidir. D vitamini başlama zamanı ve dozu PTH düzeyine göre belirlenmelidir. Aktif vit D başlamadan önce serum P düzey normal sınırlarda olmalı ve iCa < 9.5 mg/dl olmalıdır. Adinamik kemik hastalığına yol açabileceğinden PTH normal ya da <200 pg/ml ise D vitamini başlanmamalıdır. D vitamini alan hastanın 2-4 haftada bir serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, 3 ay ara ile PTH düzeyleri incelenmelidir. Tedaviye yanıt için 6-8 haftadan önce karar verilmemelidir. Aktif D vitamininin hiperkalsemi, hiperfosfatemi, KBY seyrinde hızlanma, adinamik kemik hastalığı, iskelet dışı kalsifikasyonlar gibi yan etkileri akılda tutulmalıdır. Serum kalsiyum >10.2 mg/dl, serum fosforu >6.5 mg/dl, PTH <200 pg/ml ise D vitamini kesilmelidir.

### **Yeni Vitamin D Analogları**

Kalsitriolün hiperkalsemik ve hiperfosfatemik etkilerinin olması ve bunun sonucunda metastatik kalsifikasyon riskinin artması nedeniyle serum Ca ve P seviyelerine daha az etki edecek ama PTH baskılayacak yeni vitamin D analogları geliştirilmiştir (46). Bu amaç için 19-nor-1.25 (OH)2D2 (Paricalcitol), 22 oxacalcitriol ve 1 α (OH)D2 (dokserkalsiferol) geliştirilen vitamin D analoglarıdır (47).

Vitamin D analoglarının kalsitriole göre farklılıkları şunlardır: (42)

- 1-Serum vitamin D bağlayan proteine düşük afinitesi olması
- 2-Nükleer vitamin D reseptörlerine bağlanma
- 3-Vitamin D'yi yıkan 24 hidroksilaz tarafından etkilenmelerinin farklı olması
- 4-Vitamin D membran reseptörlerine olan farklı etkileri

Paricalcetriol ile yapılan bir çalışmada, kalsitriolün 4 katı dozda kullanıldığında benzer PTH'nu baskıladığı gösterilmiştir. Ancak plaseboya göre serum Ca ve P düzeylerinde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır.

## **Kalsimimetik Ajanlar**

Cinacalset gibi kalsimimetik ajanların etki mekanizması, paratiroid bezlerinde ve böbrek tübüllerinde bulunan kalsiyum duyarlı reseptörleri aktive etmektedir. Kalsimimetik ajanlar aynı zamanda PTH gen ekspresyonunu da azaltarak PTH düzeyini azaltırlar. Paratiroid bezinde vit D reseptör ekspresyonunu artırır. Bu etki ile serum PTH, Ca ve P düzeyleri azalır (44). Bu yüzden özellikle hiperkalsemi ve hiperfosfatemisi olan hasta grubunda daha yararlıdır. Cinacalsetin 30,60 ve 90 mg'lık tb formları vardır. Cinacalset PTH>300 pg/ml olup Ca değeri >8.4 mg/dl olan tüm diyaliz hastalarına başlanabilir. Hiperfosfatemisi varlığı kontrendikasyon oluşturmaz. 30mg/gün başlanıp 4 haftada bir bakılan değerlere göre 60,90,180 mg/g dozlara ulaşılabilir. Sonuç olarak prediyalitik hastalarda;

Serum P düzeyi kontrol altına alınmalıdır. Günlük P alımı 800-1000 mg/gün ile sınırlandırılmalıdır. 2-4 ay diyetle fosfor kısıtlanmasına rağmen P kontrol altına alınamaz ise, fosfor bağlayıcılar kullanılır. Serum Ca< 9,5 mg/dl olanlarda kalsiyum içeren, Ca> 9.5mg/dl olanlarda kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar kullanılabilir. Prediyalitik hastalarda yüksek PTH düzeyleriyle beraber 25 OH vit D düzeyi <30 ng/ml ise ergokalsiferol kullanılır. Ca, P, PTH düzeyleri takip edilir ve Ca >10.2 mg/dl olursa tedavi kesilir. 6 ay boyunca fosfor bağlayıcılar ve ergokalsiferol ile tedaviye rağmen PTH düzeylerini düşmez ise düşük doz aktif D vitamini önerilir. Serum Ca, P ve PTH düzeyleri 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Vitamin D analogları, kalsiyum desteği ve fosfat bağlayıcılara rağmen sekonder hiperparatiroidi kontrol altına alınamazsa cinacalset verilebilir.

## **Paratiroidektomi**

Serum PTH 800 pg/mL üstü değerde olması ciddi hiperparatiroidi olarak algılanır ve paratiroid adenom varlığını araştırmak için görüntüleme yöntemleri kullanılır (38). Ciddi hiperparatiroidisi olup, serum Ca ve P seviyesi yüksek olan hastalarda metastatik kalsifikasyon riski nedeniyle D vitamini kullanımından kaçınmak gerekir. Böyle hasta grubuna kalsimimetik ajanlar ve kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar kullanılabilir. Paratiroidektomi öncesi fosfor bağlayıcı ajanların kesilmesi gerekmektedir. Cerrahi sonrası serum Ca ve P düzeyleri yakından takip edilmeli ( ilk 48-72 saatte 4-6 saatte bir daha sonra günde 2 kez) aç kemik sendrom gelişme riski nedeniyle homeostasis sağlanıncaya kadar oral veya paranteral kalsiyum ve kalsitriol

destek tedavisi verilebilir (38). Yukarıda sözü edilen tedavi yöntemleri ile PTH'un baskılanmasının yeterli olmadığı durumlarda paratiroidektomi önerilmektedir (48). Paratiroidektomi endikasyonları Tablo 10' da gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Paratiroidektomi endikasyonları

Ciddi ilerleyici semptomatik osteitis fibroza
Tedaviye dirençli hiperkalsemi, hiperfosfatemi
Tüm tedavilere rağmen PTH > 1000 pg/ml üzerinde olması
Kontrol altına alınamayan kaşıntı
Sebat eden ciddi yumuşak doku kalsifikasyonları
İdiyopatik, yaygın cilt nekrozu (kalsiflaksi)
Renal transplantasyon adayı
Diğer nedenler ile açıklanamayan miyopati
Tedavisinde yetersiz kalınan artrit, periartrit ve spontan tendon rüptürü

### **Renal Osteodistrofide Takip**

#### **KDIGO rehberine göre;**

1-) Evre 3 KBY'de serum Ca ve P düzeyinin her 6-12 ayda bir, PTH'nın bazal değere ve KBY'nin ilerleme hızına göre izlenmesi

2-) Evre 4 KBY'de serum Ca ve P düzeyinin her 3-6 ayda bir, PTH'nın her 6-12 ayda bir izlenmesi

3-) Evre 5 KBY'de serum Ca ve P düzeyinin her 1-3 ayda bir, PTH'nın 3-6 ayda bir izlenmesi

4-) Evre 4-5 KBY'de ALP yılda bir veya yüksek PTH varlığında daha sık izlenmesi önerilmektedir (40).

### **KBY ve Osteoporoz-Osteopeni**

Kronik böbrek yetmezliğinde osteoporoz ve osteopeni oluşmasının temel mekanizması; yüksek veya düşük kemik döngüsünün oluşturduğu osteodistrofidir (49). Evre 3-5 KBY hastalarında sekonder hiperparatiroidi, adinamik kemik hastalığı, osteomalazi, metabolik asidoz veya kortikosteroid kullanımı KMY'nda azalmaya ve kemik kırıklarına neden olur (50). Normal popülasyonda osteoporoz hastalarında kullanılan bisfosfonatlar özellikle paratiroid hormon düzeyi düşük olan veya sekonder

hiperparatiroidi için tedavi alan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kemikte birikebilir. Ayrıca, bisfosfonat kullanımı osteoklastik aktivitenin baskılanmasına neden olacağı için adinamik kemik hastalığını daha da şiddetlendirebilir. Bu yüzden düşük kemik döngüsü şüphelenilen hastalarda bisfosfonat tedaviye başlamadan önce kemik biopsisi yapılmalı ve adinamik kemik hastalığı ekarte edilmelidir (51). Bu ilaçların kullanımı ile, vertebral kemik kütlesinde %5 oranında artış görülürken, vertebrada yeni kırık insidansında %50-90 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (52). Diyalize giren hastalarda normal popülasyona göre kalça kırığı riski 3-4 kat daha fazladır. Normalde DEXA ile kemik mineral yoğunluğu tespit edilerek, düşük KMY saptanır ise, kırık riski ve mortalite artar. Ancak renal osteodistrofide kemik mineral yoğunluğu ölçümü, kırık riskini ve renal osteodistrofi tipini belirlemede yetersizdir. K/DOQI rehberi dezavantajına rağmen osteoporoz için bilinen risk faktörlerine sahip KBY'de DEXA işlemini önermektedir (38). KDIGO rutin olarak önermemektedir (40). KDIGO, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan kriterlere göre osteoporozu ve/veya yüksek kırık riski olan ve PTH değerleri normal sınırlarda bulunan evre 3 KBY tanılı hastalara genel popülasyon ile aynı tedavi yaklaşımını önermektedir.

## KEMİK DOKU

Kemik, organik ve inorganik bölümlerden oluşan, özelleşmiş bir bağ dokusudur ve vücudun yükünü taşımakla görevlidir. Organik matriks kısmın %98'ini Tip 1 kollajen ve nonkolajenöz proteinler, geri kalan %2'si osteoblast, osteoklast ve osteositlerden meydana gelir. Organik matriks kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerinin belirleyicisidir. İnorganik kısmın önemli bir bölümü kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden ( $\text{Ca}_{10} [\text{PO}_4]_6 [\text{OH}]_2$ ) oluşur (53). Temel olarak kalsiyum, fosfat, az miktarda bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum içerir. Hidroksiapatit kristalleri tip 1 kollajen boyunca belirli bir düzende yerleşmişlerdir. Vücudun en sert ve sağlam dokusu olan kemiğin bu özelliği, hidroksiapatit kristalleri ile kollajen arasındaki sıkı ilişkiye bağlıdır (54,55).

### Kemik Matriksi ve Mineralizasyon

Matriks, kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35'ini oluşturur ve bunun %90'ı kollajendir, geri kalanı ise kollajen dışı çeşitli proteinlerden oluşur. Kollajenin üç boyutlu kompleks yapısı, kemiğin gerilmeye karşı dayanma gücünü oluşturur. Diğer

bağ dokularından farklı olarak kemik matriksi fizyolojik olarak hidroksiapatit denen bazik fosfat kristalleri ile mineralize olur. Kollajen, kemik döngüsü nedeniyle yaşam boyunca sürekli yenilenmektedir (19,53). Kemik dokusunda üç temel hücre vardır. Osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler kemik matriks döngüsünün temel hücre aktörleridir. Osteoblast, sonradan mineralize olacak matriksi üretir. Oluşan mineralize matriks, programlı bir şekilde osteoklast tarafından yıkılır. Kemik dokusu bu şekilde ömür boyu bir yapım ve yıkım döngüsü durumundadır (remodeling). Bu döngü lokal faktörler ve sistemik hormonlar tarafından kontrol edilir. Hormonlar sentezi başlatır, hücre metabolizmayı kontrol eder ve hücre yüzeyindeki reseptörler üzerinden osteoblast ve osteoklastların replikasyonunu düzenlerler. Kemik oluşumu üç aşamada gerçekleşir: osteoid matriks üretimi, matriksin olgunlaşması ve sonrasında mineralizasyonudur. Normal bir yetişkinde bu süreç eşit bir hızda gelişir, yani matriks üretimi ve mineralizasyon dengesi eşittir. Başlangıçta osteoblastlar hızlı bir şekilde kollajen üreterek osteoid oluştururlar. Sonrasında kollajen sentezine eşit olarak mineralizasyon hızında artış oluşur. Son aşamada ise, kollajen sentez hızı azalır ve mineralizasyon osteoid doku tamamen mineralize oluncaya kadar devam eder (56).

## KEMİK HÜCRELERİ

**Osteoblastlar:** Kemik iliğindeki pluripotent ana hücreden gelişir. Kemik formasyon ve mineralizasyonundan sorumludur. Aktif osteoblastlar kemik oluşumunu gerçekleştirirken, inaktif osteoblastlar kemik yüzeyini örten hücreleri meydana getirirler. Bu hücreler adiposit, kondrosit, miyoblast ya da fibroblasta dönüşebilen mezenkimal kök hücrelerden köken almaktadırlar (57). Osteoblastlar tarafından sentezlenen matriks elemanları Tip 1 kollajen, alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin, kemik sialoproteini, osteopontin, proteoglikanlar, sitokinler ve büyüme faktörleridir. Aynı zamanda çeşitli nötral proteinazları salgılayarak kemik rezorpsiyonunu başlatırlar. Proteazlar yüzeyel osteoid dokuyu ortadan kaldırdıktan sonra, osteoklastlar kemik rezorpsiyonunda görev alırlar. Osteoblastlardan gelişen osteositler, mineralize matriks içine gömülü hücrelerdir. Bu hücreler mekanik yüklenme sonucu gelişen deformasyon olarak tanımlanan kemik yüklenmesini algılayan hücrelerdir (58).

**Osteoklastlar:** Hematopoetik mononükleer hücrelerden köken alan, çok nükleuslu, kemik rezorbe edici dev hücrelerdir. Tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP), kollejenaz

ve katepsin K içeren lizozomal enzimlerden zengindir ve bu enzimler aracılığıyla kemik matriksini rezorbe ederler. Osteoklastlar; integrinler, osteopontin, kemik sialoprotein, trombospondin, osteonektin ve tip 1 kollajen aracılığıyla kemik yüzeyine bağlanarak rezorbsiyonda görev alırlar. Kemik matriks rezorbsiyonunda ilk süreç, hidroksiapatit kristallerinin kollajen bağlantılarının sindirilmesiyle serbest hale gelmesidir. Sonrasında kollajen kalıntıları katepsin ya da aktive kollajenazlar tarafından sindirilir. Sindirim sonrası oluşan kalıntılar hücre içine alınır ya da hücre boyunca taşınması sağlanarak hücrenin bazolateraline salınır.

**Osteositler:** Osteoblastlar gibi aynı mezenkimal kök hücreden köken alırlar. Osteoid içinde yerleşmiş olan osteoblastlara osteosit denir. Kemikte en fazla sayıya sahip olan osteositlerin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber mekanik uyarıların diğer hücrelere iletiminde görev aldıkları düşünülmektedir. Osteositler kemik remodeling ihtiyacı olan bölgeye osteoklastların yönelimini sağlayarak kemik remodelingi sağlanmasında görev alırlar (59).

### **OPG/OPGL/RANK Sistemi**

Kemik yapım ve yıkım döngüsünün devamı için, osteoblastlar ile osteoklastlar birbirlerini sürekli uyarmalı ve inhibe etmelidirler. Bu döngüde osteoklastlardan aktif osteoklastların oluşabilmesi için osteoblastlardan, 'osteoklast farklılaştırıcı faktör' denilen protein salınır. Bu osteoklastları uyarıcı faktör, tümör nekroz faktör (TNF) ailesinin üyesi olan, osteoblastların yüzeyinde eksprese olan, osteoprotegerin ligand (OPGL) adı verilen faktördür (60). OPGL osteoklastların öncül hücrelerinde NF-kB reseptör aktivatörü (RANK) adı verilen reseptörlerde ligand görevinden sorumludur. OPGL-RANK etkileşimi sonucunda olgun osteoklast oluşumu başlamaktadır (61). Osteoblastik stromal hücrelerden sentezlenen sitokin olan ve OPGL'ye bağlanarak OPGL'nin etkisini inhibe eden, osteoklastik aktiviteyi bloke eden osteoprotegerin'nin (OPG) kemiğe koruyucu etkisi vardır (62).



# OSTEOPOROZ

## Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz kemik kitlesinde azalma, mikromimari yapıda bozulma ve kırık riskinde artış ile karakterize sistemik metabolik bir iskelet hastalığıdır (63). Dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olup, en önemli ve en korkulan komplikasyonu osteoporoz ile ilişkili frajilite kırıklarıdır. Kırıklar osteoporozun morbidite ve mortalitesinden sorumludur (64). Kemik dansite ölçümlerinin vertebra ve kalça kırığı için güçlü bir belirleyici olduğu ortaya konulduktan sonra dünya sağlık örgütü osteoporozu kemik dansitometri ölçümleri T skorlarına dayalı bir tanımlama getirmiştir. Osteoporoz postmenapozal kadınlarda T skorunun  $< -2.5$  olması olarak tanımlanmıştır (65,66).

## Osteoporoz Epidemiyoloji

Osteoporoz tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı problemidir. Günümüzde 200 milyon insanın hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir (63). Hastaların yaşam süresinin uzaması, sedanter yaşam tarzı nedeni ile sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da postmenapozal kadınların % 30'unda osteoporoz rapor edilmiştir. 2025 yılında osteoporozu bağılı kırık sayısının 2 milyondan 3 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (67). Hayatları boyunca her 2 beyaz kadından ve her 5 erkekten birinin osteoporozu bağılı kırık ile karşılaşacakları hesaplanmaktadır. Elli yaşında kadınlarda kırık riski % 39, erkeklerde % 13'tür (68).

