T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARININ TOTAL KEMİK VE MİNERAL ÖLÇÜMLERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. M. Hakan AKBULUT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gökhan NERGİZOĞLU

Ankara 2015

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARININ TOTAL KEMİK VE MİNERAL ÖLÇÜMLERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. M. Hakan AKBULUT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gökhan NERGİZOĞLU

Ankara 2015

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Mehmet Hakan Akbulut	**Sınav tarihi:** 07 /01 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Gökhan Nergizoğlu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Kronik Hemodiyaliz Hastalarının Total Kemik ve Mineral Ölçümlerine Etki Eden Faktörler

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Gökhan NERGİZOĞLU
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN
Jüri Üyesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof.Dr.Bülent ALTUN
Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

‘Kronik Hemodiyaliz Hastalarının Total Kemik ve Mineral Ölçümlerine Etki Eden Faktörler’adlı bu çalışma 2015 yılında hazırlanarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde’Uzmanlık Tezi’olarak sunulmuştur.

Çalışmanın her safhasında ilgi ve alakasını benden esirgemeyen, her türlü desteği ile sonuna kadar yanımda bulanan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Gökhan Nergizoğlu hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmalarım süresinde çok değerli desteklerinden dolayı tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi, Ankara Nefrogrup Hemodiyaliz ve Ankara Avitum Hemodiyaliz değerli hekimlerine ve personeline sonsuz şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım ve bana her zaman destek olan asistan arkadaşlarım ve hemşirelere teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan değerli eşim Gülşah Sibel Akbulut’a sonsuz teşekkürlerini sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **iv**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI 3

2.1.1. Yüksek Döngülü Kemik Mineral Bozuklukları 4

2.1.1.1. Sekonder Hiperparatiroidizm (Osteitisfibroza) 4

2.1.1.1.1. Parathormonun Yapısı ve Fizyolojisi 4

2.1.1.1.2. Sekonder Hiperparatiroidizmde Glandlar 5

2.1.1.1.3. Fosfat Retansiyonu 6

2.1.1.1.4. D-vitamini Metabolizmasındaki Değişiklikler 6

2.1.1.1.5. Ca ve PTH arasındaki Feed-back mekanizmasının değişmesi 7

2.1.1.1.6. İskelet Sisteminin PTH Etkisine Direnci 8

2.1.1.1.7. SHPT'de Klinik ve Laboratuvar 8

2.1.1.2. Miks Üremik Kemik Hastalığı 11

2.1.2. Düşük Döngülü Kemik Mineral Bozuklukları 12

2.1.2.1. Adinamik Kemik Hastalığı 12

2.1.2.1.1. AKH'da Klinik ve Laboratuvar 13

2.1.2.2. Osteomalazi 14

2.2. HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI VE SAĞKALIM 14

2.3. HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL ÖLÇÜMÜ 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. İSTATİSTİK İNCELEMELERİ 19
3.2. BULGULAR 20
4. TARTIŞMA 36
5. SONUÇ 40
ÖZET 41
SUMMARY 42
6. KAYNAKLAR 43

KISALTMALAR LİSTESİ

AKH	:	Adinamik Kemik Hastalığı
BMD	:	Bone mineral density
bALP	:	Kemik alkalen fosfatazı
CRP	:	C-reaktif protein
CKD-MBD	:	Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder
Ca	:	Kalsiyum
Dvit	:	Vitamin D
DEXA	:	Dual X-ray Absorbsiyometri
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DFO	:	Desferoksamin
FGF-23	:	Fibroblast Growth Factor-23
HD	:	Hemodiyaliz
HPTH	:	Hiperparatiroidizm
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	:	Kronik Böbrek Yetmezliği
KBH-KMB	:	Kronik Böbrek Hastalığı-Kemik Mineral Bozuklukları
KMD	:	Kemik mineral dansitometrisi
KMİ	:	Kemik mineral içeriği
PTH	:	Parathormon
OM	:	Osteomalazi
P	:	Fosfor
PD	:	Periton Diyalizi
SHPT	:	SekonderHiperparatiroidizm
SAPD	:	Sürekli ayaktan periton diyalizi

tKMD	:	Total kemik mineral dansitesi
tKMİ	:	Total kemik mineral içeriği
UDR-KMD	:	Ultra Distal Radius Kemik Mineral Dansitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Yüksek ve Düşük Döngülü Kemik Mineral Bozuklukları 3

Şekil 2. İlerleyici böbrek fonksiyon kaybında serum parathormon düzeylerinin fosfat kısıtlı (sarı çizgiler) ve normal diyet (kırmızı çizgiler) ile ilişkisi 6

Şekil 3. Sekonder Hiperparatiroidizm Patofizyolojisi 7

Şekil 4. Toplam vücut kemik içeriği ile diyaliz süresi ile ilişkisi 22

Şekil 5. Kiloya göre düzeltilmiş KMİ ve diyaliz süresi ile ilişkisi 23

Şekil 6. Tüm vücut KMD ile diyaliz süresi arasındaki ilişki 23

Şekil 7. VKİ'e göre düzeltilmiş toplam kemik mineral içeriğinin (gram) diyaliz süresi (ay) ile ilişkisi 24