## Osteoporoz Kliniği

Osteoporozun klinik bulgusu kırıktır. Daha önceden kırık öyküsü olan hastalarda ikinci kırık geçirme riski % 86'dır. Vertebra kırığı olanlarda kalça kırığı riski 2.3 kat, distal kol kırığı riski 1.4 kat artmıştır (69). Osteoporotik kırıklar özellikle trabeküler kemiğin baskın olduğu vertebra ve kalça bölgelerinde görülmektedir. Vertebra kırıkları genelde asemptomatiktir, hasta farkında olmayabilir ya da bel ağrısı şeklinde şikayeti olup hasta tarafından önemsenmeyebilir. Vertebra kırıkları boy kısalığına neden olur. Üç cm den fazla boy kısalması vertebral osteoporozun klinik bulgusu olarak kabul edilir. Kemik ağrısı osteoporozda sık rastlanılan bir bulgu değildir. Ağrı varlığı kırık veya osteomalaziye düşündürmelidir.

## Osteoporoz Sınıflaması

Hastalığın fizyopatolojisi göz önüne alınarak sınıflama yapılmıştır.

**Primer Osteoporoz** Postmenopozal ( Tip 1)  
Senil Osteoporoz (Tip 2)

**Juvenil Osteoporoz** Gençlerde görülen genellikle benign seyirli, kendiliğinden iyileşme eğilimi olan osteoporoz

**Sekonder Osteoporoz** Hastalıklara ikincil olarak gelişen kemik kaybının artmasıdır.

## Osteoporoz Gelişimi için Risk Faktörleri

Osteoporoz için değerlendirilmesi gereken risk faktörleri Tablo 11 ve 12’de gösterilmiştir (70).

## Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz kemik gücünün azalması ile birlikte kemik kırılabilirliğinde artış olarak tanımlanmaktadır. Kemik gücünü oluşturan, kemik kalitesini non-invaziv olarak ölçmek veya değerlendirmek mümkün değildir. Bu yüzden osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülerek konulmaktadır.

**Tablo 11:** Osteoporoz gelişimi için major risk faktörleri

65 yaş üstünde olmak
Vertebral kompresyon kırık öyküsü
40 yaşından sonra frajilite kırığı
Ailede osteoporotik kırık hikayesi
3 aydan fazla sistemik kortikosteroid kullanımı
Malabsorpsiyon sendromu
Primer hiperparatiroidizm
Düşmeye eğilim
Röntgen filminde aşikar osteoporoz
Hipogonadizm
Erken menopoz ( 45 yaş öncesinde)

**Tablo 12:** Osteoporoz gelişimi için minör risk faktörleri

Romatoid Artrit
Hipertirodizm öyküsü
Kronik antikonvülzan ilaç kullanımı
Düşük kalsiyumlu diyet alımı
Sigara kullanımı
Fazla alkol tüketimi
Fazla kafein (kahve) tüketimi
Vücut ağırlığının 57 kg dan az olması
Kronik heparin kullanımı
25 yaşında vücut ağırlığının %10'u kadar kilo kaybı

### **DEXA ile KMY ölçümü**

Kemik yoğunluğu ölçüm yöntemi olarak Dual X ray absorbtometry (DEXA) önerilmektedir. DEXA ile KMY ölçümü altın standart olarak kabul edilmektedir. Bugün için kullanılan DEXA ölçüm aletleri GE-Lunar, Hologic ve Norland markalarıdır. Bu üçünde uygulama ve değerlendirme esasları birbirine benzemektedir. Ancak metodoloji, ölçüm alanları ve hasta pozisyonlandırmada farklılıklar vardır. Bu nedenle uygun ayarlamalar yapılmaz ise farklı cihazların sonuçları birbirleriyle karşılaştırılmaz. DEXA'da KMY; gram olarak ölçülen kemik mineral konsantrasyonun (BMC) kemiğin cm<sup>2</sup> olarak ifade edilen birim bölgesine düşen miktarıdır (g/cm<sup>2</sup>). Fakat DEXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken BMC değil, T ve Z skorları kullanılır (71). T skoru hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifadesidir. Z skoru ise, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifadesidir. Tablo 13'de kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları gösterilmiştir (72).

**Tablo 13:** KMY ölçüm endikasyonları

≥ 65 yaş bütün kadınlar ve ≥ 70 yaş bütün erkekler

**Risk faktörü taşıyan genç postmenzpozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler**

Frajilite kırığı

En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı

Sigara

Artmış alkol tüketimi

Düşük beden kitle indeksi (< 20 kg/m<sup>2</sup>) veya majör kilo kaybı

Romatoid artrit

Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü

Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü

Direkt grafilerde kırık varlığı

**< 50 yaş kadın ve erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı**

Hipogonadizm veya prematür menopoz

Frajilite kırığı

En az 3 ay ≥5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı

Sigara

Artmış alkol tüketimi

Romatoid artrit

Düşük beden kitle indeksi (< 20 kg/m<sup>2</sup>) veya majör kilo kaybı

Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü

Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü

Direkt grafilerde kırık varlığı

**Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı**

T skoru = Ölçülen KMY- Genç erişkin KMY ortalaması / 1- Genç erişkin standart sapma

Z skoru = Ölçülen KMY- Aynı yaş grubunun KMY ortalaması / 1- Aynı yaş grubunun standart sapması

Z skorunun düşük olması (-2.0 den düşük) sekonder bir osteoporoz nedeni olabilecek hastalıkların belirlenmesi için daha ileri tetkiklerin gerekli olduğunu gösterir. Sonuç

olarak; T skoru KMY açısından osteoporoz, osteopeni, normal için tanısal kriterdir. Z skoru ise, osteoporozun ikincil nedenleri olabileceğini gösteren bir kriterdir. WHO'nun kriterlerine göre KMY değerlendirilmesi Tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14:** T skoru değerlerine göre kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesi.

	<b>T Skoru</b>
Normal	+1 ve -1 arasında olması
Osteopeni	-1 ve -2.5 arasında olması
Osteoporoz	-2.5 altında olması
Ciddi Osteoporoz	-2.5 altında olması ve bir veya daha fazla kırık mevcudiyeti

T skoru postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru tanıda kullanılmaktadır ( Tablo 15).

**Tablo 15:** Yaşlara göre KMY değerlendirme kriterleri

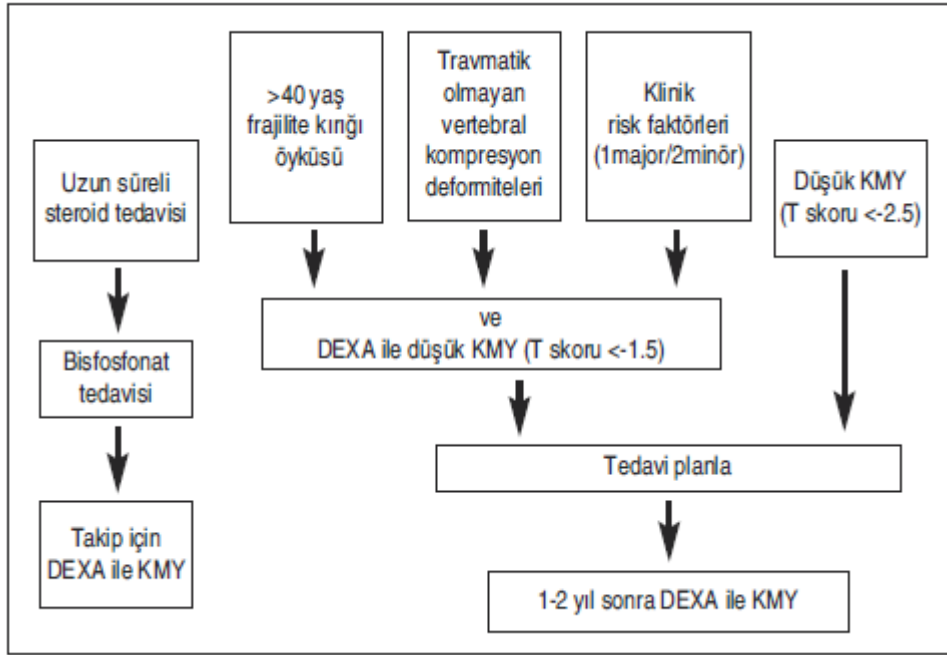
T Skoru	Z skoru
Post menopozal kadınlar	Pre menopozal kadınlar
50 yaş üstü erkekler	50 yaş altı erkekler
	Çocuklar

Z skoru - 2 ve altında ise; kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kitlesi  
Z skoru - 2' nin üstünde ise; kronolojik yaşa göre normal kemik kitlesidir

### **Osteoporoz Tedavi**

Osteoporoz tedavisi hastaya göre bireyselleştirilerek yapılmalıdır. Osteoporozun tedavisi non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (64,73). TEMD osteoporoz klavuzuna göre osteoporoz tedavi endikasyonları şekil 1'de gösterilmiştir. (70)

**Şekil 1:** TEMD klavuzuna göre osteoporoz tedavi endikasyonları



### Non-Farmakolojik Tedavi

**Diyet:** Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde ilk yaklaşım sağlıklı beslenmedir. Her yaş grubunda insan besinler ile yeterli miktarda kalsiyum ve güneş ışığından D vitamini almalıdır. Yeteri kadar Ca ve D vitamini alamayanlara replasman yapılmalıdır. Osteoporoz ve kırık riskini azaltmak için, TEMD osteoporoz kılavuzuna göre osteoporoz tedavisine ek olarak 1000 mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün D vitamini verilmesi önerilmektedir (70). Yapılan çift-kör, randomize-kontrollü bir çalışmada D vitamini replasmanının düşmeleri % 19, kalça kırığı riskini % 18 ve nonvertebral kırık riskini % 20 oranında azalttığı ve bu azalmanın doza bağlı olduğu saptanmıştır (74). Düşme riskinde azalma en az 700 IU/gün dozunda D vitamini kullanan çalışmalarda görülürken, 400 IU/gün ve altındaki dozlarda görülmemiştir (64).

**Egzersiz:** Fiziksel aktivite kemik sağlığına yaşamın her döneminde olumlu etki yapmaktadır. Sağlıklı, dayanıklı kemik dokusunun oluşması, zirve kemik kitlesine ulaşılması ve korunması için çocukluk çağından itibaren kemikler üzerine yük oluşturan egzersizler yeni kemik yapımını uyarmaktadır. On altı çalışmanın meta analizinde, egzersiz yapan grup ile yapmayan grup karşılaştırıldığında yapan grupta KMY'da % 2 artış saptanmıştır (75). Yapılan prospektif bir kohort çalışmasında da haftada 4 saat veya daha fazla yürüyüş yapan postmenopozal kadınlarda, haftada 1

saatten daha az yürüyüş yapanlara kıyasla kalça kırığı riski % 40 daha düşük saptanmıştır (76).

**Sigara ve alkol kullanımı:** Sigara kullanımı ve günde 2 kadeh ve üzerinde alkol kullanımının osteoporotik kırık riskini arttırmaktadır (77).

**Düşmelerin önlenmesi:** Düşme osteoporotik kırık için özellikle kalça kırıkları için önemli bir risk faktörüdür. Düşme nedenleri, hastada görme bozukluğu olması, kas gücünün azalması, yürüme ve denge bozukluğu olması, aydınlatma yetersizliği, kaygan, ıslak zemin gibi çevresel faktörlerdir. Düşmenin önlenmesi için bireysel veya çevresel önlemler alınmalıdır.

### Farmakolojik Tedavi

Osteoporozun farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmalarına göre 2 gruba ayrılmaktadır.

**a) Kemik yıkımını azaltan ilaçlar:** (antirezorptif ilaçlar) Bifosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), kalsitonin

**b) Kemik yapımını arttıran ilaçlar:** ( osteoanabolik ilaçlar) Teriparatid Stronsiyum ranelat, kemik yapımını arttıran ve aynı zamanda antirezorptif etki gösteren bir ilaçtır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kırık riski üzerine etkisi Tablo 16 'da gösterilmiştir (64)

**Tablo 16:** Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kırık riski üzerine etkisi

İlaç	Kırık riskinde azalma		
	Vertebra	Nonvertebra	Kalça
Alendronat	Evet	Evet	Evet
Risedronat	Evet	Evet	Evet
İbandronat	Evet	Hayır	Hayır
Zoledronik asit	Evet	Evet	Evet
Raloksifen	Evet	Hayır	Hayır
Kalsitonin	Evet	Hayır	Hayır
Teriparatid	Evet	Evet	Hayır
Stronsiyum ranelate	Evet	Evet	Evet

## Kemik Yıkımını Azaltan İlaçlar

**Bifosfanatlar:** Pirofosfat analoglarıdır. Osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. R1 ve R2 yan zincirlere sahip olup, R1 yan zincir, bifosfonatların mineralize dokuya bağlanmasından, R2 yan zincir ise antirezorptif etkinlikten sorumludur. R2 yan zincirdeki yapısal farklılıklar bifosfonatların birbirleriyle arasındaki etki süresi, etkinlik ve yan etkiler gibi farklılıkların belirlenmesini sağlamaktadır. R2 yan zincirinin, nitrojen içerip içermemesine göre, bifosfonatlar nitrojen içermeyen (etidronat) ve nitrojen içerenler (pamidronat, alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronat) olarak iki gruba ayrılır (64, 78, 79). Bifosfonatlar kemik yıkımının güçlü inhibitörleridir. Bu etkilerini osteoklast prekürsörlerinin olgun osteoklasta farklılaşmasını baskılayarak, osteoklast aktivitesini azaltarak ve apoptozu arttırarak gösterirler. Nitrojen içeren bifosfonatlar, antirezorptif etkilerini mevalonik asitten kolesterol oluşumunu düzenleyen enzim olan farnasil pirofosfat sentetazı (FPPS) inhibe ederek göstermektedirler. Bu enzimin baskılanması sonucu osteoklast etkisi için gerekli guanin trifosfataz gibi hücre içi proteinler azalır. Bifosfonatlar barsaklardan çok az emilirler. Tok karnına ve başka ilaçlar ile alınmaları emilimi azaltır. Bu ilaçların özefagus mukozasına teması sonucu irritasyon ve ülserlere neden olarak gastrointestinal sistem kanamalarına neden olabilirler. Bu yüzden bifosfonatlar, sabah aç karnına ve bol su ile içilmelidir. İlaç alımından en az 30 dk aç kalınmalı, yatar pozisyona geçilmemeli ve dik pozisyonda kalınmalıdır. Barsaklar tarafından absorbe edilen bifosfonatların % 50'si iskelet tarafından alınır. Geri kalan kısım ise değişmeden idrar ile atılır. Bifosfonatların kemiğe yüksek afinitesi vardır ve kemik, bifosfonatları tutan tek dokudur. Yarılanma ömürleri uzundur. Böbrekler ile atıldıkları için kreatin klirensi <30 ml/dk (risedronat, ibandronat) ve 35 ml/dk altında (alendronat, zoledronik asit) olan hastalara verilmemelidir.

**Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM):** Bu ilaçlar estrojen reseptörüne yüksek afinitesi olan ilaçlardır. Kemik ve lipidler üzerine estrojen agonisti, meme ve uterusu estrojen antagonisti şeklinde etki gösterirler. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde onay almış tek SERM Raloksifendir ve 60 mg/gün dozunda kullanılır. MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasında raloksifen tedavisinin postmenopozal kadınlarda vertebra ve kalça KMY'nu artırdığı, vertebra fraktür riskini azalttığı, kalça ve vertebra dışı kırıklar üzerine etkisinin olmadığı



gösterilmiştir (80). Ayrıca raloksifenin total ve LDL kolesterol düzeyini azalttığı, HDL kolesterol düzeyine etki etmediği ve meme kanseri riskini azalttığı saptanmıştır. Raloksifenin tromboembolik olayları yaklaşık 3 kat artırdığı, sıcak basması ve gece terlemesi gibi vasomotor semptomlara neden olduğu saptanmıştır. Koroner arter hastalığı riskini azaltmadığı ve fatal strok riskini artırdığı gösterilmiştir (64,81).

**Kalsitonin:** Osteoklast üzerindeki reseptörlere bağlanarak kemik yıkımını inhibe eder. İnsan ve salmon kalsitonini enjektabl veya nasal sprey formunda bulunmaktadır. Önerilen kalsitonin dozu enjektabl formda 100 IU/gün, nasal sprey formunda 200 IU/gündür (1 sprey). Nazal sprey 200 IU/gün dozunda tedavi ile postmenopozal kadınlarda vertebra kırık riskini azalttığı, vertebra dışı ve kalça kırıklarını etkilemediği görülmüştür. Daha düşük (100 IU/gün) veya daha yüksek (400 IU /gün) dozlar etkili bulunmamıştır (82).

### **Kemik Yapımını Artıran İlaçlar**

**Paratiroid Hormon (PTH):** Primer veya sekonder hiperparatiroidide olduğu gibi devamlı endojen PTH üretimi veya sürekli ekzojen PTH uygulanması kortikal kemik başta olmak üzere kemik kaybına neden olur iken, aralıklı subkutan enjeksiyonlar şeklinde PTH uygulanması osteoblastların sayısını ve aktivitesini, kemik kütlesini artırır ve trabeküler ve kortikal kemik yapımında artışa neden olur. Osteoblast apoptozunu azaltır. Ülkemizde 1- 34 N- terminal fragmanı (teriparatid) bulunmaktadır. Teriparatid bir rekombinant insan paratiroid hormonudur. Kırık riski yüksek, diğer tedavilere yanıt vermeyen veya tolere edemeyen postmenopozal ostoporozlu kadınlar, erkek osteoporoz ve kortikosteroidlere bağlı gelişen osteoporoz tanılarında kullanılabilir. Teriparatid günde bir kez 20 ug dozunda SC enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce serum kalsiyum, fosfor, kreatinin, albumin, alkalin fosfat, PTH, 25 OH vitamin D ve idrarda kalsiyum düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (64). Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda teriparatid tedavisi ile vertebra fraktür riski % 65, vertebra dışı fraktür riski % 53 oranında azatlığı gösterilmiştir. Ayrıca lomber vertebra, femur boynu ve total kalça KMY'nu artırdığı gösterilmiştir (83). Osteosarkom riski yüksek hastalar (kemik tümörleri, kemiğin Paget hastalığı, metastatik kemik hastalıklarında), hiperkalsemi ve hiperparatiroidide kullanılmamalıdır. Teriparatid kullanım süresi ülkemizde 18 aydır.