Şekil 8. tKMİve kilo ile ilişkisi 27

Şekil 9. tKMD ve kilo ile ilişkisi 27

Şekil 10. tKMİ ve VKİ ile ilişkisi 28

Şekil 11. tKMD ve VKİ ile ilişkisi 28

Şekil 12. Albumin ile toplam KMİ arasındaki ilişki..... 30

Şekil 13. Albumin ile toplam KMD arasındaki ilişki 30

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Ortalama kemik mineral ölçüm değerleri 20

Tablo 2. Total kemik mineral ölçümleri ve vertebra değerleri 20

Tablo 3. Hastaların ortalama laboratuvar değerleri 21

Tablo 4. Kırık ve yaş ilişkisi 21

Tablo 5. Kırık ve tKMD ve tKMİ korelasyonu 22

Tablo 6. Diyaliz süresi ve kemik mineral içeriği ilişkisi 22

Tablo 7. Kemik ölçüm alanları ve VKİ ve kilo ilişkisi 25

Tablo 8.1. tKMİ ve tKMD ile kilo ve VKİ arasındaki ilişki 26

Tablo 8.2. tKMİ ve tKMD ile toplam yağ kütlesi ve yağsız vücut ağırlığı arasındaki ilişki 26

Tablo 9. Tüm vücut kemik mineral ölçümleri ile rutin laboratuvar parametrelerinin ilişkisi 29

Tablo 10. Toplam tKMİ ve tKMD değerlerinin diyabet varlığı ile ilişkisi 31

Tablo 11. Toplam tKMD ve tKMİ değerlerinin hipertansiyon ile ilişkisi 31

Tablo 12. Toplam tKMD ve tKMİ değerlerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi 31

Tablo 13. Parenteral D vitamini kullanımının tKMD ve tKMİ değerleri ile ilişkisi 32

Tablo 14. Parikalsitol kullanımının tKMD ve tKMİ ile ilişkisi 32

Tablo 15. Parikalsitol kullanımının tKMD ve tKMİ ile korelasyonu 33

Tablo 16. Kalsiyum asetat kullanımının tKMD ve tKMİ ile ilişkisi 33

Tablo 17. Kalsiyum asetat kullanımının tKMD ve tKMİ ile korelasyonu 33

Tablo 18. Kalsiyum karbonat kullanımının tKMD ve tKMİ ilişkisi 33

Tablo 19. Sinakalset kullanımı ile tKMD ve tKMİ değerleri arasındaki ilişki 34

Tablo 20. Sinakalset kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre toplam KMD ile negatif korelasyon 34

Tablo 21. Sevelamer kullanımı ile tKMD ve tKMİ değerleri arasındaki ilişki 34

Tablo 22. Anti-asidoz kullanımı ile tKMD ve tKMİ değerleri arasındaki ilişki 35

Tablo 23. Anti asidoz kullanımının tKMD ve tKMİ değerleri ile korelasyonu 35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliğinde, mineral metabolizmasında ve kemik yapısında meydana gelen değişiklikler, böbrek işlev bozukluğu ilerledikçe kötüleşmektedir (1). Kalsiyum, fosfor, parathormon ve vitamin D düzeyindeki bozulmalar; kemik döngüsünü, mineralizasyonunu, volümünü, uzamasını ve kuvvetini etkilemekte ayrıca vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonlarına neden olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde kemik bozuklukları; yüksek (sekonder hiperparatiroidizm ya da osteitisfibroza, miks üremik kemik hastalığı) ve düşük (adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi) döngülü kemik hastalıkları olarak iki ana gruba ayrılmaktadır (2).

Hemodiyaliz hastaları; düşük travmalı kemik kırıkları (ayakta durma yüksekliğinden daha alçak yükseklikten düşme sonrası meydana gelen kemik kırığı) açısından artmış risk altındadırlar (3,4). Hemodiyaliz hastalarının kemik kırıkları açısından artmış risk altında olmasını açıklayacak mekanizmaların tamamı henüz net değildir. Kronik böbrek yetmezliğinde kemik metabolizması bozuklukları evre 3 böbrek yetmezliğinden itibaren başlar bu evreden itibaren meydana gelen fosfat retansiyonu, sekonder hiperparatiroidi, FGF-23 yüksekliği, kronik asit yükü kemik kırığı riskinde artışa neden olur (5,6). Buna ek olarak hastalar; glukokortikoid kullanımı, hipogonadizm, kötü beslenme, vitamin D eksikliği, hiperprolaktinemi ve inaktivite gibi nedenlerden dolayı kemik kırıklarında artış yaşabilmektedirler. Hemodiyaliz populasyonundaki hastaların sarkopenik oluşu düşme ve sonrasında kırık gelişimi risklerini arttırmaktadır (7).

Genel popülasyonda osteoporoz tanı ve takibinde DEXA ile kemik mineral yoğunluğunun ölçümünü DSÖ tarafından önerilen bir yöntemdir. KDIGO 2009 CKD-MBD kılavuzunda kronik böbrek yetmezliğinde DEXA, kemik kırığı riskini net yansıtmamadığından hastalarının tanısı ve takibinde kullanılması önerilmemektedir. Buna karşın; diyaliz hastalarıyla yapılan 6 kesitsel çalışmanın meta-analizinde toplamda 683 hastada bakılan kemik kırığı olan ve olmayanların karşılaştırılması sonucunda, kırık olan hastaların kemik mineral yoğunlukları anlamlı olarak düşük bulunmuştur (8). Kemik dansitesinin kullanımındaki bu çelişkilerinin

yanında diğer bir sorun da ölçümün hangi bölgeden yapılacağıdır. Genel popülasyonda sıklıkla kullanılan lumbal ve femoral ölçümlerin aksine diyaliz hasta populasyonunda el bileğinden yapılan dansite ölçümlerinin daha bilgi verici olabileceği ileri sürülmektedir. Bu veriler; kemik mineral statusunu değerlendirmede çok iyi yöntemlere sahip olmadığımız kronik hemodiyaliz hastalarında DEXA'nın daha fazla değerlendirilmesini düşündürmektedir. Biz çalışmamızda bölgesel dansite ölçümü yerine tüm kemik dokunun yoğunluğunun ve kemikteki mineral içeriğin başta kırık olmak üzere diğer klinik parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI

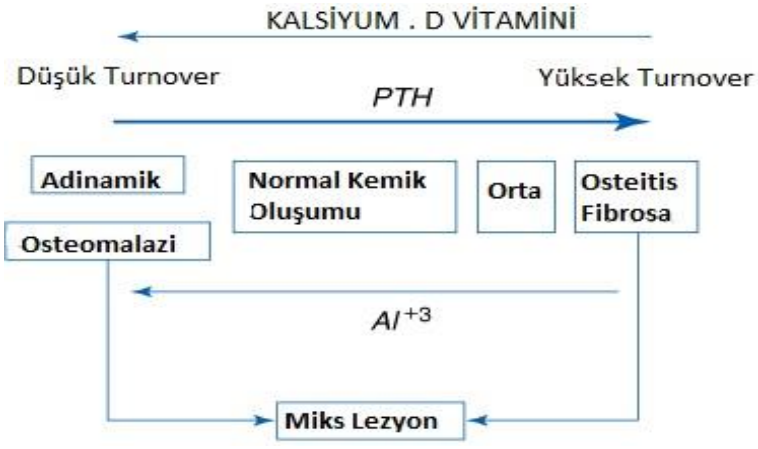
Kronik böbrek yetmezliğinde kemik-mineral bozuklukları yaygın görülen durumlardır. KBY 'ye bağlı kemik bozuklukları renal osteodistrofi ve bu durum KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı – Kemik Mineral Bozuklukları kılavuzunda 3 bileşenden oluşur (1):

i. Kalsiyum, Fosfor, PTH ve D vitamini bozuklukları

ii. Kemik döngüsü, mineralizasyonu, kuvveti ve volümündeki bozukluklar

iii. Kemik-dışı organların kalsifikasyonu

Kronik böbrek yetmezliğinde aynı anda yukarıda sayılan bozuklukların birden fazlası birlikte bulunabilir. Kalsiyum, fosfat ve vitamin D arasındaki dengeyi değiştirerek sekonder hiperparatiroidiye, FGF 23 yüksekliğine, yüksek ve düşük döngülü metabolik kemik hastalıklarına, yumuşak doku kalsifikasyonlarına ve birçok metabolik bozukluğa yol açarak morbidite ve mortalitede önemli artışlara neden olur (2).



Şekil 1. Yüksek ve Düşük Döngülü Kemik Mineral Bozuklukları

2.1.1. Yüksek Döngülü Kemik Mineral Bozuklukları

2.1.1.1. Sekonder Hiperparatiroidizm (Osteitisfibroza)

2.1.1.1.1. Parathormonun Yapısı ve Fizyolojisi

PTH yaklaşık 9500 mol ağırlıklı, 84 amino-asitten oluşan düz zincirli bir polipeptid hormondur. Esas hücrelerde PTH sentezinde ilk kademe ribozomlarda 115 aminoasitlipolipeptid (preproPTH) sentezidir. Bu, endoplazmik retikulumda önce N-terminalinden 25 aminoasitin ayrılmasıyla, 90 aminoasitli pro PTH'a, takiben golgi N-terminalinden 6 aminoasit dizisinin daha triptik bir enzimle ayrılmasıyla 84 aminoasitli PTH'a dönüşür. Normal şartlarda preproPTH ve proPTH dolaşıma salgılanmaz. Sentez edilen PTH ya doğrudan doğruya salgılanır veya sitoplazmadaki sekretuvar granüllerde depolanır ve ekzositoz ile hücreden atılır. Karaciğer ve böbrek, PTH metabolizmasında rol oynayan başlıca organlardır. Paratiroid bezlerden salgılanan polipeptid (PTH) böbrekte ve karaciğer Kupffer hücrelerinde süratle 2500 mol ağırlıklı, biyolojik olarak aktif N-terminal fragmanı ve 7000 mol ağırlıklı, biyolojik olarak inaktif karboksi terminal (C terminal) fragmanına metabolize olur (9).