Tedavinin yan etkileri ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, artralji, bacaklarda ağrı ve kramptir.

**Stronsiyum Ranelat (SR):** Stronsiyumun ranelik asitle oluşturduğu tuzdur ve iki atom stronsiyum içermektedir (84). Stronsiyum kimyasal olarak kalsiyuma benzemektedir. Kemik mineralizasyonuna katılır. SR hem kemik yıkımını baskılayan, hem de yapımını stimüle eden dual etkili bir ilaçtır. Osteoprogenitör hücrelerin replikasyonu, osteoblastlarda kolajen ve kolajen olmayan proteinlerin sentezini artırır. Ayrıca osteoklastların farklılaşmasını ve aktivitesini inhibe eder. SR tedavisi lomber vertebra, femur boynu ve total kalça KMY'nu artırdığı, vertebra, kalça ve vertebra dışı fraktür riskini azalttığı gösterilmiştir (85). Önerilen doz 2 gr saşe formunun günde bir kez alınmasıdır. Yemekler ile birlikte alınırsa Emilimi azalmaktadır. Bu nedenle öğünler arası veya akşam yemeğinden 2 saat sonra yatmadan önce alınması önerilmektedir. Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatin klirensi < 30 ml/dk) kullanılmamalıdır. Yan etkileri hafif ve geçicidir. En sık görülen yan etkisi bulantı ve diyaredir.

### **İlaç Seçimi**

Postmenopozal osteoporozun tedavisinde ilk seçenek ilaç grubu bisfosfonatlardır. Bu gruptan alendronat ve risedronat daha çok tercih edilmektedir. Oral bisfosfonatları tolere edemeyen ve uyumsuz hastalara intravenöz bisfosfonatlar verilmektedir. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde ikinci sırada önerilen ilaçlar raloksifen veya stronsiyum ranelat'tır. Oral veya i.v. bisfosfonatları tolere edemeyen, tromboemboli öyküsü olmayan, vasomotor semptomları olmayan, vertebra kırık riski ve meme kanseri riski yüksek olan bayanlara raloksifen kullanılabilir. Teriparatid, kırık riski yüksek, diğer tedavilerin yetersiz kaldığı veya diğer ilaçları tolere edemeyen veya kullanamayan postmenopozal osteoporozlu kadınların tedavisinde kullanılmaktadır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların dozları Tablo 17'de gösterilmiştir (70). Osteoporoz ilaçları yan etki ve kontrendikasyonları Tablo 18'de gösterilmiştir (70).

**Tablo 17:** Osteoporoz ilaçları kullanım dozları

<b>İlaç</b>	<b>Tedavi dozu</b>
Alendronat	10 mg/gün veya 70 mg/hafta
İbandronat	150 mg/ay
Etidronat (siklik)	400 mg/15 gün
Risedronat	5 mg/gün veya 35 mg/hafta
Nazal kalsitonin	200 IU/gün (her gün bir burun deliğine)
Raloksifen	60 mg/gün
Paratiroid hormon	20 ug s.c /günlük (en fazla 18 aylık kullanım)

**Tablo 18:** Osteoporoz ilaçları yan etki ve kontrendikasyonları

<b>İlaç</b>	<b>Yan etki</b>	<b>Kontrendikasyonlar</b>
Alendronat	Karın ağrısı, diyare	Özofagus anormallikleri, bulantı, 30 dk oturarak veya ayakta duramayanlar, ilaca hassasiyet, fertil bayanlar, böbrek yetmezliği
Etidronat	Diyare, bulantı, şişkinlik	Klinik osteomalazi, ilaca hassasiyet, fertil bayanlar, böbrek yetmezliği
Kalsitonin (Nazal)	Rinit, nazal kuruluk, epistaksis, karın ağrısı	İlaca hassasiyet fertil bayanlar
Raloksifen	Vazodilatasyon, bacak krampları	Venöz tromboz hikayesi fertil bayanlar
Risedronat	Karın ağrısı, diyare, eklem sorunları, hipertansiyon	Özofagus anormallikleri, bulantı, 30 dk oturarak veya ayakta duramayanlar, ilaca hassasiyet, fertil bayanlar, böbrek yetmezliği
Teriparatid	Bulantı, baş dönmesi bacak krampları	İlaca hassasiyet, bilinen hiperkalsemi, ileri böbrek yetmezliği, osteosarkom olasılığı hastalar, paget hastalığı, kemik metastazı veya kemik kanseri hikayesi, ALP'da izah edilemeyen yükseklik, iskelete internal veya eksternal radyasyon hikayesi

## Osteoporoz Tedavisinin Takibi

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi DEXA yöntemi ile KMY ölçülerek yapılır. Ancak KMY ölçümlerinin hangi sıklıkta ve hangi bölgelerden yapılması konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. KMY ölçümünün tedaviye başladıktan 1 ile 2 yıl sonra DEXA ile vertebra ve kalçadan aynı cihaz kullanılarak yapılması önerilmektedir. KMY'nun değişmemesi veya artması tedavinin faydalı olduğunu, KMY'nun azalması veya kırık gelişmesi tedavinin başarısız olduğunu gösterir. Tedaviye yanıtı izlemek için kemik döngüsü belirteçleri de kullanılabilir. Özellikle ilaçların alımı, emilimi veya etkinliği ile ilgili sorun olması durumunda kemik yapım ve yıkım belirteçleri tedavinin başlamasından 3-6 ay ara ile değerlendirilebilir (86). Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçleri Tablo 19'da gösterilmiştir (70).

**Tablo 19:** Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçleri

<b>Kemik formasyon belirteçleri</b>	<b>Kemik rezorpsiyon belirteçleri</b>
Kemik alkalin fosfataz	İdrar hidroksiprolin
Tip 1 kollajenin C ve N terminal Propeptidleri	İdrar pyridinolini
Serum Osteokalsin	İdrar deoksipirididinolini
	İdrar kollajen Tip 1 kroslink N Telopeptid
	İdrar kollajen Tip 1 kroslink C Telopeptid

## Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporoz, altta yatan bir hastalık veya kullanılan ilaçlara bağlı ortaya çıkan osteoporozdur. Özellikle premenopozal kadınlar veya genç erkeklerde ortaya çıkmaktadır. Altta yatan pek çok neden olabilir. Sekonder osteoporoz nedenleri Tablo 20'de gösterilmiştir (70,87). Erkeklerin %64'ünde, premenopozal ve perimenopozal kadınların % 50'den fazlasında, postmenopozal kadınların % 20-30'unda osteoporoz sekonder bir nedene bağlıdır (87,88). Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayeneden sonra istenecek bazal ve ayrıntılı laboratuvar tetkikleri spesifik tanıya ulaşılmasını sağlar. Altta yatan hastalığın tedavisi esastır. Tüm hastalara yeterli kalsiyum ve D vitamini verilmesi gerekmektedir. Bisfosfonatlar sekonder osteoporoz hastasında güvenle kullanılacak ilk seçenek ilaçlardır. Ciddi osteoporozu olanlarda ise teriparatidde kullanılabilir (87).

**Tablo 20:** Sekonder osteoporoz nedenleri

<b>Endokrin hastalıklar</b>	<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	<b>Hematolojik hastalıklar</b>
Cushing sendromu	Çölyak hastalığı	Multipl Myeloma
Hipogonadizm	İnflamatuvar barsak hast.	Lösemi
Hipertiroidizm	Gastrektomi	Lenfoma
Primer hiperaldesteronizm	Karaciğer sirozu	Sistemik mastosidoz
Tip 1 Diabetes mellitus	Malabsorbsiyon sendr.	Orak hücreli anemi
Erişkin GH eksikliği		
Vitamin D eksikliği	<b>Romatolojik hastalıklar</b>	<b>Beslenme eksiklikleri</b>
İdiyopatik hiperkalsiüri	Romatoid Artrit	Kalsiyum
Prolaktinoma	Ankilozan Spondilit	Vitamin D
Akromegali	SLE	Magnezyum
Hiperparatiroidi		
<b>İlaçlar</b>	<b>Diğer</b>	<b>Diğer</b>
Kortikosteroidler	Anoreksiya Nevroza	Renal tübüler asidoz
Heparin	HIV enfeksiyonu	Multiple Skleroz
Tiroid hormonu	Kronik böbrek yetmezliği	Sarkoidoz
Antidepresanlar	Transplantasyon	Kistik Fibrosiz
Lityum	Ehler-Danlos sendromu	Parantral beslenme
Siklosporin ve Tacrolimus	Marfan sendromu	Amiloidoz
GnRH agonistleri	Osteogenezis İmperfecta	Amfizem
Antiandrojenler	İmmobilizasyon	
Proton pompa inhibitörleri	Alkolizm	
Tirozin kinaz inhibitörleri		
Antikonvülzanlar		

### **Sekonder Osteoporoz Ayırıcı Tanısı**

Sekonder osteoporozun ayırıcı tanısında ilk basamak ayrıntılı bir öykü almak ve fizik muayene yapmaktır. Hastanın kullandığı osteoporoz yapabilecek ilaçlar, sigara ve alkol tüketimi sorgulanmalıdır. Görme, denge ve yürüme muayeneleri yapılarak düşme riski belirlenmelidir (87). Sekonder osteoporoz tanısı DEXA ile

konmalıdır. Sekonder osteoporoz ayırıcı tanısında istenen laboratuvar testleri Tablo 21'de gösterilmiştir.

**Tablo 21:** Sekonder osteoporoz ayırıcı tanısında istenen laboratuvar testleri

<b>İlk değerlendirme (tüm hastalardan)</b>	<b>İleri değerlendirme</b>
Tam kan sayımı	Eritrosit sedimentasyon hızı
Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri	Protein elektroforezi
Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz	Açlık plazma glukozu
TSH, PTH	Doku transglutaminaz antikorları
25 OH vitamin D	1 mg dexametazon süpresyon testi
24 saatlik idrarda kalsiyum, sodyum, kreatinin	Serum triptaz, serum kortizol, ACTH
Testesteron (erkeklerde)	24 saatlik idrarda histamin
Albumin	FSH, LH, Estradiol
Yapım ve yıkım belirteçleri	Prolaktin, büyüme hormonu, IGF-1

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 30.09.2010 - 30.12.2011 tarihleri arasında, Celal Bayar Üniversite hastanesi nefroloji servisinde yatan ve nefroloji poliklinikte takipli prediyalitik evre 3,4,5 kronik böbrek yetmezlikli 88 hasta alındı. Diyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, 18 yaş altı hastalar, akut böbrek yetmezliği olan hastalar, kortikosteroid kullanan hastalar, gebe hastalar, kanser tanısı olanlar, sekonder osteoporoz nedeni olabilecek herhangi bir hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Beş hastanın poliklinik takipleri sırasında kreatin değerleri normale geldiği için, hastalarda ABY düşünülerek çalışmadan çıkartıldı. Sonuç olarak toplam 41'i erkek, 42'si kadın toplam 83 hasta çalışmaya alındı, hastaların yaş ortalaması 59,99 saptandı. Olguların böbrek hastalıkları nedenleri sırasıyla şöyle idi; diyabetik nefropati ( n=22 % 26,6), hipertansif nefroskleroz (n=38 %45,7), erişkin otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (n=10 % 12), kronik glomerülonefrit (n=4 % 4,8), nedeni saptanamayan olgular (n=9 % 10,9). Bu olgulardan elde edilen sonuçlar analiz edildi.

### VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Çalışmaya alınan hastaların verileri, poliklinikte hasta kayıtlarından yararlanılarak, biyokimyasal değerlere ve kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçlarına ulaşılmıştır. Servise yatan hastaların ise epikrizlerinden yararlanılarak retrospektif olarak dosya taraması yapılarak sonuçlara ulaşılmıştır. Hastaların kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı, D vitamini kullanıp kullanmadığı ve primer böbrek hastalığı nedeni (diyabetes mellitus, hipertansif nefroskleroz, polikistik böbrek hastalığı.. vb) poliklinikteki kayıtlardan yararlanılarak elde edilmiştir.

Hastaların laboratuvar bulguları (hemoglobin, üre, kreatin, kalsiyum, fosfor, albumin, alkalin fosfat, kemik alkalin fosfat, D vitamini, intakt parathormon, Ph, bikarbonat) ve kemik mineral yoğunluğu değerleri (L2 T, L2 Z, L3 T, L3 Z, L4 T, L4 Z, L2-L4 T, L2-L4 Z, femur boynu T ve Z skorları, trokanter T ve Z skorları ) hastaların dosyalarından elde edildi.

Hastaların kreatin klirensi değerleri MDRD yöntemi ile hesaplanmıştır. Bu hesaplama göre kronik böbrek yetmezliği evrelere ayrılmıştır. GFH (Glomerüler filtrasyon hızı) 30- 60 ml/dk Evre 3, 15-30 ml/dk Evre 4 , <15 ml/dk Evre 5 KBY olarak alınmıştır.

Düzeltilmiş Ca = (4 – Serum albumin) x 0,8 + serum kalsiyum formülüne göre hesaplanmıştır. Düzeltilmiş Ca X P formülü ile Ca X P değerleri hesaplanmıştır.

Serum parathormon 3 gruba kategorize edildi. (< 100, 100-300, ≥ 300) birimi:pg/mL

Serum D vitamin 3 gruba kategorize edildi. (< 15, 15-30, ≥ 30) birimi:ug/L

Serum kemik ALP 3 gruba kategorize edildi. (< 8, 8-16,6, ≥ 16,6) birimi:U/L  
Hastaların BMI = kilo / boy<sup>2</sup> kg/m<sup>2</sup> formülüne göre hesaplanmıştır.

İntakt PTH Beckman Coulter Unicel D X I 800 cihazıyla immünoradyometrik yöntem ile, kemik ALP elisa yöntemi kullanılarak, 25 OH vitamin D HPLC (high performans likit cromatografi) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Diğer testler ise standart laboratuvar yöntemleri kullanılarak ölçüldü. Biyokimyasal parametreler Beckman Coulters AU 2700 plus cihazı kullanılarak, serum hemoglobin ve hemotokrit değerleride Mindray BC 6800 cihazı kullanılarak ölçüldü. Bunlara ek olarak hastaların asit baz durumunu değerlendirmek amacıyla arteriyel kan gazları Radiometer Copenhagen ABL 700 Series cihazı kullanılarak ölçüldü.

Osteoporoz-osteopeni tanısına yönelik olarak hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri GE-Lunar DPX – NT kemik dansitometri cihazı kullanılarak hesaplanmıştır. Ölçümler lomber bölgede L2, L3, L4 vertebra, proksimal femurda ise femur boynu ve trokanter olmak üzere yapıldı. DEXA'da tarama iki boyutlu (g/cm<sup>2</sup>) olarak ölçüldü ve alansal yoğunluğu göstermektedir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu sonuçlarının yorumlanması aşamasında T ve Z skorları dikkate alındı. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hastalar; T skoru -1 üzerinde olanlar 'normal', -1 ile -2,5 arasında olanlar 'osteopenik' ve -2,5'ün altında olanlar ise 'osteoporotik' olarak kabul edildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS ( Statistical Package for Social Sciences) versiyon 15.0 programı kullanılarak hesap edildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda t testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'in altında olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi, standart sapması çok yüksek olan değişkenler için medyan değerlerde belirtildi.



## BULGULAR

Çalışmamıza 41'i erkek ( % 49.4) 42'si kadın ( % 50.6) olmak üzere 83 prediyalitik kronik böbrek yetmezlikli hasta alındı.

**Tablo 22:** Hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal değerleri ve kemik mineral yoğunluğuna göre dağılımları

ÖZELLİKLER		SAYI	YÜZDE (%)
CİNS	Kadın	42	50,6
	Erkek	41	49,4
	Toplam	83	100
KBY EVRE	Evre 3	22	26,5
	Evre 4	40	48,2
	Evre 5	21	25,3
Parathormon (pg/mL)	< 100	24	28,9
	100-300	33	39,8
	≥ 300	26	31,3
D vitamin düzeyi (ug/L)	< 15	44	53,0
	15-30	26	31,3
	≥ 30	12	14,5
Kemik ALP (U/L)	< 8	3	3,6
	8-16,6	17	20,5
	> 16,6	60	72,5
DEXA L2-L4 T skoru	Normal	14	16,9
	Osteopeni	43	51,8
	Osteoporoz	26	31,3
DEXA Femur boynu T skoru	Normal	14	16,9
	Osteopeni	47	56,6
	Osteoporoz	22	26,5
Ca içeren P bağlayıcı kullanımı	Evet	15	18,1
	Hayır	67	80,7
D vitamini kullanımı	Evet	22	26,8
	Hayır	60	73,2

Lomber vertebra (L2-L4) T skorlarına göre hastaların 14'ü (%16,9) normal, 43'ü (%51,8) osteopenik, 26'sı (%31,3) osteoporotik olarak saptanırken, femur boynu T skorlarına göre ise; hastaların 14'ü (%16,9) normal, 47'si (%56,6) osteopenik, 22'si (%26,5) osteoporotik olarak saptandı.