Sağlıklı bireylerde PTH'un temel amacı serum kalsiyum konsantrasyonlarının çok dar bir aralıkta tutmaktır. Böbrekte direkt olarak etkisini distal tübüle göstererek kalsiyum resorbsiyonunu arttırır. Kemik üzerinde ise hem kalsiyum hem de fosfatın dolaşıma katılmasını sağlar. Bunun haricinde PTH böbrekte Cyp27b1 (25-hidroksi vitamin D'yi aktif formu olan 1-25 hidroksi vitamin D'ye çevirir) enzimini stimüle ederek kalsitriol oluşumunu arttırır (2).

PTH'nun kemik üzerinde bazıları direkt bazıları dolaylı pek çok etkisi vardır. Kemikten kana kalsiyum salınım hızını akut olarak arttırır; kemik kalsiyum salınımındaki PTH-aracılı değişiklikler dakikalar içinde görülebilir. PTH'nun kronik etkileri osteoblast ve osteoklastların her ikisinin olmak üzere, kemik hücrelerinin sayısını ve kemik yeniden yapılanmasını arttırmaktır.

2.1.1.1.2. Sekonder Hiperparatiroidizmde Glandlar

Sekonder hiperparatiroidi; paratiroid glandlarının dış faktörler nedeniyle uyarılarak, parathormon üretimini arttırmalarını ve sonuçta hiperplastik (%98) veya adenomatöz (%2) değişikliğe uğramasını ifade eder. Bu uyaranlar dört glandı etkilerken, hücresel düzeyde bir grup hücrenin (oksifilik veya şef) daha fazla etkilenmesi diffüzhiperplazi (%90) yerine nodüler (%8) transformasyon ortaya çıkarmaktadır. PTH yüksekliğine neden olan başlıca dış faktörler yetersiz 1-25 (OH)2 D3 üretimi, düşük serum kalsiyumu, artmış FGF-23 ve yüksek serum fosforudurve bu bozulmalar KBH'da GFR 60 mL/min/1.73 m^2'nin altına indiği andan itibaren hastalığın erken evrelerinde başlamaktadır (10). PTH düzeyindeki yükselme; hiperfosfatemi, hipokalsemi ve kalsitriol düşüklüğünün saptanabildiği rutin laboratuvar ölçümlerinin öncesinde oluşmaktadır (2). Bunun nedeninin hali hazırda başlayan vitamin ve mineral bozukluklarının hiperparatiroidi ile kompanse edilmesi olarak görülmektedir. PTH düzeyleri ilerleyen böbrek yetmezliği ile paralel olarak artar ve geleneksel olarak tedavi edilmeyen tüm evre 5 KBH'de, PTH'nin yüksek olması beklenir.

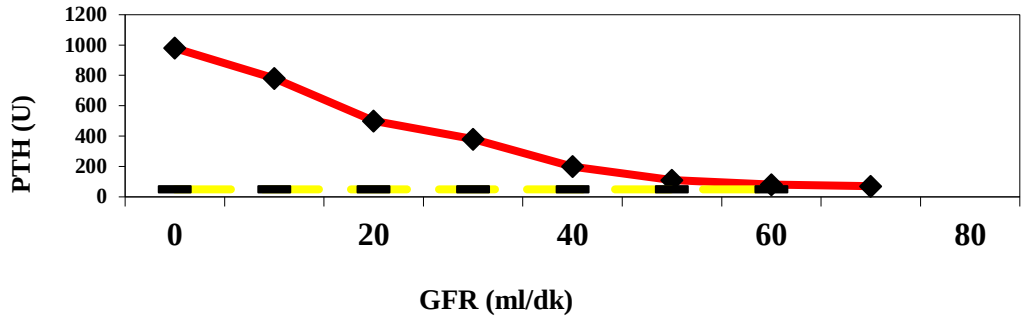
Sekonder hiperparatiroidi sadece böbrek yetersizliği olan hastalarda değil aynı zamanda vitamin D ve PHP (reseptör düzeyinde PTH'a olan yanıtın yetersizliği) eksikliği gibi osteomalazi ile seyreden hastalıklarda da ortaya çıkar. Hipokalseminin sekonder hiperparatiroidiyi başlatan ortak payda olduğu görülmektedir (11).

SHPT gelişiminde öne sürülen mekanizmalar:

1. Fosfor retansiyonu sonucu ortaya çıkan hiperfosfatemi
2. D vitamini metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak barsaklardan yeterince Ca emilememesi
3. Serum Ca düzeyleri ile PTH arasındaki feed-back mekanizmasının değişmesi
4. PTH'nun kalsemik etkisine iskelet sisteminin direnci
5. Böbrek fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak PTH yıkımının azalması olarak sıralanabilir.