**Tablo 23:** Olguların klinik özellikleri, biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu T ve Z skoruna göre değerleri

	N	Minimum	Maximum	Ortalama ± Std
Yaş	83	27,00	85,00	59,99 ± 11,56
GFR	83	6,00	56,00	23,90 ± 12,52
VKI	83	18,40	54,80	27,15 ± 5,31
Üre	83	37,00	321,00	110,61 ± 46,16
Kreatin	83	1,30	8,40	3,28 ± 2,05
Ca	83	6,00	10,90	9,35 ± 0,74
P	83	1,40	9,20	4,54 ± 1,32
Ca X P	83	18,40	95,60	42,57 ± 12,87
D vitamini	82	4,02	72,55	18,48 ± 12,16
Parathormon	83	25,40	1866,00	308,65 ± 349,13
ALP	64	18,00	398,00	93,25 ± 55,62
Kemik.ALP	80	5,60	152,83	29,28 ± 22,67
Hemoglobin	81	7,80	16,30	11,48 ± 1,82
Albumin	83	1,10	4,80	3,52 ± 0,66
HCO <sub>3</sub>	66	11,30	32,70	21,88 ± 3,70
Ph	66	7,19	7,56	7,38 ± 0,06
L2 T	83	-4,40	2,50	-1,76 ± 1,35
L2 Z	83	-3,90	2,80	-1,08 ± 1,32
L3 T	83	-4,40	2,90	-1,74 ± 1,40
L3 Z	83	-3,30	3,30	-1,06 ± 1,35
L4 T	83	-4,80	3,80	-1,74 ± 1,48
L4 Z	83	-3,60	4,20	-1,06 ± 1,44
L2-L4 T	83	-4,40	2,80	-1,76 ± 1,37
L2-L4 Z	83	-3,50	3,10	-1,07 ± 1,33
FEMUR BOYNU T	83	-3,70	3,00	-1,72 ± 1,14
FEMUR BOYNU Z	83	-3,00	2,50	-0,61 ± 0,95
TROKANTER T	83	-3,30	2,70	-1,29 ± 1,12
TROKANTER Z	83	-3,10	3,10	-0,74 ± 1,04

**Tablo 24:** Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	
	Ortalama $\pm$ Std	Ortalama $\pm$ Std	P değeri
L2-L4 T	- 2,21 $\pm$ 0,95	- 1,29 $\pm$ 1,59	<b>0,002</b>
L2-L4 Z	- 1,19 $\pm$ 1,02	- 0,95 $\pm$ 1,58	0,422
Torokanter T	- 1,60 $\pm$ 0,96	- 0,97 $\pm$ 1,19	<b>0,010</b>
Torokanter Z	- 1,01 $\pm$ 0,85	- 0,47 $\pm$ 1,15	<b>0,018</b>
Femur boynu T	- 2,07 $\pm$ 0,92	- 1,37 $\pm$ 1,24	<b>0,005</b>
Femur boynu Z	- 0,85 $\pm$ 0,86	- 0,36 $\pm$ 1,00	<b>0,019</b>

$p < 0,05^*$

Kadın hastaların femur boynu ve lomber vertebra T skorlarına göre kemik mineral yoğunluğu ortalaması erkeklere göre daha düşüktür. Buda istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 25:** Olguların klinik özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin kemik mineral yoğunluğu T ve Z skorlarına göre korelasyonu

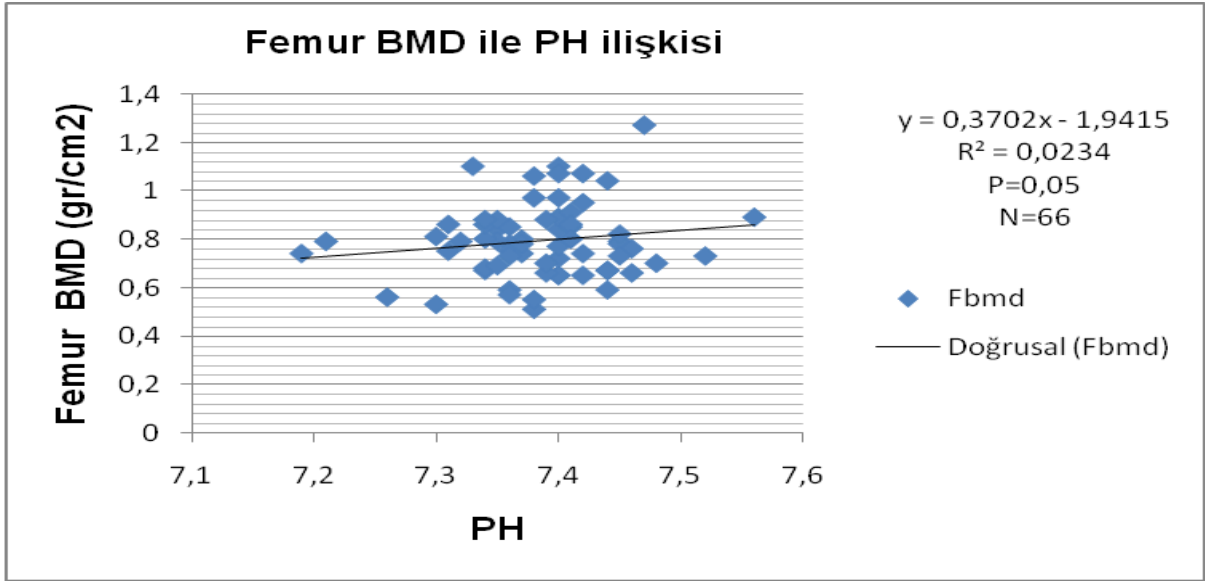
	L2-L4 T	L2-L4 Z	Femur T	Femur Z	Trokanter T	Trokanter Z
Yaş	r: -0,012 p:0,914	<b><u>r:-0,289*</u></b> <b><u>p:0,008*</u></b>	r:-0,213 p:0,053	r:0,115 p:0,301	<b><u>r: -0,297*</u></b> <b><u>p:0,006*</u></b>	r: -0,040 p: 0,717
GFH	r: 0,022 p:0,842	r:0,078 p:0,485	r:-0,036 p:0,750	r:0,062 p:0,575	r:0,077 p:0,487	r:0,182 p:0,099
VKİ	r:-0,022 p:0,847	r:0,046 p:0,678	r:0,002 p:0,986	r:0,080 p:0,470	r:0,092 p:0,406	r:0,155 p:0,161
Üre	r:0,076 p:0,496	r:-0,007 p:0,950	r:-0,002 p:0,985	r:-0,150 p:0,177	r:-0,110 p:0,324	r:-0,179 p:0,106
Kreatin	r:-0,055 p:0,619	r:-0,066 p:0,552	r:-0,028 p:0,803	r:-0,091 p:0,413	r: 0,001 p:0,996	r:-0,040 p:0,719
Ca	r:-0,059 p:0,596	r:-0,059 p:0,594	r:0,010 p:0,930	r:0,127 p:0,253	r:0,178 p:0,107	<b><u>r:-0,225*</u></b> <b><u>p:0,040*</u></b>
P	r:0,102 p:0,361	r:0,069 p:0,536	r:-0,059 p:0,599	r:-0,077 p:0,489	r:-0,059 p:0,598	r:-0,091 p:0,411
Ca X P	r: 0,057 p:0,608	r:0,014 p:0,899	r:0,043 p:0,697	r:0,043 p:0,699	r:0,097 p:0,385	r:0,065 p:0,561
D vitamini	r:0,044 p:0,697	r: -0,002 p:0,983	r:0,035 p:0,756	r:0,047 p:0,675	r:0,049 p:0,661	r:-0,103 p:0,355
Parathormon	r:-0,122 p:0,274	r:-0,129 p:0,245	r:-0,122 p:0,273	<b><u>r:-</u></b> <b><u>0,228*</u></b> <b><u>p:0,038*</u></b>	r:-0,176 p:0,110	<b><u>r:-0,221*</u></b> <b><u>p:0,045*</u></b>
ALP	r:-0,160 p:0,206	r:-0,100 p:0,431	<b><u>r:-0,324*</u></b> <b><u>p:0,009*</u></b>	<b><u>r:-</u></b> <b><u>0,263*</u></b> <b><u>p:0,036*</u></b>	<b><u>r:-0,303*</u></b> <b><u>p:0,015*</u></b>	<b><u>r:-0,318*</u></b> <b><u>p:0,011*</u></b>
Kemik ALP	r:-0,174 p:0,122	r:-0,121 p:0,287	<b><u>r:-0,344*</u></b> <b><u>p:0,002*</u></b>	<b><u>r:-</u></b> <b><u>0,363*</u></b> <b><u>p:0,001*</u></b>	<b><u>r:-0,302*</u></b> <b><u>p:0,007*</u></b>	<b><u>r:-0,341*</u></b> <b><u>p:0,002*</u></b>
Hemoglobin	r:0,026 p:0,819	r:-0,089 p:0,428	r:0,066 p:0,558	r:0,028 p:0,807	<b><u>r:0,321*</u></b> <b><u>p:0,003*</u></b>	<b><u>r:0,271*</u></b> <b><u>p:0,014*</u></b>
Albumin	r:-0,128 p:0,249	r:-0,128 p:0,250	r:0,041 p:0,715	r:0,036 p:0,749	r:0,066 p:0,554	r:0,049 p:0,659
HCO <sub>3</sub>	r:0,146 p:0,243	r:0,134 p:0,282	<b><u>r:0,270*</u></b> <b><u>p:0,029*</u></b>	<b><u>r:0,306*</u></b> <b><u>p:0,012*</u></b>	r:0,220 p:0,076	<b><u>r:0,250*</u></b> <b><u>p:0,043*</u></b>
Ph	r:0,109 p:0,382	r:0,189 p:0,129	<b><u>r:0,230*</u></b> <b><u>p:0,05*</u></b>	<b><u>r:0,264*</u></b> <b><u>p:0,032*</u></b>	r:-0,131 p:0,295	r:-0,022 p:0,862

p<0,05\*

Hastaların femur boynu T ve Z skoru ile serum ALP ve kemik ALP düzeyleri arasında **negatif korelasyon**; serum HCO<sub>3</sub> ve Ph değerleri arasında **pozitif korelasyon** mevcuttur. Ayrıca femur boynu Z skoru ile serum parathormon düzeyi arasında **negatif korelasyon** mevcuttur.

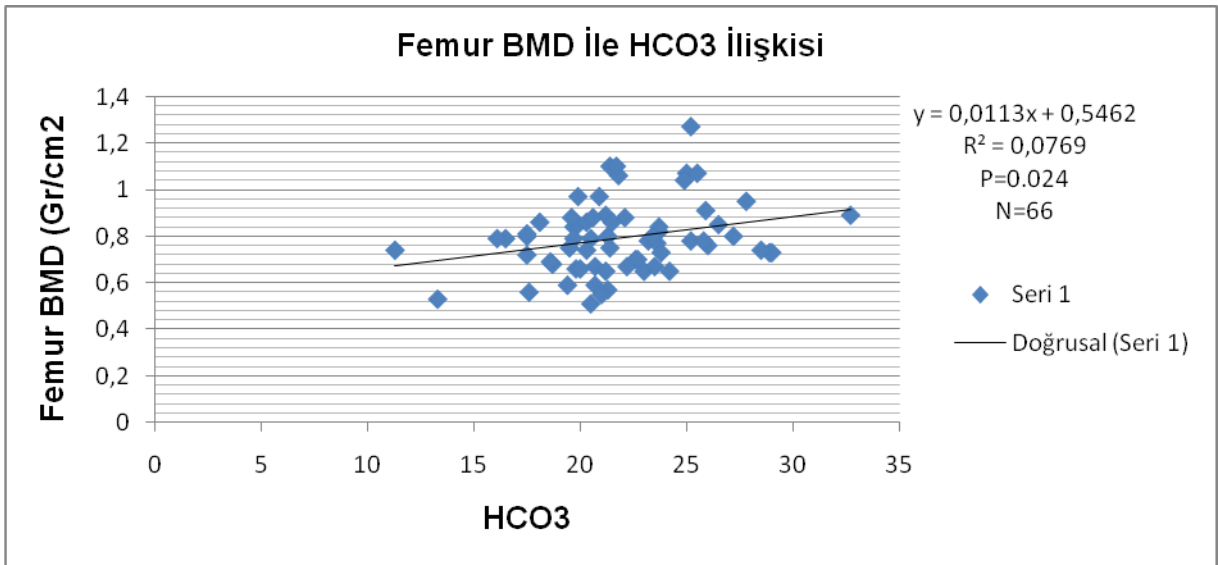
Femur boynu kemik mineral yoğunluğunun pH arasındaki ilişki Şekil 2’de gösterilmiştir.

**Şekil 2:** Femur boynu KMY ile pH arasındaki ilişki



Femur boynu kemik mineral yoğunluğunun serum bikarbonat düzeyi ile ilişkisi şekil 3’de gösterilmiştir.

**Şekil 3:** Femur boynu KMY ile HCO<sub>3</sub> arasındaki ilişki



**Tablo 26:** Hastaların demografik özellik ve biyokimyasal değerlerinin L2-L4 kemik mineral yoğunluğuna göre dağılımı

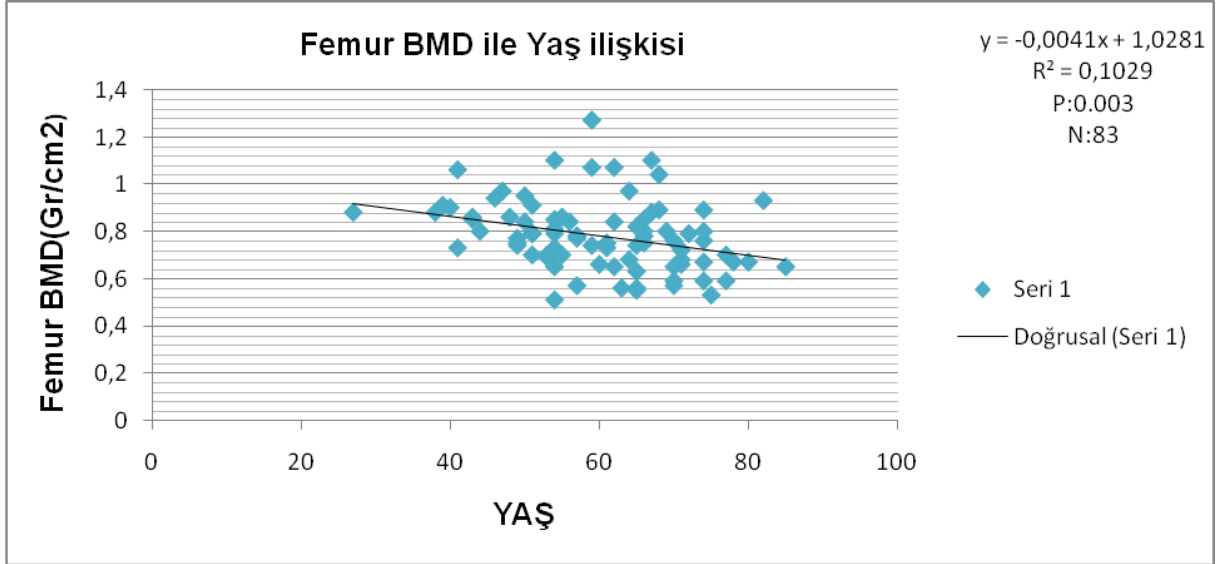
		DEXA Sonucuna Göre L2-L4 T Skorları						
		- 1 ve üstü		- 1 & - 2,49		- 2,5 ve altı		
		NORMAL		OSTEOPENİ		OSTEOPOROZ		
ÖZELLİKLER		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	P
CİNS	Kadın	3	7,1	22	52,4	17	40,5	0,030
	Erkek	11	26,8	21	51,2	9	22	
KBY EVRE	Evre 3	4	18,2	10	45,5	8	36,4	0,775
	Evre 4	8	20,0	20	50,0	12	30	
	Evre 5	2	9,5	13	61,9	6	28,6	
Parathormon (pg/mL)	< 100	5	20,8	12	50,0	7	29,2	0,856
	100- 300	5	15,2	19	57,6	9	27,3	
	≥ 300	4	15,4	12	46,2	10	38,5	
D vitamin düzeyi (ug/L)	< 15	8	18,2	22	50,0	14	31,8	0,812
	15-30	5	19,2	12	46,2	9	34,6	
	≥ 30	1	8,3	8	66,7	3	25	
Kemik ALP (U/L)	< 8	2	66,7	1	33,3	0	0	0,063
	8-16,6	2	11,8	12	70,6	3	17,6	
	≥ 16,6	9	15,0	29	48,3	22	36,7	
Menopoz	Evet	2	5,9	17	50,0	15	44,1	0,556
	Hayır	1	12,5	5	62,5	2	25	
Ca içeren P bağlayıcı kullanımı	Evet	5	33,3	7	46,7	3	20	0,108
	Hayır	8	11,9	36	53,7	23	34,3	
D vitamini kullanımı	Evet	2	9,1	10	45,5	10	45,5	0,230
	Hayır	11	18,3	33	55,0	16	26,7	
Yaş	64 yaş ve altı	7	14,2	27	55,1	15	30,7	0,690
	65 yaş ve üstü	7	20,5	16	47,1	11	32,4	

p<0,05\*

L2-L4 T skorları açısından kadın hastalar erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede beklenenden daha fazla osteoporotiktir (p=0,03).