2.1.1.1.3. Fosfat Retansiyonu

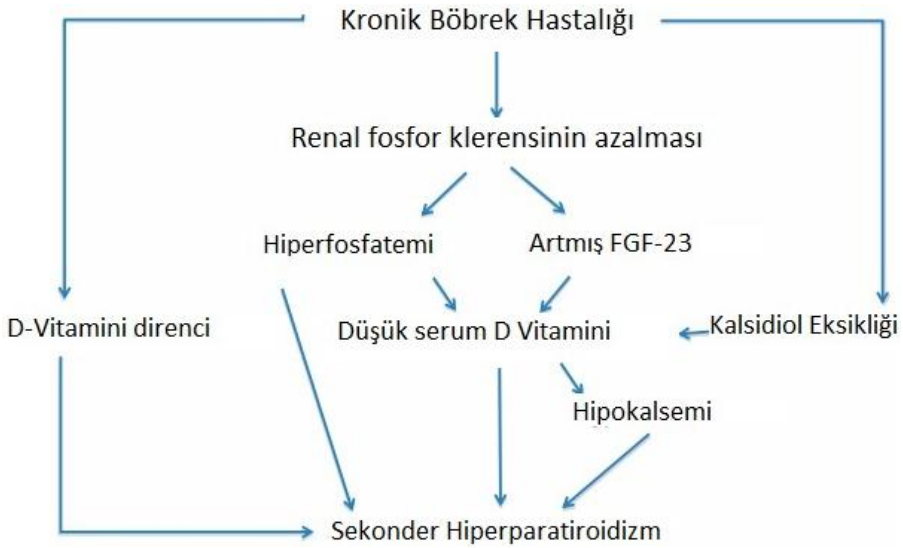
Bricker, ilk olarak 1972 yılında üremik hastalarda " Trade-off " hipotezini ortaya koyarak SHPT gelişmesinde hiperfosfateminin önemine dikkatleri çekmiştir (12). KBY'de işlev gören nefronların kaybıyla filtre olan P yükü azalır ve P birikimi olur. Serum P konsantrasyonunda ortaya çıkan artış ve buna eşlik eden serum Ca konsantrasyonunda azalma, PTH salınımını uyarır. Paratiroid aktivitesindeki artış, serum PTH düzeylerini aşırı yükseltmek pahasına, böbrekte fosfatürik etkiyle hiperfosfatemiyi düzeltmeye çalışır (13).



Şekil 2. İlerleyici böbrek fonksiyon kaybında serum parathormon düzeylerinin fosfat kısıtlı (sarı çizgiler) ve normal diyet (kırmızı çizgiler) ile ilişkisi (14).

2.1.1.1.4. D-vitamini Metabolizmasındaki Değişiklikler

Kronik böbrek yetmezliği düşük 25-OH-Dvit (kalsidiol) ve 1,25-OH-Dvit (kalsitriol) düzeyleri ve D vitamini direnci ile karakterizedir (15,16). Evre 2 KBH'dan itibaren vücut kalsidiol düzeyleri azalmaktadır. Azalmış güneşe maruziyet, KBH'ya bağlı kolekalsiferolün bozulmuş deri sentezi, hastalığın ileri evrelerinde görülen hiperpigmentasyon ve diyet sınırlamaları D vitamini eksikliğini derinleştirmektedir (17-19). Bunlara ek olarak üreminin D vitamininin intestinal emilimini engellemesi ve proteinürik hastalarda D vitamini bağlayıcı globülinin böbrekten kaybı gibi faktörler klinik durumu ağırlaştırmaktadır (20).



Şekil 3. Sekonder Hiperparatiroidizm Patofizyolojisi

1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesinin GFR'deki düşüşle birlikte azaldığı bilinmektedir (21). FGF-23, hiperürisemi, üremi ve asidoz , 1-alfa-hidroksilaz down-regülasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca megalin adlı kalsidiol-DBP kompleksinin uptake'inden sorumlu renal tübüler reseptörün expresyonundaki azalma da son zamanlarda keşfedilen D-vitaminin klerens aşamasındaki bozukluğundan sorumlu önemli bir mekanizma olarak görülmektedir (22).

2.1.1.1.5. Ca ve PTH arasındaki Feed-back mekanizmasının değişmesi

Serum PTH düzeylerini ayarlayan en önemli faktör, iyonize Ca düzeyidir (23,24). Hipokalsemi halinde PTH salınımı artmakta, hiperkalsemide ise azalmaktadır. Yapılan çalışmalar, üremik hastalardan elde edilen paratiroid hücrelerinden PTH salınımını baskılamak için daha yüksek konsantrasyonda Ca'un gerekli olduğunu göstermiştir (25). KBY hastalarında paratiroid bezde Ca'un, PTH sekresyonu üzerine olan süpresif etkisine duyarlılığı değişmektedir. Bu gözlem Ca ilişkili PTH salınımı için "set-point"in paratiroid bezindeki artışa paralel olarak kayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Ca duyarlı reseptörlerdeki bozuklukların da feed-back mekanizmasını bozarak SHPT'ye neden olabileceği düşünülmüştür.

2.1.1.1.6. İskelet Sisteminin PTH Etkisine Direnci

Böbrek yetersizliğinin erken dönemlerinden itibaren hipokalseminin düzeltilebilmesi için daha yüksek oranda PTH düzeyleri gerektiği bulunmuştur. Kemiklerin PTH etkisine olan bu direnci, D vitamini metabolizması bozukluğu, hiperfosfatemi ve üremik toksinler nedeniyle olur (26). Düzenli hemodiyaliz tedavisi ile kemiklerin PTH'a karşı duyarlılığının artması, PTH direncinde üremik toksinlerin rolünü vurgulamaktadır (27).

Böbreklerde PTH Yıkımının Azalması

KBY'de PTH'nun karboksil-terminal uçlarının plazma düzeyleri daha fazla artmakla beraber diğer parçalar ve intakt PTH molekülünde de artışlar saptanmaktadır. Böylece üremide SHPT patogenezinde PTH sekresyonunun artışı yanında metabolik klirensinin azalması da önemli rol oynamaktadır (28).

2.1.1.1.7. SHPT'de Klinik ve Laboratuvar

Kas, kemik ve eklem ağrıları ve metastatik kalsifikasyonlar, iskemik nekroz, çocuklarda daha sık görülmekle beraber iskelet deformiteleri, kristal birikimine bağlı artrit görülebilmektedir. D vitamini eksikliği de tabloya eklenince kemik kırıkları görülme sıklığı artmaktadır (29).

Üremik hastalarda hiperparatiroidi ile ilişkili olan veya olduğu düşünülen belirti ve bulgular şunlardır:

1. Akut periartrit ve yalancı gut
2. Miyopati ve kas güçsüzlüğü
3. Spontan tendon rüptürü
4. Deride ülser ve nekroz (kalşifilaksi)
5. Yumuşak doku kalsifikasyonu
6. Korneal-konjunktival kalsifikasyon (bandkeratopati, kırmızı göz sendromu)

7. Kaşıntı
8. Büyüme geriliği
9. Anemi, pansitopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu
10. İmmünolojik bozukluklar
11. Nöropati
12. Anormal karbonhidrat intoleransı
13. Hipertansiyon
14. Hiperlipidemi ve arteriyoskleroz
15. Kardiyomiyopati

Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübüli hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu hasta grubunda kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksekse (Ca X P>60) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Nadiren quadriceps ve achilles tendon rüptürleri olabilir. Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, epiteliyal 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır. Kemik histolojisinde osteoid artışı ve mineralizasyondefekti izlenir. Kliniğe proksimalmiyopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar. Alüminyumun birikiminin nedeni klirensin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir. Alüminyum, eritropoietine dirençli anemi, diyaliz demansı şeklinde santral sinir sistemi değişiklikleri yanısıra düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığına da yol açar. Hastalar yaygın kemik ve eklem ağrılarından yakınırlar, kas güçsüzlüğü ve spontan kırıklar görülebilir. Spontan tendon rüptürü sıklıkla achilles, quadriceps, tricepstendonlarında

ve parmakların ekstensörtendonlarında gelişmektedir. Quadriceps tendon rüptürü, yürürken veya merdiven inerken ağrı, bacağın ekstensiyona getirilememesi gibi belirtilerle ortaya çıkar, tendon bölgesinde ekimoz ve palpasyon bulgusu ile kendini gösterir. Cerrahi olarak düzeltilebilir ancak iyileşme yavaş olur. Serum kalsiyum (mg/dl) X serum fosfor (mg/dl) değeri 70'i aşarsa kornea ve konjunktivada kalsifikasyon ve band keratopati oluşabilir. Korneal-konjunktival kalsifikasyon asemptomatik olabileceği gibi gözde irritasyona (kırmızı göz sendromu) da yol açabilir. İlerlemiş böbrek yetmezliğinde nadiren parmak, bilek, bacak derilerinde ilerleyici, iskemikülserasyon ve nekrozlar görülebilmektedir. Ülserasyondan önce ağrı, hassasiyet, cilt altı nodül, eritematöz renk değişikliği gibi belirtiler görülmektedir. Ülserlerin infekte olması sepsise ve hastanın kaybedilmesine yol açabilir. Bu lezyonlar lokal tedavi ile genellikle pek düzelmezler ve paratiroidektomi yapmak gerekir. Kronik böbrek yetmezliğinde damarlarda, değişik iç organlarda (kalp, akciğer, böbrek...), eklem çevresi ve ciltte kalsifikasyonlar izlenebilir. İç organ kalsifikasyonları konjestif kalp yetmezliği, aritmi, blok, akciğer fonksiyon bozukluğu, pulmonerfibrozis, pulmoner hipertansiyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Yüksek kemik alkalenfosfatazının tanı için duyarlılığı ve özgüllüğü %100'e yakın olup kemik oluşumu ile arasında mükemmel bir korelasyon bulunmaktadır. 42 hemodiyaliz hastası ile yapılan bir çalışmada yüksek bALP düzeyinin iPTH ve total ALP değerlerine göre kemik oluşumu ve yıkımını gösteren parametrelerle daha iyi korelasyon gösterdiği görülmüş (30).

Hafif ve orta derecede HPTH'de serum Ca değeri normal veya hafif düşüktür. Şiddetli HPTH'de ise Ca değerleri yükselmeye başlar. Birlikte D vitamini ve Ca preparatlarının kullanımı, malignite, sarkoidoz, hipofosfatemi, aliminyum birikimine bağlı osteomalazi durumlarının varlığı hiperkalsemiyi şiddetlendirir. Serum fosfor değeri hiperparatiroidide yüksektir (6,5mg/dl'nin üzerine çıkabilir).