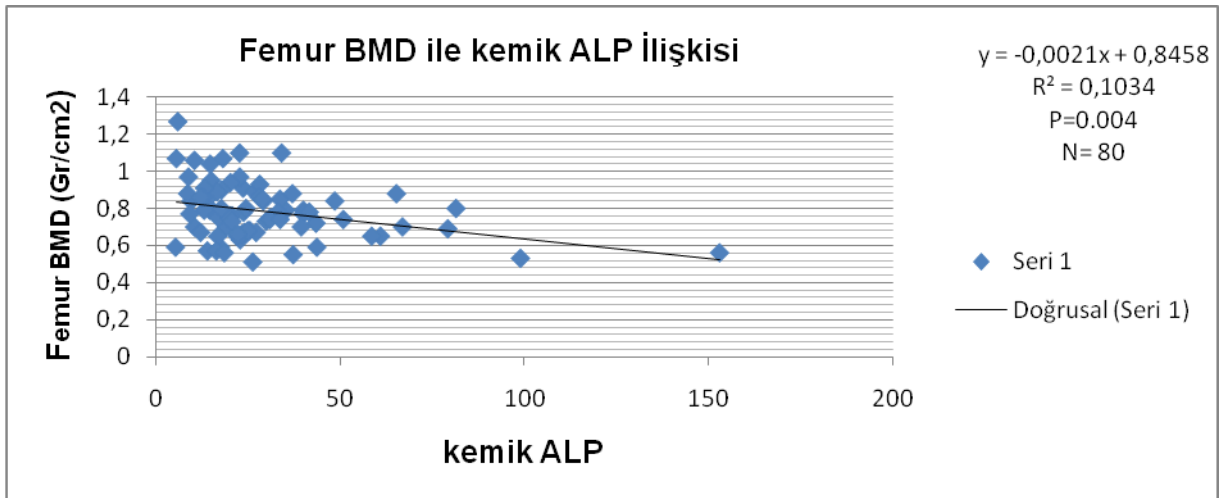
Femur boynu kemik mineral yoğunluğunun yaş ile ilişkisi şekil 4'de gösterilmiştir.

**Şekil 4:** Femur boynu KMY ile Yaş arasındaki ilişki



Femur boynu kemik mineral yoğunluğunun serum kemik ALP düzeyi ile ilişkisi şekil 5'de gösterilmiştir.

**Şekil 5:** Femur boynu KMY ile kemik ALP arasındaki ilişki



**Tablo 27:** Hastaların demografik özellik ve biyokimyasal değerlerinin femur boynu kemik mineral yoğunluğuna göre dağılımı

		DEXA Sonucuna Göre Femur Boynu T Skorları						
		-1 ve üstü		- 1 & - 2,49		- 2,5 ve altı		
		NORMAL		OSTEOPENİ		OSTEOPOROZ		
ÖZELLİKLER		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	P
CİNS	Kadın	4	9,5	23	54,8	15	35,7	0,064
	Erkek	10	24,4	24	58,5	7	17,1	
KBY EVRE	Evre 3	2	9,1	14	63,6	6	27,3	0,372
	Evre 4	10	25,0	19	47,5	11	27,5	
	Evre 5	2	9,5	14	66,7	5	23,8	
Parathormon	< 100	5	20,8	14	58,3	5	20,8	0,782
	100-300	6	18,2	19	57,6	8	24,2	
	≥ 300	3	11,5	14	53,8	9	34,6	
D vitamin düzeyi	< 15	10	22,7	21	47,7	13	29,5	0,247
	15-30	2	7,7	16	61,5	8	30,8	
	≥ 30	2	16,7	9	75,0	1	8,3	
Kemik ALP	< 8	2	66,7	1	33,3	0	0,0	0,001
	8-16,6	7	41,2	9	52,9	1	5,9	
	≥16,6	5	8,3	34	56,7	21	35,0	
Menopoz	Evet	1	2,9	18	52,9	15	44,1	0,003
	Hayır	3	37,5	5	62,5	0	0,0	
Ca içeren P bağlayıcı kullanımı	Evet	4	26,7	7	46,7	4	26,7	0,424
	Hayır	9	13,4	40	59,7	18	26,9	
D vitamini kullanımı	Evet	3	13,6	13	59,1	6	27,3	0,946
	Hayır	10	16,7	34	56,7	16	26,7	
Yaş	64 yaş ve altı	11	22,5	30	61,2	8	16,3	0,026
	65 yaş ve üstü	3	8,8	17	50,0	14	41,2	

p<0,05\*



Femur boynu T skorları açısından kadınlar erkeklere göre beklenenden daha fazla osteoporotiktir. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,064$ ). Femur boynu T skorları açısından kemik ALP değerlerinin artması durumunda beklenenin üzerinde osteoporoz görülmüştür. Bu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ). Femur boynu T skoruna göre kemik ALP değerinin artması beklenen osteoporozu arttırmaktadır. 65 yaş üstü hastalarda beklenen femur boynu T skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla osteoporoz görülmüştür ( $p=0,026$ ). Menapoz varlığında beklenenden daha fazla femur boynu T skoruna göre osteoporoz görülmüştür. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,003$ ). KBY evreleri ile femur boynu KMY arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,372$ ). Serum parathormon düzeyleri ile beklenen femur boynu KMY arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ( $p=0,782$ ). Hastaların kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ve aktif D vitamini preparatı kullanımı ile beklenen femur boynu KMY arasında anlamlı ilişki tespit edemedik ( $p>0,05$ )

**Tablo 28:** Femur boynu T skorunun diyabet ile ilişkisi

		DEXA Sonucuna Göre Femur Boynu T Skorları						
		-1 ve üstü		- 1 & - 2,49		2,5 ve altı		
		NORMAL		OSTEOPENİ		OSTEOPOROZ		
ÖZELLİKLER		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	P
Diyabet	Evet	5	22.7	11	50	6	27.3	0,654
	Hayır	9	14.8	36	59	16	26.2	

$p<0,05^*$

Çalışmamızda femur boynu T skoru ile diyabet arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p=0,654$ ).

**Tablo 29:** Hastaların klinik özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin femur boynu kemik mineral yoğunluğuna göre gruplandırılması

Femur boynu T skoru	- 1 ve üstü <b>NORMAL</b>	- 1 & - 2,5 <b>OSTEOPENİ</b>	- 2,5 ve altı <b>OSTEOPOROZ</b>	
Özellik	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	P
Yaş	55,07 ± 13,29	58,83 ± 10,94	65,59 ± 9,93	0,015
Ca	9,25 ± 0,49	9,41 ± 0,68	9,28 ± 0,99	0,684
P	4,40 ± 1,06	4,67 ± 1,48	4,36 ± 1,09	0,593
Ca X P	42,77 ± 14,12	44,15 ± 13,92	39,06 ± 8,93	0,312
Üre	103,92 ± 40,18	110,94 ± 48,71	114,18 ± 50,35	0,843
Kreatin	3,55 ± 1,79	3,27 ± 1,20	3,12 ± 1,40	0,687
Albumin	3,39 ± 0,94	3,62 ± 0,59	3,37 ± 0,59	0,257
ALP	59,30 ± 17,65	90,89 ± 35,16	118,35 ± 88,45	0,024
Kemik ALP	15,16 ± 7,77	28,83 ± 17,41	39,15 ± 32,26	0,007
Parathormon	187,02 ± 142,29	326,09 ± 375,33	348,78 ± 377,64	0,353
BMI	27,72 ± 4,24	26,49 ± 4,23	28,22 ± 7,57	0,414
Ph	7,40 ± 0,03	7,38 ± 0,06	7,36 ± 0,05	0,241
HCO <sub>3</sub>	23,05 ± 2,40	22,27 ± 3,65	20,37 ± 4,19	0,089
Hemoglobin	11,30 ± 1,95	11,72 ± 1,64	11,08 ± 2,07	0,373

p<0,05\*

Kemik ALP düzeyleri ile beklenen femur T skorları arasında anlamlı istatistiksel bir fark vardır (p=0,001). Serum kemik ALP arttıkça beklenen femur T osteoporozu artmaktadır.

**Tablo 30:** Hastaların klinik özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin KBY evrelerine göre gruplandırılması

	<b>Evre 3 KBY</b>	<b>Evre 4 KBY</b>	<b>Evre 5 KBY</b>	
Özellik	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	P
Yaş	62,68 ± 10,63	61,58 ± 11,43	54,14 ± 11,22	0,024
Ca	9,52 ± 0,58	9,50 ± 0,55	8,88 ± 1,00	0,003
P	3,81 ± 0,81	4,36 ± 1,12	5,66 ± 1,42	0,000
Ca X P	35,35 ± 8,47	42,28 ± 10,48	50,69 ± 16,20	0,000
Albumin	3,72 ± 0,46	3,44 ± 0,82	3,44 ± 0,45	0,244
ALP	88,66 ± 28,85	87,00 ± 43,89	112,00 ± 89,75	0,332
Kemik ALP	25,67 ± 11,92	25,68 ± 15,40	40,83 ± 37,48	0,037
D vitamin	19,78 ± 12,81	19,46 ± 13,15	15,08 ± 8,81	0,359
Parathormon	144,98 ± 133,52	250,73 ± 218,78	590,43 ± 517,83	0,000
BMI	27,87 ± 4,80	27,40 ± 6,21	25,94 ± 3,74	0,460
Ph	7,42 ± 0,06	7,38 ± 0,49	7,36 ± 0,05	0,613
HCO <sub>3</sub>	25,18 ± 4,91	21,63 ± 3,29	20,90 ± 3,16	0,010
Hemoglobin	12,59 ± 1,89	11,13 ± 1,65	11,00 ± 1,65	0,004

p<0,05\*

KBY tanılı hastalarda evrelere göre bakıldığında serum Ca, P, Ca X P, parathormon, kemik ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p<0,05). Bu farkı, evre 5 KBY tanılı hastaların biyokimyasal değerleri yaratmaktadır. Evre 5 KBY tanılı hastaların bu değerleri diğer evredeki hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. Parathormon düzeyi GFR azaldıkça anlamlı olarak artmaktadır (p=0,00). KBY tanılı hastalarda evrelere göre bakıldığında hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttur (p=0,004). Evre 3 KBY tanılı hastaların hemoglobin değerleri daha yüksektir. Serum bikarbonat düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur (p=0,01). Evre 5 KBY tanılı hastaların bikarbonat değerleri daha düşüktür.

**Tablo 31:** Hastaların kemik mineral yoğunluğu değerlerinin KBY evrelerine göre gruplandırılması

	<b>Evre 3 KBY</b>	<b>Evre 4 KBY</b>	<b>Evre 5 KBY</b>	
Özellik	Ortalama $\pm$ Std	Ortalama $\pm$ Std	Ortalama $\pm$ Std	P
L2-L4 T	- 1,80 $\pm$ 1,26	- 1,73 $\pm$ 1,45	- 1,76 $\pm$ 1,41	0,983
L2-L4 Z	- 1,05 $\pm$ 1,28	- 1,00 $\pm$ 1,37	- 1,22 $\pm$ 1,35	0,821
Trokanter T	- 1,18 $\pm$ 1,18	- 1,26 $\pm$ 1,13	- 1,47 $\pm$ 1,06	0,679
Trokanter Z	- 0,48 $\pm$ 1,05	- 0,71 $\pm$ 1,05	- 1,09 $\pm$ 0,98	0,157
Femur T	- 1,87 $\pm$ 1,08	- 1,56 $\pm$ 1,26	- 1,87 $\pm$ 0,95	0,486
Femur Z	- 0,54 $\pm$ 0,92	- 0,48 $\pm$ 1,01	- 0,94 $\pm$ 0,83	0,193

p<0,05\*

KBY tanılı hastalarda evrelere göre bakıldığında gruplar arasında L2-L4 T ve femur boynu T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

**Tablo 32:** Hastaların kemik mineral yoğunluğu değerlerinin parathormon seviyesine göre gruplandırılması

	<b>Parathormon &lt; 100</b>	<b>Parat 100 - 300</b>	<b>Parathormon <math>\geq</math>300</b>	
Özellik	Ortalama $\pm$ Std	Ortalama $\pm$ Std	Ortalama $\pm$ Std	P
L2-L4 T	- 1,64 $\pm$ 1,52	- 1,72 $\pm$ 1,10	- 1,91 $\pm$ 1,58	0,785
L2-L4 Z	- 0,82 $\pm$ 1,52	- 1,13 $\pm$ 1,06	- 1,22 $\pm$ 1,45	0,533
Trokanter T	- 1,18 $\pm$ 1,30	- 1,05 $\pm$ 1,04	- 1,70 $\pm$ 0,96	0,072
Trokanter Z	- 0,54 $\pm$ 1,18	- 0,55 $\pm$ 0,96	- 1,17 $\pm$ 0,91	0,039
Femur T	- 1,80 $\pm$ 1,18	- 1,58 $\pm$ 0,92	- 1,83 $\pm$ 1,36	0,651
Femur Z	- 0,49 $\pm$ 1,06	- 0,44 $\pm$ 0,95	- 0,95 $\pm$ 0,79	0,094

p<0,05\*

Serum parathormon seviyesine göre femur boynu kemik mineral yoğunluğu T ve Z skorlarına göre gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark yoktur (p>0,05).

**Tablo 33:** Hastaların klinik özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin parathormon seviyesine göre gruplandırılması

	<b>Parathormon &lt; 100</b>	<b>Parat 100 - 300</b>	<b>Parathormon ≥300</b>	
Özellik	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	P
Yaş	61,08 ± 12,80	59,70 ± 10,12	59,35 ± 12,45	0,857
Ca	9,66 ± 0,63	9,45 ± 0,39	8,93 ± 0,98	0,001
P	4,38 ± 1,55	4,51 ± 1,17	4,73 ± 1,28	0,646
Ca X P	43,75 ± 15,51	42,61 ± 12,67	41,43 ± 10,66	0,821
Üre	93,29 ± 54,38	109,22 ± 52,62	127,00 ± 45,17	0,056
Kreatin	2,65 ± 1,38	2,95 ± 1,47	3,93 ± 1,57	0,461
Albumin	3,43 ± 0,80	3,58 ± 0,62	3,51 ± 0,58	0,717
ALP	72,38 ± 27,37	84,77 ± 34,92	135,80 ± 87,99	0,002
Kemik ALP	18,77 ± 9,28	25,40 ± 11,75	44,18 ± 32,80	0,000
D vitamin	18,94 ± 9,82	19,57 ± 11,81	16,60 ± 14,65	0,643
BMI	27,33 ± 4,41	27,33 ± 6,82	26,76 ± 3,85	0,905
Ph	7,39 ± 0,07	7,38 ± 0,06	7,37 ± 0,06	0,545
HCO3	21,99 ± 4,23	22,52 ± 3,41	21,02 ± 3,69	0,357
Hemoglobin	11,29 ± 2,10	11,96 ± 1,74	11,03 ± 1,56	0,128

p<0,05\*

Serum kalsiyum seviyesi azaldıkça parathormon artmaktadır. Serum kalsiyum değeri yüksek olan grupta parathormon anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,01). Parathormon düzeyi arttıkça serum kemik ALP değeride gruplar arasında anlamlı olarak artmaktadır (p=0,00).

**Tablo 34:** Hastaların klinik özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin 25 OH vitamin D düzeyine göre gruplandırılması

	<b>D vitamin &lt;15</b>	<b>D vitamin 15 - 30</b>	<b>D vitamin ≥30</b>	
Özellik	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	P
Yaş	58,64 ± 11,01	63,69 ± 10,48	58,75 ± 13,72	0,177
Ca	9,23 ± 0,83	9,60 ± 0,50	9,37 ± 0,69	0,133
P	4,76 ± 1,44	4,45 ± 0,98	3,77 ± 1,12	0,061
Ca X P	44,81 ± 14,15	41,73 ± 10,53	35,18 ± 10,21	0,066
Üre	112,22 ± 53,19	113,96 ± 46,50	92,33 ± 44,30	0,186
Kreatin	3,55 ± 1,90	2,96 ± 1,23	2,51 ± 1,10	0,082
Albumin	3,46 ± 0,66	3,45 ± 0,71	3,90 ± 0,49	0,101
ALP	95,58 ± 67,37	90,95 ± 40,22	87,87 ± 53,96	0,923
Kemik ALP	31,30 ± 27,22	26,27 ± 14,76	25,44 ± 16,86	0,580
Parathormon	346,46 ± 359,21	272,66 ± 391,20	223,02 ± 177,47	0,478
BMI	26,69 ± 4,37	28,03 ± 7,12	27,39 ± 3,89	0,595
Ph	7,38 ± 0,60	7,38 ± 0,50	7,40 ± 0,50	0,371
HCO <sub>3</sub>	21,83 ± 3,95	21,73 ± 3,76	22,78 ± 2,69	0,783
Hemoglobin	11,26 ± 1,97	11,52 ± 1,54	12,15 ± 1,85	0,330

p<0,05\*

D vitamin seviyesine göre biyokimyasal değerler ile gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark yok (p>0,05).