Normal serum iPTH düzeyi 10-65 pgr/dl seviyelerinde iken 200 pgr/dl düzeyinin üzeri hiperparatiroidizmi düşündürür. Hemen her zaman 1000pgr/dl üzerindeki değerler ise belirgin glandhiperplazisi ile birliktedir.

Osteoblastlar tarafından üretilen osteokalsin ise kemiğin en bol non-kollajenproteinidir; dentin ve kalsifiyekartilajda bulunur. Böbrek yoluyla atılması, menapoz sonrası yüksek değerlerde görülmesi ve zayıf stabilitesi nedeniyle kullanılmamaktadır.

Prokollajen Tip-1 karboksi terminal propeptitlerkemik yapım markerlarıdır. Henüz hemodiyalize girmeyen KBH hastalarında kullanılabilirken diyaliz başladıktan sonra bu hastalarda spesifiteleri azalır.

Erken dönemde osteoporoz ve subperiostal kemik resorbsiyonu ile başlayan kemik lezyonları ilerleyince kemik kistlerine (Brown Tümör) dönüşebilir. Dişlerde lamina dura kaybı, osteoskleroz, kalvalyumda tuz-biber görünümü, ligamentlerin yapışma yerinde rezorbsiyon, terminal falankslarda erozyon ve metastatik kalsifikasyonlar radyolojik olarak rastlanabilecek bulgulardır.

2.1.1.2. Miks Üremik Kemik Hastalığı

KBH'da bazı hastalar hem osteitis fibrozanın hem de osteomalazinin histolojik özelliklerini gösterebilirler. Bu durum miks üremik kemik hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Renal osteodistrofinin miks lezyonu; hiperparatiroidizm ile birlikte defektif mineralizasyon ile karakterizedir. Bazı hastalarda persistan hipokalsemi ve hipofosfatemi bulunurken bir kısım hastada ise D vitamini yetmezliği veya tüm bu bozuklukların karışımı da bulunabilmektedir. Renal osteodistrofinin miks lezyonu, osteitis fibrosa gelişmiş kronik böbrek hastalarında alüminyum ilişkili kemik hastalığının da başladığını da gösterebilir. Alüminyum ilişkili osteomalazi desferoksamin tedavisine iyi yanıt verir ve bu tedavi kemik oluşum hızını arttırmaktadır. Bütün bu sebeplerden dolayı miks üremik kemik hastalığı; yüksek döngülü kemik hastalığının nedeni olan hiperparatiroidizm ile düşük döngülü kemik hastalıkları adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi arasındaki geçiş durumu olarak da değerlendirilebilmektedir (31).

2.1.2. Düşük Döngülü Kemik Mineral Bozuklukları

2.1.2.1. Adinamik Kemik Hastalığı

İlk olarak 1980'li yılların başlarında tanımlanmıştır. Sürekli ayaktan periton diyalizi yapılan hastalardaki kemik hastalığının %80'ini oluştururken, hemodiyaliz hastalarındaki kemik hastalıklarının %30'unu oluşturmaktadır.

Adinamik kemik hastalığı diyaliz hastalarında en sık gözüken kemik bozukluğudur. Özellikle diyabetik diyaliz hasta popülasyonunda sıklığı artmıştır (2,32). KDIGO'nun 1983 ve 2006 yılları arasında yapmış olduğu kemik histolojisi araştırmalarında adinamik kemik hastalığı sıklığı evre 3-5 KBH'da %18; hemodiyaliz hastalarında %19 ve periton diyalizi hastalarında %50 olarak bulunmuştur.

Yüksek kalsiyum içerikli diyalizat, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar, aktif d vitamini kullanımı, yaş ve diyabetin varlığı adinamik kemik hastalığı açısından risk faktörleridir (33-37).

Adinamik kemik hastalığında, kemik döngüsü ileri derecede azalmış olup hem osteoblastik hem de osteoklastik hücre aktivitesinde düşüklük gözlenmektedir. Bu olayda temel mekanizma PTH'nun aşırı baskılanması olarak görülmektedir. 1970-80'li yıllarda alüminyum retansiyonu ve kemikte alüminyum birikimi adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi için en önemli risk faktörü iken (diyaliz solüsyonları için yetersiz su saflaştırma işlemi alüminyum yüküne neden oluyordu) günümüzde kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların adinamik kemik hastalığına katkısı sebebiyle kalsiyum içermeyen tedavilerle ilgili çalışmalar gündeme gelmiştir. 119 hemodiyaliz hastasında bir kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcı olan sevelamer ile kalsiyum karbonat prospektif 1 yıl karşılaştırılmış ve bu çalışmanın sonucunda yapılan ikinci kemik biopsilerinde her iki grup arasında kemik turnoveri ve mineralizasyonu açısından anlamlı fark bulunmazken trabeküler kemik mimarisi ve kemik oluşumu sevelamer grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (33).