**Tablo 35:** Hastaların kemik mineral yoğunluğu değerlerinin serum 25 OH vitamin D düzeyine göre gruplandırılması

	<b>D vitamin &lt;15</b>	<b>D vitamin 15 - 30</b>	<b>D vitamin ≥30</b>	
Özellik	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	P
L2-L4 T	- 1,80 ± 1,48	- 1,76 ± 1,27	- 1,64 ± 1,37	0,939
L2-L4 Z	- 1,05 ± 1,40	- 1,07 ± 1,27	- 1,12 ± 1,35	0,986
Trokanter T	- 1,26 ± 1,23	- 1,49 ± 0,81	- 0,96 ± 1,31	0,396
Trokanter Z	- 0,76 ± 1,15	- 0,85 ± 0,70	- 0,40 ± 1,27	0,462
Femur T	- 1,62 ± 1,28	- 2,00 ± 0,81	- 1,51 ± 1,22	0,327
Femur Z	- 0,61 ± 0,98	- 0,62 ± 0,83	- 0,56 ± 1,20	0,984

p<0,05\*

Serum 25 OH vitamin D seviyesine göre kemik mineral yoğunluğu T ve Z skorlarına göre gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark tespit edemedik (p>0,05).

**Tablo 36:** Hastaların kemik mineral yoğunluğu değerlerinin kemik ALP değerlerine göre gruplandırılması

	<b>Kemik ALP &lt; 8</b>	<b>Kemik ALP 8 – 16,6</b>	<b>Kemik ALP ≥ 16,6</b>	
Özellik	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	Ortalama ± Std	P
L2-L4 T	1,20 ± 2,19	- 1,90 ± 0,80	- 1,87 ± 1,32	0,00
L2-L4 Z	2,13 ± 1,12	- 1,47 ± 0,80	- 1,12 ± 1,27	0,00
Trokanter T	0,33 ± 2,35	- 1,18 ± 1,11	- 1,41 ± 1,03	0,029
Trokanter Z	1,10 ± 1,90	- 0,70 ± 1,00	- 0,86 ± 0,96	0,006
Femur T	-0,23 ± 1,96	- 1,14 ± 1,38	- 1,95 ± 0,95	0,002
Femur Z	1,10 ± 1,50	- 0,42 ± 0,73	- 0,75 ± 0,93	0,003

p<0,05\*

Kemik ALP değeri arttıkça femur boynu ve lomber vertebra T ve Z skorları azalmaktadır. Buda istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

**Tablo 37:** Hastaların klinik özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin kemik ALP değerlerine göre gruplandırılması

	<b>Kemik ALP &lt; 8</b>	<b>Kemik ALP 8 - 16,6</b>	<b>Kemik ALP ≥16,6</b>	
Özellik	Ortalama±Std	Ortalama±Std	Ortalama±Std	P
Yaş	62,67 ± 6,35	55,18 ± 14,13	61,22 ± 10,99	0,161
Ca	9,66 ± 0,45	9,42 ± 0,66	9,32 ± 0,79	0,691
P	4,40 ± 0,88	4,99 ± 1,55	4,34 ± 1,17	0,176
Ca X P	43,66 ± 9,64	47,47 ± 18,44	40,40 ± 10,06	0,116
Üre	73,66 ± 5,13	121,94 ± 65,67	107,46 ± 42,97	0,266
Kreatin	2,30 ± 0,45	3,90 ± 2,02	3,04 ± 1,35	0,911
Albumin	3,40 ± 0,72	3,46 ± 0,98	3,55 ± 0,57	0,852
D vitamin	22,25 ± 14,11	19,88 ± 12,56	17,98 ± 12,33	0,749
Parathormon	78,16 ± 16,97	202,38 ± 246,91	341,22 ± 368,46	0,179
BMI	26,70 ± 0,96	26,58 ± 3,53	27,40 ± 5,95	0,848
Ph	7,44 ± 0,03	7,37 ± 0,05	7,38 ± 0,04	0,790
HCO3	25,35 ± 0,21	22,08 ± 3,35	21,57 ± 3,75	0,344
Hemoglobin	12,05 ± 0,63	10,99 ± 1,71	11,56 ± 1,88	0,480

p<0,05\*

Kemik ALP seviyesine göre biyokimyasal değerler ile gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark yoktu (p>0,05).



## TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmada 41'i erkek (%49,4), 42'si kadın (%50,6) toplam 83 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 59.99 yıl, ortalama GFH 23.90 ml/dak olarak saptandı.

Bu çalışma prediyalitik böbrek yetmezliği hastalarında kemik mineral yoğunluğunu (KMY) tespit etmek ve bazı klinik parametreler ve biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicileri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği önemli bir halk sağlığı sorunu olup morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Hastalığın erken tanısının konulması; oluşacak komplikasyonların önlenmesi, bu komplikasyonların ilerlemesinin geciktirilmesi ve renal replasman tedavisi için zamanında hazırlık yapılması açısından önemlidir. Böbrek yetmezliği osteoporoz için bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda orta derecede böbrek yetmezliği olan hastaların % 50'den fazlasında anormal kemik histolojisi olduğu gösterilmiştir (89,90). İskelet değişiklikleri KBY'nin çok erken aşamalarında belirtiler ortaya çıkmadan önce başlar. Renal osteodistrofi uzun süreli diyaliz tedavisinde en önemli sorunlardan biridir. Ancak üremi tek başına kemik metabolizmasını etkilemez. 40 yaşından sonra normal yetişkinlerde yaşa bağlı kemik kaybı yılda %1-2 artarken, kadınlarda menopoz sonrası ilk 5- 8 yıl bu oran % 2- 4'dür (91). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, düşük kemik kütlesi frajilite kırıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açarak, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve hastaların morbidite ve mortalitelerini arttırmaktadır. Özellikle hemodiyaliz tedavisi olan hastalar, düşük KMY ve kırık için yüksek risk altındadır. Çünkü sedanter yaşam tarzı, heparin, kortikosteroidler, immünoşüpresif ilaç kullanılması, asidoz ve üremik toksinler risk faktörleridir. Taal ve ark. yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında total kemik kütlesindeki azalmanın tüm nedenlere bağlı mortalitede artmada, bağımsız bir belirleyici olduğu ilk kez gösterilmiştir (92).

Renal osteodistrofi esas olarak 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D sentezinde azalma, intakt paratiroid hormon (iPTH) hipersekresyonu, kalsiyum absorpsiyonunda azalma, hiperfosfatemi ve kemikte alüminyum birikiminde artışla karakterizedir (93). En sık yüksek döngülü kemik hastalığı olarak karşımıza çıkmakla birlikte renal osteodistrofi spektrumunda yer alan düşük döngülü kemik hastalığı, osteomalazi, osteoskleroz ve osteoporozda görülebilir (15). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda renal

osteodistrofinin tanısı klinik şüphenin yanı sıra serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, iPTH seviyelerinin belirlenmesine ve görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır (94).

Renal kemik hastalığının tedavisinin temel amaçları; serum Ca ve P düzeylerinin normal sınırlarda tutulması, sekonder hiperparatiroidi gelişmesinin önlenmesi, eğer gelişmişse KBY evresine göre uygun seviyede tutulması ve kemik hastalığının iyileştirilmesidir. Tedavide yeterli diyaliz, fosfordan kısıtlı diyet, fosfor bağlayıcı ajanlar, aktif D vitamini preparatları yer almaktadır (95).

Kemik mineral yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir ve osteoporoz tanısında ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde klinisyene yol gösteren önemli bir tanısal yaklaşımdır (96). Bizim çalışmamızda, diğer yapılan çalışmaların çoğunda olduğu gibi, hastalarda osteoporozun tanısına yönelik olarak DEXA kullanılmıştır. Literatürde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer tanı yöntemlerinden faydalanılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Taal ve ark. kronik hemodiyaliz hastalarında kemik mineral yoğunluğu ölçümlerini kantitatif topuk ultrasonografisi ve DEXA kullanarak değerlendirmişlerdir (94). Her iki ölçüm yönteminin parametreleri arasında anlamlı korelasyon olmakla birlikte kantitatif topuk ultrasonografisinin DEXA'ya alternatif olmaya yetecek düzeyde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı sonucuna varmışlardır. DEXA kısa sürede ölçüm yapması, invaziv olmaması, alınan radyasyon dozunun düşük olması ve doğruluğunun yüksek olması nedeniyle KMY ölçümünde altın standart olarak kabul edilen bir görüntüleme yöntemidir (97). Malluche ve Faugere yaptıkları çalışmada DEXA ölçümlerinin ROD tiplerini ayırmada yetersiz olduğunu gösterdiler (98).

Çalışmamızda Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre; lomber bölgede hastaların %51,8'inde osteopeni, %31,3'ünde osteoporoz ve femur boynunda hastaların %56,6'sında osteopeni, %26,5'inde osteoporoz tespit edilmiştir. Çalışmamızda femur boynu KMY'ye göre osteoporoz tanısı alanların %68'i (n=15), osteopenik olanların ise %49'u (n=23) kadın hastaydı. Zayour ve ark. yaptıkları çalışmada hemodiyalize giren erkeklerde %55 ve kadınlarda %87 oranında osteoporoz tanısı bildirmişlerdir (99). Özdemir ve ark. yaptıkları çalışmada, en az altı aydır hemodiyaliz uygulanmakta olan hastaların femur boynu T skorunun, lomber vertebra T skoruna göre belirgin olarak düşük saptamışlardır (96). Aynı çalışmada lomber bölgede hastaların %60'ında osteopeni, %7'sinde osteoporoz ve femur boynunda hastaların %40'ında osteopeni, %50'sinde osteoporoz saptandı. Taal ve

ark. yaptıkları çalışmada, hemodiyaliz hastalarının femur boynunda %19 osteopeni, %46 osteoporoz, lomber vertebralarda ise %16 osteopeni, %19 osteoporoz saptamışlardır (92,94). Huang ve ark. hemodiyaliz hastalarında kemik kütlelerinde azalma olanların (osteopeni ve osteoporoz) oranını lomber vertebralarda %46, femur boynunda %73 olarak bildirmişlerdir (100). Periton diyaliz uygulanan hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise lomber vertebralarda %45 osteopeni, %14 osteoporoz; femur boynunda %57 osteopeni, %22 osteoporoz tespit edilmiş olup daha önce hemodiyaliz uygulanan hastaların kemik kütlelerinin daha düşük olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (101). Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine lomber vertebrada osteoporoz görülme oranı femur boynuna göre daha yüksek bulundu. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu farklılığın sebebi diğer çalışmaların aksine hastaların prediyalitik olması sayılabilir. Ayrıca spinal osteofitler, obezite ve abdominal aort anevrizmaları nedeniyle lomber vertebra KMY yanlış ölçülmüş olabilir (102). Bizimle aynı şekilde, Ersoy ve ark. periton diyalizi hastalarında yaptıkları çalışmada diğer çalışmaların aksine lomber vertebrada osteoporoz görülme oranını femur boynuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (103). Bu durum hastaların obezitesine ve aort anevrizmasına bağlanmıştır. Ersoy ve ark. obez hastalarda yağ dokunun daha az olduğu femur boynu KMY'nin ölçümünü önermişlerdir (103). Grzegorzewska ve ark. hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada da lomber vertebra osteoporozu daha sık görülmüştür (104). Bu durum spinal osteofitlere ve aort kalsifikasyonuna bağlanmıştır. Çalışmamızda kemik kütlelerinde azalma oranları (osteopeni +osteoporoz) hem femur boynu hem de lomber vertebrada benzerdi (hastaların %83.1). Bu sonuçlar renal osteodistrofi zemininde ortaya çıkan kemik kaybının femur boynunda daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Femur boynu KMY değeri düşük olan çoğu hasta yüksek kırık riskine sahiptir. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında KMY değerlendirilmesinde femur boynu en uygun bölgedir (100). Kemik kütlelerinde azalma genellikle asemptomatik olduğu için kolaylıkla gözden kaçabilir. Düşük kemik kütlelerine sahip ileri evre böbrek hastalığı olanlarda genellikle frajilite kırığı insidansı yüksektir. Ayrıca hastalarda kalça kırıkları daha erken yaşlarda görülmekte ve genel topluma göre daha yüksek mortaliteye sebep olmaktadır (105). Bu nedenle bu hastalarda osteopeni varlığında klinisyenlerin kemik sağlığına daha fazla dikkat göstermeleri gerekmektedir.

Biz bu çalışmada, 65 yaş üstü hastalarda beklenen femur boynu T skoruna göre daha fazla osteoporoz saptadık. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı şekilde Grzegorzewska ve ark. hemodiyalize giren hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların 65 yaş üzerinde olmasının düşük kemik döngüsü için bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (106). Özdemir ve ark. yaptıkları çalışmada KMY ölçümleri ile hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadı (96). Literatürde KMY değerleri ile yaş arasındaki ilişkiyi açığa çıkaramayan başka araştırmalar da bulunmaktadır (100,107). Tedavideki yeni gelişmelerle kronik böbrek yetmezliği olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması sonucu yaşa bağlı gelişen kemik kaybı daha fazla önem kazanmaktadır. Menapozol dönemde östrojen seviyesindeki ani düşüş kalsiyum emiliminde azalmaya, osteoklast aktivitesinde artmaya ve sonuçta hızlanmış bir kemik kaybına yol açar. Böylece postmenopozal dönemde, östrojenin kemikler üzerindeki koruyucu etkisi ortadan kalkar ve kadınlar, erkeklere göre osteoporoz açısından daha yüksek riske sahiptir. Bizim çalışmamızda hasta grupları arasında femur boynu KMY ölçümleri bakımından erkekler ile premenopozal bayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Fakat lomber vertebra KMY ölçümleri bakımından kadın hastalar erkeklere göre anlamlı derecede daha fazla osteoporotik olduğu saptandı. Erkek hastalar ile postmenopozal kadın hastalar arasında femur boynu KMY ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Menopoz varlığında beklenenden daha fazla femur boynu T skoruna göre osteoporoz görülmüştür. Kumchev ve ark. yaptıkları çalışmada ise; prediyalitik böbrek yetmezlikli erkek ve kadın hastalar arasında KMY açısından anlamlı fark saptanmadı (108). Huang ve ark. yaptıkları çalışmada menopozun diyaliz hastalarında azalmış KMY için önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (100). Yang ve ark. yaptıkları bir çalışmada, özellikle 50-59 yaş arası kadın hastalarda osteoporozun erkeklere göre 13 kat daha yüksek oranda olduğu saptandı (109). Yapılan başka bir çalışmada da femur boynu ve lomber vertebra T skorlarına göre osteopeni / osteoporoz ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (110). Grzegorzewska ve ark. diyalize giren hastalarda yaptıkları çalışmada erkek hastaların kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek femur boynu KMY'ye sahip olduğunu bildirmişlerdir (104).

KMY ile biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicileri arasındaki ilişkilere bakıldığında çalışmamızda serum kalsiyum, fosfor ve kalsiyum x fosfor ile KMY arasında literatür ile de uyumlu olarak herhangi bir anlamlı bir ilişki saptayamadık

(96,111). Huang ve ark.'nın hemodiyaliz hastalarında kemik kütlesindeki azalmayla ilişkili faktörleri incelemek amacıyla yapmış oldukları kesitsel çalışmada da benzer sonuçlar ortaya konmuştur (100). Yine bu çalışmada KMY ile albumin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu, albumin seviyesi 4,1 g/dL'nin üzerinde olan hastaların daha yüksek KMY değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Fakat bizim çalışmada, Lai ve ark. gibi hemodiyaliz hastalarında KMY ile serum albumin seviyeleri arasında belirgin bir ilişki tespit edemedik (112).

Metabolik asidozun osteoporoz için predispozan faktörler arasında yer aldığı göz önüne alınarak bu çalışmaya katılan hastaların arteriyel kan gazları da incelendi. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kronik asidozun kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Lemann ve ark. hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada asidozun negatif kalsiyum balansına neden olarak kemik demineralizasyonuna, osteopeniye ve sonuçta kırığa neden olabileceğini bildirmişlerdir (113). Başka bir çalışmada Movilli ve ark. hemodiyaliz hastalarında metabolik asidozun düzeltilmesi ile serum iPTH konsantrasyonunda azalma olduğunu gösterdiler (114). KBY olan hastalarda kronik asidoz renal osteodistrofiye katkıda bulunmakla birlikte hiperfosfatemi, hipokalsemi ve D vitamini metabolizmasında değişikliklere neden olur ve bu durum iPTH düzeylerinde artışa neden olabilir. Çalışmamızda kan pH'ı ve serum bikarbonat düzeyleri ile femur boynu KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu çalışmada kan pH ve serum bikarbonat düzeyleri arttıkça kemik mineral yoğunluğunun arttığını gösterdik. Sit ve ark. yaptıkları çalışmada, 70 hemodiyaliz hastasının KMY değerleri ile kemik döngüsü belirleyicileri, kan pH'sı ve bikarbonat düzeyi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (110). Grzegorzewska ve ark. yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında kan bikarbonat düzeyi ile femur boynu KMY arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır (115).

İleri evre kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen kemik hastalıklarının en önemli nedeni sekonder hiperparatiroidir. Aşırı ve uygunsuz PTH salınımı sonucunda yüksek döngülü kemik hastalığı meydana gelir (116). Bu yüzden KBY gelişen hastaların tedavisindeki temel amaç sekonder hiperparatiroidinin kontrolüdür. PTH sekresyonunda artışa yol açan en önemli faktörler fosfat retansiyonu ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> seviyesindeki azalmadır. Sonuçta, böbrek yetmezliğinde gelişen hiperparatiroidi yüksek döngülü kemik hastalığına yol açar (117). İleri evre KBY hastalarında hiperfosfatemi, paratiroid hücre hiperplazisine,

hipokalsemi gelişimine ve 1- $\alpha$  hidroksilaz enzim aktivitesinde azalmaya yol açarak, 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sentezindeki azalma sonucunda, sekonder hiperparatiroidinin kötüleşmesinde anahtar rol oynar (118,119).

Hiperparatiroidizm kortikal perióstta rezepsiyon artışına neden olmaktadır, bu yüzden serum PTH seviyesinin KMY'nin önemli belirleyicilerinden biri olması şaşırtıcı değildir. Fakat ileri evre böbrek hastalığı olan hastalarda iPTH seviyeleri ile düşük kemik kütlesi arasındaki ilişki kompleks hale gelmekte ve çok sayıda faktör etkileşime geçmektedir. Bu nedenle kemik döngüsü belirleyicileri olan kemik alkalen fosfataz ve iPTH seviyeleri ile hastaların KMY arasındaki ilişkileri değerlendiren çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda, beklenildiği üzere, kemik alkalen fosfataz ve iPTH ile KMY değerleri arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (94,100). Diğer çalışmalarda ise bizim çalışmamızda olduğu gibi iPTH ile KMY arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (96,107,120). Bunun nedeni bu çalışmalarda hasta sayısının az olması ya da serum iPTH ölçüm yöntemlerinin farklı olması olabilir. Ayrıca hemodiyaliz hastalarında dinamik kemik hastalığının ya da osteomalazinin varlığı da kemik kaybının bir başka önemli nedeni olabilir. Çalışmamızda renal osteodistrofinin histolojik tipini kesin olarak tanımlamak için kemik biyopsisi yapılması planlanmadığından dolayı bu konuda fikir yürütmek mümkün değildir.

Serum total alkalen fosfataz seviyesinin normal saptanması renal osteodistrofinin olmadığını düşündürmemelidir. Bu enzimin vücudumuzda birden fazla kaynağı mevcuttur. Renal osteodistrofiyi belirlemede kemik alkalen fosfataz ölçümü önerilmektedir. Bu enzimin total alkalen fosfataz içindeki oranı % 20-30 kadardır (121). Bizde çalışmamızda hem total ALP'ı hemde kemik ALP değerlerini ölçtük. Femur boynu KMY ile hem serum ALP hem de kemik ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptandı. ROD izlemi açısından kan alkalen fosfataz değerleri önemli olup, özellikle belirgin alkalen fosfataz yükseklikleri ROD'nin gelişimi açısından haber vericidir (111). Diyaliz hastalarında renal osteodistrofi görülme sıklığı ve özelliklerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, Alkalen fosfataz aktivitesinin yüksekliği ile renal osteodistrofi oluşumu arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (122). Bu hastalarda, ALP aktivitesi arttıkça renal osteodistrofi gelişimide artmıştır. Spasovski ve ark. yaptıkları çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği gelişen renal osteodistrofi hastalarında serum kalsiyum seviyelerini sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak düşük saptamışlardır (123). Başka bir çalışmada, KBY

hastalarının GFH değerleri 30 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşünce serum kalsiyum seviyelerinin giderek azaldığı bulunmuştur (89,124). Bizim çalışmada da GFH değeri azaldıkça serum Ca değeri azalmış, serum P ve Ca x P düzeyide artmış şekilde bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca çalışmamızda GFR değeri azaldıkça serum kemik ALP düzeyide anlamlı olarak artmıştır. Aynı şekilde Yumita ve ark. yaptıkları çalışmada kreatinin değerlerine göre hastaları gruplara ayırmışlar ve kreatinin değerleri arttıkça kemik ALP aktivitesinin yükseldiğini saptamışlardır (125). Gomes ve arkadaşlarıda yaptıkları çalışmada, GFH ≤ 30 mL/dak ve GFH > 30 mL /dak olmak üzere iki gruba ayırdıkları hastalarda GFH değeri azaldıkça ALP aktivitelerinin arttığını bulmuşlardır (124). Aynı çalışmada hastalar PTH < 144 pg/mL ve PTH ≥ 144 pg/mL olarak gruplara ayrılmış ve PTH konsantrasyonu arttıkça ALP aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir. Spasovski ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, diyaliz hastalarında ROD çeşitlerini incelemişler ve sekonder hiperparatiroidi gelişen hastaların ALP ve kemik ALP aktivitelerinde belirgin artış tespit etmişlerdir (123). Yeung ve ark. diyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada hastaların serum kemik ALP aktivitelerinde artış tespit etmişlerdir (126). Prediyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ise; ALP aktivitesi ile PTH konsantrasyonları arasında anlamlı korelasyon bulunduğu, ancak kemik ALP ile PTH arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (127). Biz çalışmamızda serum PTH düzeylerine göre; Parathormon < 100 pg/mL, Parathormon 100 – 300 pg/mL, Parathormon ≥ 300 pg/mL olacak şekilde 3 gruba ayırdık. PTH seviyesi arttıkça hem ALP hem de kemik ALP istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı.

Çalışmamızda GFH değeri azaldıkça anlamlı olarak serum iPTH düzeyi artmıştır. Yumita ve ark. yaptıkları çalışmada serum kreatinin düzeyleri yüksek olan hastaların serum kreatininleri düşük olanlara göre PTH konsantrasyonlarını yüksek bulmuşlardır (125). Spasovski ve ark. renal osteodistrofi hastalarında serum PTH seviyelerinin sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (123). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda oluşan renal kemik hastalığından dolayı kemik mineral yoğunluğunda azalma meydana gelir. Birçok çalışmada, kemik mineral yoğunluğu ile serum PTH düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (89,128,129). Böylece serum PTH konsantrasyonu arttıkça KMY'nin azalmasına bağlı olarak renal kemik hastalığının geliştiği tespit edilmiştir (130). Bununla birlikte bizim çalışmada olduğu gibi bazı çalışmalarda da, kemik mineral yoğunluğu ile serum paratiroid hormon arasındaki negatif ilişki bulunamamıştır (131,132). Prediyalitik ve

hemodiyaliz hastalarının ROD parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, hemodiyaliz hastalarında serum PTH konsantrasyonları prediyaliz hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (133).

Çalışmamızda GFH değeri ve KMY ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada GFH değeri düştükçe VKİ'nin de azaldığı tespit edilmiştir (108). Yapılan diğer çalışmalarda da, vücut kitle indeksi ile femur boynu ve lomber KMY arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (100,115). Sit ve ark. yaptıkları çalışmada iPTH ve serum HCO<sub>3</sub> düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptadı. iPTH düzeyleri düşük HCO<sub>3</sub> düzeyi olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda bu sonuca ulaşamamıştır.

Rix ve ark. yaptıkları çalışmada ileri evre kronik böbrek yetmezliğinde anlamlı olarak serum 25 hidroksi vitamin D düzeyinin azaldığını saptamışlardır (89). Bizim çalışmamızda evre 5 KBY'de 25 hidroksi vitamin D düzeyi düşük saptanmış. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bir azalma değildir. Biz çalışmamızda serum 25 hidroksi vitamin D düzeyine göre hastaları 3 gruba ayırdık. (D vitamin <15 ug/L, D vitamin 15 – 30 ug/L, D vitamin ≥30 ug/L, olacak şekilde) Serum vitamin D düzeyine göre femur boynu ve lomber vertebra KMY değerleri arasında gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Aynı zamanda gruplar arasında serum Ca, P, iPTH, kemik ALP değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı.

Ersoy ve ark. yaptıkları çalışmada kronik periton diyalizi hastalarında kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı tedavi ile femur boynu KMY arasında pozitif bir ilişki saptadı. Ancak bu çalışmada D vitamini preparatı kullanımı ile bu ilişki saptanamadı. Bizim yaptığımız çalışmada da kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ve D vitamini preparatı kullanımı ile femur boynu KMY arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Periton diyalizi hastalarında yapılan bir çalışmada hemoglobin ve hematokrit değerlerinin femur boynu KMY'yi olumlu etkilediği gösterilmiştir (122). Taal ve ark. yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında hemoglobin ile KMY arasındaki bu olumlu ilişkiyi tespit etmişlerdir (134). Bizim yaptığımız çalışmada prediyalitik hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerleri ile femur boynu KMY arasında bu olumlu ilişki saptanmadı.

Yaptığımız çalışmada, femur boynu KMY ile Diyabetes Mellitus arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0,65). Cengiz ve ark. yaptıkları çalışmada da diyabetin böbrek yetmezliği olan hastalarda ROD için bir risk oluşturmadığını belirtmişlerdir (130). Yapılan başka çalışmalarda diyabet varlığında hastalarda renal



kemik hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir (135,136). Torres ve ark. yaptıkları bir çalışmada insüline bağlı diyabetin azalmış KMY için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (137). Ayrıca Van Daele ve ark. yaptıkları çalışmada insüline bağlı olmayan diyabetik hastalarda KMY normal hatta bazı hastalarda artmış olarak gösterilmiştir (138).

Sonuç olarak; henüz hemodiyaliz programına başlamamış kronik renal yetmezlikli hastalarda renal osteodistrofinin varlığını belirlemede invaziv olmayan bir yöntem olarak serum kemik ALP seviyesi iyi bir gösterge olabilir. Aynı zamanda yüksek serum intakt parathormon seviyesi bu hastalarda hiperparatiroidizmle ilişkili renal osteodistrofiyi işaret edebilir. Bu iki biyokimyasal parametre kemik metabolizmasında önemli belirteçlerdir. Yüksek serum iPTH seviyeleri ile birlikte yüksek kemik ALP seviyeleri renal osteodistrofi için prediktif olabilir. Fakat dinamik kemik hastalığı veya osteoporoz için belirteç olmayabilir. KBY hastalarında artan mortalitenin önüne geçilmesinin yanı sıra osteoporozun erken tanı ve tedavisiyle yaşam kalitesinin artırılmasının da hedeflenmesi önemlidir. İleri evre böbrek hastalarında renal osteodistrofi ve osteoporozun varlığı hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler meydana getirebilir. Bu nedenle bu hastalarda kemik kaybının erken tanısı ve tedavisi önem kazanmaktadır. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında, tedavi maliyetlerinde ve mortalitede artışa neden olan kırıklar açısından yüksek risk altında olan böbrek yetmezlikli hastaların belirlenmesi için KMY ölçümlerinin düzenli aralıklarla yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varılabilir. KBY olan hastalarda osteoporoz sık ortaya çıktığı ve tanı için altın standart DEXA olduğu unutulmamalıdır. Tanı için biyokimyasal belirteçlerin tek başına kullanılması doğru değildir (110). Bununla birlikte, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda KMY'de azalmaya neden olan faktörlerin incelendiği daha fazla sayıda hastadan oluşan ve kontrol grubunun da bulunduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## ÖZET

Kronik renal yetmezlikli hastalarda kemik mineral yoğunluğunu saptamada invaziv olmayan yöntemlerin araştırıldığı bu çalışmaya henüz diyaliz programına alınmamış 42'si kadın, 41'i erkek olmak üzere 83 hasta alınmıştır. Biz bu hastalarda bazı klinik parametreler ile biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicileri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Hastaların tümüne DEXA yapıldı ve femur boynu ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu tespit edildi. Serum Ca, P, 25 OH vitamin D, kemik ALP, iPTH, Hb, pH, HCO<sub>3</sub> değeri ölçüldü.

Çalışmamızda Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre; lomber bölgede hastaların % 51,8'inde osteopeni, % 31,3'ünde osteoporoz ve femur boynunda hastaların % 56,6'sında osteopeni, %26,5'inde osteoporoz saptanmıştır. Çalışmamızda femur boynu KMY'na göre osteoporoz tanısı alanların % 68'i (n=15), osteopenik olanların ise % 49'u (n=23) kadın hastaydı. Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine lomber vertebrada osteoporoz görülme oranı femur boynuna göre daha yüksek bulundu. Fakat bu istatistikse olarak anlamlı değildi.

Biz bu çalışmada, 65 yaş üstü hastalarda beklenen femur boynu T skoruna göre daha fazla osteoporoz saptadık. Lomber vertebra KMY ölçümleri bakımından kadın hastalar erkeklere göre anlamlı derecede daha fazla osteoporotik olduğu saptandı. Erkek hastalar ile postmenopozal kadın hastalar arasında femur boynu KMY ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Menopoz varlığında daha fazla osteoporoz görülmüştür.

KMY ile biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicileri arasındaki ilişkilere bakıldığında serum kalsiyum, fosfor ve kalsiyum x fosfor ile KMY arasında herhangi bir anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bizim çalışmamızda serum iPTH ile femur boynu KMY arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Serum kemik ALP ile KMY arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda GFH değeri azaldıkça serum Ca değeri azalmış, serum P ve Ca x P, kemik ALP düzeyide artmış şekilde bulunmuştur.

Bu çalışmada, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ve D vitamini preparatı kullanımı ile femur boynu KMY arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Kan pH'ı ve serum bikarbonat düzeyleri ile femur boynu KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Çalışmamızda kan pH ve serum bikarbonat düzeyleri arttıkça kemik mineral yoğunluğunun arttığını gösterdik. KMY ile serum albumin ve hemoglobin seviyeleri arasında belirgin bir ilişki tespit edemedik. Bu çalışmada, femur boynu KMY ile Diyabetes Mellitus arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın sonucunda, ileri evre böbrek hastalarında renal osteodistrofi ve osteoporozun varlığı hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler meydana getirebilir. Bu nedenle bu hastalarda kemik kaybının erken tanısı ve tedavisi önem kazanmaktadır. Bu yüzden düzenli aralıklarla kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesinin gerekli olduğu sonucuna varılabilir.

## SUMMARY

Of the 83 patients, who haven't undergone any dialysis program yet, 42 female and 41 male were included in the study, where the non-invasive bone mineral density detection methods in patients with chronic renal failure were studied. The relationship between biochemical bone cycle indicators and certain clinical parameters of these patients was investigated.

Bone mineral densities at lumbar spine and femoral neck were measured using DEXA in all the patients. Serum Ca, P, 25 OH vitamin D, bone ALP, iPTH, Hb, pH, HCO<sub>3</sub> values were measured.

In our study, according to the classification of the World Health Organization; osteopenia and osteoporosis were found in 51.8% and 31.3% of the patients, respectively, in the lumbar region; and again osteopenia and osteoporosis were identified in 56.6% and 26.5% of the patients, respectively, in the femoral neck. According to the femoral neck BMD in our study, 68% (n=15) of the patients diagnosed as osteoporosis were female, and among the patients with osteopenia 49% (n = 23) were female. Unlike other studies, the incidence of osteoporosis in the lumbar spine was higher than the femoral neck, in our study. But this wasn't statistically significant.

In this study, more osteoporosis was diagnosed than the expected figures in patients over 65, by femoral neck T-score. In terms of the BMD measurements at the

lumbar spine, the female patients were found to be significantly more in osteoporotic than male patients. A statistically significant difference was identified between male patients and postmenopausal female patients, in the femoral neck BMD measurements. More osteoporosis was diagnosed in the presence of menopause.

In search for the relationships between BMD and biochemical bone cycle indicators, there was no significant correlation between serum calcium, phosphorus and calcium x phosphorus and BMD. In our study, no correlation between serum iPTH and femoral neck BMD was found. A significant correlation was identified between serum bone ALP and BMD. In the study, it's found that as GFR decreases the Ca value also decreases, and serum P and Ca x P, bone ALP levels increase. In this study, we couldn't find a significant correlation between femoral neck and BMD, by making use of D vitamin preparation and calcium-containing phosphate binders.

A statistically significant positive correlation was found between the femoral neck BMD and blood pH and serum bicarbonate levels. We have presented in our study that the bone mineral density increases with the increased blood pH and serum bicarbonate levels. We haven't identified any significant correlation between BMD and serum albumin and hemoglobin levels. In this study, there was no significant correlation between femoral neck BMD and Diabetes Mellitus.

In conclusion of our study, the presence of renal osteodystrophy and osteoporosis in patients with advanced-stage renal diseases may cause adverse effects in the quality of life. For this reason, early diagnosis and treatment of bone loss in these patients is important. Consequently, it can be concluded that the measurement of bone mineral densities at regular intervals is necessary.

## KISALTMALAR

- KBY: Kronik böbrek yetmezliği  
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı  
PTH: Paratiroid hormon  
DEXA: Dual enerji X-ışın absorpsiyometri  
NKF KDOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality İnitiation  
DM: Diyabetes Mellitus  
HT: Hipertansiyon  
FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23  
Ca: Kalsiyum  
P: Fosfor  
CaSR: Kalsiyum sensör reseptör  
KDIGO: Kidney Disease İmproving Global Outcomes  
AKH: Adinamik kemik hastalığı  
ALP: Alkalen fosfataz  
HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat  
Mg: Magnezyum  
Al: Alüminyum  
DFO: Desferoksamin  
ROD: Renal osteodistrofi  
CaCO<sub>3</sub>: Kalsiyum karbonat  
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein  
KMY: Kemik mineral yoğunluğu  
OPG: Osteoprotegerin  
OPGL: Osteoprotegerin ligand  
RANK: NF-kb reseptör aktivatörü  
BMC: Kemik mineral konsantrasyonu  
WHO: Dünya sağlık örgütü  
TEMĐ: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği  
SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü  
SC: Subkutan  
SR: Sitransiyum Ranelat  
IV: İntravenöz

GH: Growth Hormon  
TSH: Tiroid stimüle eden hormon  
FSH: Folikül stimüle eden hormon  
LH: Lüteinleştirici hormon  
IGF-1: İnsülin Growth Faktör-1  
ACTH: Adrenakortikotropik hormon  
ABY: Akut böbrek yetmezliği  
HPLC: High Performans Likit Cromatografi  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
BMD: Bone Mineral Density  
Hb: Hemoglobin  
L2: Lomber vertebra  
MDRD: Modification of Renal Disease  
1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>: Kalsitriol

## KAYNAKLAR

- 1- Dimopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:431-6.
- 2- Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. Kidney Int 2004;66(4):1310-4
- 3- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007;298(17):2038-47
- 4- Stack AG, Port FK. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının demografisi. Erek E (çev), In: Diyaliz Tedavisi, Nissenson AR, Fine RN. eds. Süleymanlar G, Erek E, 3. Baskı, Güneş Kitabevi. Ankara. 2004;1-6.
- 5- Türkiyede Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2002 Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul 2003; 5-19.
- 6- Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu. 2009.
- 7- Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey the CREDİT study. Nephrol Dial Transplant 2011;26(6):1862-71.
- 8- 1-K/DOQI practice guidelines for chronic kidney disease evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39:1-246, 2002.
- 9- Arık N, Başkol M, Çağlar K (eds). Nefroloji. İstanbul. Deniz Matbaacılık. 2001: 11 -15.
- 10- Süleymanlar G. Akut böbrek yetmezliği. İliçin G (eds). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi. 2003:1286-1287.

- 11- akır M. Renal Kemik Hastalığı, Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2011;4(2):66-76
- 12- Yılmaz M, Ok E. Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2011;4(1):4-11
- 13- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. J Am Soc Nephrol 2007;18(6):1637-47
- 14- Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. J Clin Invest 1993;92(3):1436-43
- 15- Terzibaşoğlu AM, Pekpak M, Akarırmak Ü; Renal osteodistrofi. Türk Osteoporoz Dergisi, 2004;10(4):170-176
- 16- Rose BD, Rennke HG. Signs and Symptoms of Chronic Renal Failure. Renal Pathophysiology. Rose BD, Rennke HG (eds).Willams and Wilkins Baltimore, 1994, p 276-300.
- 17- Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol 2005;63(2):119-26.
- 18- Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. J Am Soc Nephrol 1993;3(12):1947-53.
- 19- Biberöđlu S. Sekonder Osteoporoz. Gökçe Kutsal Y(ed). Roche, İstanbul, 1998:56-72.
- 20- Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Physi ol Re nal Physi ol 2005;288(2): F253-64.



- 21- Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, Rodríguez ME, Estepa JC, Martín Malo A, et al. Calcium sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2190-7.
- 22- Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000;58(2):753-61.
- 23- Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(4):423-36
- 24- Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 3:111-20.
- 25- Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, et al; Bone Turnover Work Group. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):558-65.
- 26- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8
- 27- Ersoy F. Üremik Kemik Hastalığının Önemi ve Klinik Özellikleri. Üremik Kemik Hastalığının Tanı ve Tedavisinin Takibinde Kullanılan Laboratuvar Metodları. *Türk Nefroloji Derneği ve Kayseri Şubesi Nefroloji Kış Okulu Program ve Özet Kitabı*. 16-17 Mart 2002, Kapadokya
- 28- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1): S1-266.
- 29- Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy (Review). *J Bone Miner Res* 2002;17(12): 2094-2105

- 30- Doğan E, Altunören O, Özkan F. Üremik Kemik Hastalığında Tanı. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2011;4(1):12-6
- 31- Gonzales EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. Am J Nephrol 2004;24(5):503-10.
- 32- LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. Am J Kidney Dis 2005;45(6):1026-33.
- 33- Doorenbos CRC, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. Nat Rev Nephrol 2009;5(12):691-700.
- 34- Block GA, Hubert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium X phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1999;31:607-617.
- 35- Kiyoshi K: The kidney and calcium homeostasis. Kidney International (supl.)1994; 97-105.
- 36- Alem A. Renal Osteodystrophy in Ahmad S, Knowles M (eds). Manuel of Clinical Dialysis, Science Press Ltd, UK,1999, p 130-138.
- 37- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDI GO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69(11): 1945-53.
- 38- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.

39- Liach F, Felsenfeld AJ, Colman MD, Keveney J, Pederson J.A, Medlock T.R, The Naturel Course of Dialysis Osteomalacia Kidney Int, 29 (suppl 18) 74-79,1986

40- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009;(113):S1-130.

41- Ulusoy Ş. Fosfor bağlayıcı ajanlar. Anadolu Böbrek Vakfı. Renaliz Dergisi 2002;4(10):s 8-9

42- Taşkapın H. Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluklarının Prediyaliz Hastalarında Tedavisi, Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2011;4(1):17-23

43- Lafage-Proust MH, Combe C, Barthe N, Aparicio M. Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long term protein and phosphorus restriction. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(2):512-9.

44- Eddington H, Heaf JG. Clinical management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2009;24(4):267-72

45- Sprague SM, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial, Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(1):178-85.

46- Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens ME, Hamm LE, Abboud H, Lindberg J. Therapy of secondary hyperparathyroidism with 19-nor-1alpha,25-dihydroxy vitamin D2. Am J Kidney Dis 1998;32(Suppl 2):61-6.

47- Brown AJ. Vitamin D analogues. Am J Kidney Dis 1998;32(suppl 2):25-S39.

48- Türkmen A. Üremik kemik hastalıklarında D vitamini kullanımı. Anadolu Böbrek Vakfı. Renaliz Dergisi 2002; 4(10): s 6-7.

49- Ünver S, Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluklarında Uluslararası Tedavi Kılavuzlarının Karşılaştırılması Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2011;4(1):49-58

50- Hegarty J, Mughal MZ, Adams J, Webb NJ. Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome. Kidney International 2005;68(5):2304-9.

51- Amerling R, Harbord NB, Pullman J, Feinfeld DA. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in a bone histology series. Blood Purif 2010;29(3):293-9.

52- Dinçer G. Osteoporozda Medikal Tedavi Yaklaşımları Alternatif İlaçlar. Osteoporoz.Gökçe Kutsal Y (ed). Roche, İstanbul, 1998:s 207-233

53- Raisz LG. Physiology of bone. In: Becker KL.(eds): Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001; 489-497.

54- Cassandra A, Thomas AE. The Bone Organ System: Form and Function. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, eds. Osteoporosis, San Diego, Academic Press; 2001. p.3-20.

55- Yazıcı M, Kutlu M. Kemiğin Yapısı ve kemik döngüsünün düzenlenmesi. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2011;4(2):1-8

56- Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. New York academy of Science. Ann NY Acad Sci 2006;1092:385-96.

57- Bianco P, Reginucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature biology, and potential applications. Stem Cells 2001; 19(3):180-92.

- 58- Rodan AG, Rodan SB. The cells of bone. In: Riggs BL, Melton III LJ (eds): Osteoporosis. Lippincott, Raven, Philadelphia. 1995: 1-40.
- 59- Lanyon LE. Os teocytes, strain detection, bone modeling and remodelling. *Calcif Tissue Int* 1993;53(Suppl 1):102-6
- 60- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-76.
- 61- Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;253(2): 395-400.
- 62- Emery JG, McDonnell P, Burke MB, Deen KC, Lyn S, Silverman C, et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem* 1998;273(23):14363-7.
- 63- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
- 64- Zeliha HEKİMSOY Osteoporoz: Tedavi, Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2011;4(2):33-46
- 65- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8): 1137-41.
- 66- Yavuz D. Osteoporoz: Epidemiyoloji, Klinik ve Tanı. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2011;4(2):28-32
- 67- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22(3):465-75.

68- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002;359(9319):1761-7.

69- Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 2006;354(21):2250-61.

70- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Sık Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları Kullanım Klavuzu 4. baskı. 2009. p.9-25

71- Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2010;153(2):1-14.

72- National osteoporosis foundation clinical guide 2009 ve international osteoporosis foundation

73- NIH Concensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285(6):785-95.

74- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD000227.

75- Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta analysis of individual patient data. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57(9):M599-604.

76- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA 2002;288(18):2300-06.

77- Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor fracture. Osteoporos Int 2005,16(7):737-42.

78- Watts NB, Diab DL Long term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(4):1555-65.

79- Rizzoli R. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: are they all the same? QJM2011,104(4):281-300.

80- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(8):3609-17.

81- Baret-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators.. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast in postmenopausal women. N Engl J Med 2006;355(2):125-37.

82- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Haris S, et al; A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000;109(4):267-76.

83- Neer RM, Arnould CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344(19):1434-41.

84- Neuprez A, Reginster JY. Bone-forming agents in the management of osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22(5):869-83.

85- Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life years in women over 80 years of age. Bone 2010;46(4):1038-42.

86- Compston J. Monitoring osteoporosis treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(6):781-8.

87- Atmaca A, Sekonder Osteoporoz, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011;4(2):47-53

88- Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(1): 115-34.

89- Marianne Rix, Hele Andreassen, Peter Eskildsen, Bente Langdahl and Klaus Olgaard, Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure, *Kidney International* 1999, pp 1084-1093

90- Hamdy Nat, Kanis J, Beneton NC, Brown CB, Juttmann JR, Jordans GM, Josse S, Lins RL. Effect of alfacalcidol on naturel course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 310:358-363, 1995

91- Hahn TJ. Metabolic bone disease. In: Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB. Saunders; 1993:1593-627.

92- Taal MW, Roe S, Masud T, Green D, Porter C, Cassidy MJ. Total hip bone mass predicts survival in chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:1116-20.

93- Chou CT, Wasserstein A, Schumacher HR Jr, Fernandez P. Musculoskeletal manifestations in hemodialysis patients. *J Rheumatol* 1985;12:1149-53.

94- Taal MW, Cassidy MJD, Pearson D, Green D, Masud T. Usefulness of quantitative heel ultrasonography compared with dual energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1917-21.

95- Seyrek N. Diyaliz hastalarında renal osteodistrofinin takibi ve tedavisi, *Türkiye klinikleri J Int Med Sci* 2006,2(4)



- 96- Özdemir O, Bilgiç MA. Hemodiyaliz hastalarında kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi. *Türk Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi*; 2010;56:62-6
- 97- Eryavuz Sarıdoğan M, Gökçe Kutsal Y, Görüntüleme yöntemlerinin tanı ve tedavideki yeri. *Osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzu*. 1. Basım. İstanbul: Deomed medikal yayıncılık; 2005, s. 39-54
- 98- Malluche HH, Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 4:1631-1643, 1994
- 99- Zayour D, Daouk M, Medawar W, Salamoun M, El-Hajj Fuleihan G. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplant Proc* 2004;36:1297-301.
- 100- Huang GS, Chu TS, Lou MF, Hwang SL, Yang RS. Factors associated with low bone mass in hemodialysis patients- a cross-section correlation study. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:60-70.
- 101- Negri AL, Barone R, Quiroga MA, Bravo M, Marino A, Fradinger E, et al. Bone mineral density: serum markers of bone turnover and their relationships in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004;24:163-8.
- 102- Masud T, Langley S, Wiltshire P, *et al*: Effect of spinal osteophytosis on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis. *Br Med J* 307:172–173, 1993
- 103- Ersoy FF, Stauros Ploumis Passadakis, Paul Tam, Evaggelos Dimitros Memmos Pericles, Konstantinos Katopodis, Özener Ç. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients, *J Bone Miner Metab* (2006) 24:79–86
- 104- Alicja E. Grzegorzewska, Monika Młot, Influence of Age and Sex on Bone Mineral Density in Dialysis Patients, *Advances in Peritoneal Dialysis*, Vol. 23, 2007

- 105- 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;33:287-93.
- 106- Alicja E. Grzegorzewska, Monika Młot, Serum markers of bone turnover in dialyzed patients separated according to age, *Int Urol Nephrol* (2006) 38:311–316
- 107- Spindler A, Paz S, Berman A, Lucero E, Contino N, Penalba A, et al. Muscular strength and bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;12:128-32.
- 108- Emil P. Kumchev, Silvia B. Tzvetkova, Encho D. Enchev, Mariana P. Yaneva, Rositza H. Dimitrova, Albena D. Botushanova, Dimitar J. Dimitrakov. Influence of age, sex and body weight on renal osteosystrophy in predialysis patients with chronic renal failure. *Folia Med (Plovdiv)*. 2000;42(2):28-33.
- 109- Yang NP, Deng CY, Chou YJ, Chen PQ, Lin CH, Chou P, Chang HJ: Estimated prevalence of osteoporosis from a nationwide health insurance database in Taiwan. *Health Policy* 2006, 75:329-337.
- 110- Sit D, Kadiroğlu AK, Kayabaşı H, Atay AE, Yılmaz Z, Yılmaz ME. Relationship between bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in hemodialysis patients. *Adv Ther* 2007;24:987-95.
- 111- F.E. Günşar\*, E.E. Üstün\*\*, F. Akçiçek\*, A. Memiş\*\*, A. Başçı\*, E. Mees\* Diyaliz Hastalarında Renal Osteodistrofi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1993 (2) 80-84
- 112- Lai MN, Hsu IS, Chen YY, Gee MJ, Kao MT. Osteoporosis and associated risk factors for chronic hemodialysis patients. *Acta Nephrol* 2002;16:25-30
- 113- Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285:F811-F832.

114- Movilli E, Zani R, Carli O, et al. Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron*. 2001;87:257-262.

115- Alicja E. Grzegorzewska, Monika Młot, Predictors of Bone Mineral Density in Dialyzed and Non-Dialyzed Patients with Chronic Kidney Disease, *Advances in Peritoneal Dialysis*, Vol. 26, 2010

116- Gökkoca G. Kronik hemodiyaliz hastalarında oral ve intravenöz pulse calcitriol tedavisinin kemik mineral dansitesi ve paratiroid hormon süpresyonu üzerine etkisi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. 2000.

117- Hruska K. New concepts in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 2755-2760.

118- Coburn J, Slatopolsky E. Vitamin D, parathyroid hormone and renal osteodystrophies. In: Brenner BM, Rector FC (eds). *The Kidney (Fourth Ed)*, Philadelphia WB. Saunders Company. 1991; 2056-2120.

119- Massry SG. Divalent ion metabolism and renal osteodystrophy. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology (Second Ed)*. Baltimore Williams-Wilkins. 1989; 1278-1311.

120- Eeckhout E, Verbeelen D, Sennesael J, Kaufman L, Jonckheer MN. Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1989;52:158-61.

121- Massry SG, Divalent Ion Metabolism and Renal Osteodystrophy. *Textbook of Nephrology*, (Eds) Massry SG, Glasscock R.J, Williams and Wilkins, Baltimore 1995, 1441-1473

122- Alicja E. Grzegorzewska, Monika Młot, Bone Mineral Density, Its Predictors, and Outcomes in Peritoneal Dialysis Patients, *Advances in Peritoneal Dialysis*, Vol. 27, 2011

123- Spasovski GB, Bervaets An. RJ, Behets GJS (eds). Spectrum of renal bone disease in end stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1159-1166.

124- Gomes CP, Silva MIB, Duarte MEL, Dorigo D (eds). Bone disease in patients with chronic kidney disease under conservative management. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123(2): 83-87.

125- Yumita S, Suzuki M, Akiba T, Akizawa T, Seino Y and Kurokawa K. Levels of serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D in patients with predialysis chronic renal failure. *Exp Med*. 1996; 180 (1): 45-46.

126- Yeung LK, Lin H, Chu P, Tseng CF, Wang JS, Chao TY, Lu KC. The effect of parathyroid hormone on bone remodeling markers during maintenance hemodialysis. *FJMM* 2004; 2(3): 233-240

127- Ha SK, Park CH, Seo JK, Park SH, Kangs W, Choi KH, Lee HY, Han DS. Studies on bone markers and bone mineral density in patients with chronic renal failure. *Yonsei Med J*. 1996; 37(5): 350-356

128- Asaka M, Lida H, Entani C, Fujita M, Izumino K, Takata M, Seto H, Sasayama S. Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients maintance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 38 (3): 149.

129- Nakashima A, Yorioka N, Tanji C, Asakimori Y, Ago R, Usui K, Shigemoto K, Harada S. Bone mineral density may be related to atherosclerosis in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1996; 46: 389.

130- Cengiz Ö, Keleş M, Çetinkaya R, Akçay F. Diyabetik ve Nondiyabetik Orta Derecede Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Renal Osteodistrofi Parametrelerinin Karşılaştırılması, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2010, Sayfa: 35-39

131- Chao SH, Tsai KS, Chieng PU, Lee PH, Lee CJ. Bone mineral density profile in uremic and renal transplant patients. *Transplant Proc.* 1994; 26: 2009.

132- Linengard B, Johnell O, Nilsson BE, Winklund PE. Studies of bone morphology, bone densitometry and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. *Nephron.* 1985; 39: 122.

133- Coen G, Bllanti P, Bonucci E, Calabria S, Constantini S, Ferrannini M, Giustini M, Giordano R, Nicolai G, Manni M, Sardella D, Taggi F. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: Comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Clinical Trial.* 2002; 91 (1): 103-111.

134- Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1922–8.

135- Boling EP, Primavera C, Friedmann G, King M, Bosserman L, Schulz EE, Goodman WE. Non- invasive measurements of bone mass in adult renal osteodystrophy. *Bone* 14:409-413,1993

136- Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saphoo C, Fento S, Sherrard D: Risk factors for renal osteodystrophy: A multivariate analysis. *J Bone Miner Res* 10:149-156,1995

137- Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual x-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 58:316-319,1996

138- Van Daele PLA, Stolk RP, Burger RP, Algra D, Grobbee DE, Hofman A, Pols HAP: Bone density in non insulin-dependent diabetes mellitus