2.1.2.1.1. AKH'da Klinik ve Laboratuvar

AKH'lı çoğu hasta asemptomatikken, hastalık genel itibariyle kemik ağrısı ile presente olmaktadır. Bunun haricinde birçok hastada kemik kırıkları saptanabilir. Hastalar mikrofraktürlerin tamir mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle kemik kırığı açısından da artmış risk altındadırlar. Düşük PTH düzeyleri ile kemik kırığı arasındaki ilişkiyi inceleyen 1272 hemodiyaliz hastasını içeren bir çalışmada; kalça fraktürü insidansı 13,9 saptanmış bu değer normal popülasyon ile karşılaştırıldığında erkek ve kadın için 13 ve 17 kat daha fazla bulunmuş. Çalışmanın çok değişkenli analizinde serum PTH düzeyi 195 pg/dl'nin altında olması adinamik kemik hastalığının insidans artışından sorumlu tutulmuştur (38).

PTH değeri AKH'da 100 pg/ml'nin altındadır. Yapılan çalışmalarda 200pg/ml'nin altındaki PTH değerleri kırık riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Kemik spesifik alkalen fosfataz değerinin 7 ng/ml'nin altında olması AKH için öncü işaret olarak görülmektedir. Ca, P, Al düzeyleri normal ya da yüksek olarak bulunur. Alüminyuma bağlı formda serum Al düzeyi ve desferoksamin testi tanının koyulmasında yol göstericidir. Üremik olmayan hastalarda serum Al düzeyi 2 µgr/l'nin altında iken bu değer hemodiyaliz hastalarında 20µgr/l'ye kadar normal kabul edilebilir. 60 µgr/l'nin üzerindeki Al değerleri ise genellikle Al ilişkili AKH ile birliktelik göstermektedir. Kimi hasta grubunda serum Al düzeyi dokulara bağlı bulunan alüminyumu göstermekte yetersiz kalır, bu durumda desferoksamin testi tanıda yardımcıdır. 40mg/kg DFO verildikten sonra kan Al düzeyinin 200ng/l'den fazla yükselmesi dokularda Al birikimi olduğunun önemli bir göstergesidir. 50ng/l'nin altındaki değerlerde ise dokuda Al birikimi pek olası değildir(48,49). Desferoksamin testi ile tanıya gidilemeyen hastalarda kemik biopsisi endikedir. Osteoblast ve osteoklast sayısı azalmıştır. Osteoid miktarı azalmış ya da normaldir. Bu da AKH'nın osteomalaziden ayrılmasını sağlar. Tetrasiklinle işaretlenerek ölçülen kemik oluşum hızı azalmış ya da sıfırdır. Al birikimine bağlı AKH'de Al için yapılan boyama trabeküler alanın %30'dan azını kaplarken Al'ye bağlı OM'de bu alan %30'dan fazladır. OM'de tetrasiklinle işaretli kemik oluşum hızında düşüş vardır. Osteoid miktarı artmıştır.

Al'a bağlı AKH'de radyografi normal olabilir, hafif düzeyde osteopeni saptanabilir. Hastalarda spontan kosta fraktürleri sık rastlanan bulgudur. Sintigrafik incelemede kemiklerde pirofosfat tutulumunun azaldığı durumlarda alüminyum birikiminden şüphelenilmelidir.

2.1.2.2. Osteomalazi

Hemodiyaliz hastalarında osteomalazi özellikle iki ana nedenden kaynaklanmaktadır:

1. Diyalizatın alüminyum ile kontaminasyonu

2. Fosfat bağlayıcı olarak alüminyum bazlı preparatların kullanımı

Her iki durumda da mineralizasyonu eksik kemik ile karakterizedir. Günümüzde alüminyum bazlı fosfat bağlayıcıların kullanımdan kaldırılması ve hemodiyaliz tekniklerinin gelişimi ile alüminyum kontaminasyonuna bağlı osteomalazi artık sık olarak karşılaşılan bir problem değildir. OM'nin bir diğer nedeni ise Dvit eksikliğidir. Bunun esas nedeni ise başta eksik Dvit ve Ca alımı; güneş ışınlarına az maruziyet (azalmış mobilite ve hospitalizasyon ile ilişkilidir) olarak görülmektedir. Rutin Dvit düzeyi ölçümü ve replasman tedavisi ile hemodiyaliz hastalarında Dvit bağlı osteomalazi önlenebilmektedir. Metabolik asidoz da hem osteoblastları hem de osteoklastlarıinhibe ettiğinden OM ile ilişkili bir diğer nedendir (2).

2.2. HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI VE SAĞKALIM

Hemodiyaliz hastalarındakikemik mineral bozuklukları (hiperfosfatemi, hiperkalsemi, sekonder hiperparatiroidizm vb.) sağkalımda önemi olan düzeltilebilir nedenlerin başında gelmektedir. ABD'de 40538 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar 12-18 ay boyunca takip edilmiş (10015 ölüm, mortalite oranı %19); serum fosforunun 4-5mg/dl düzeylerinde en düşük relatif mortalite riski ile

ilişkili olduğu saptanmış (39). Aynı çalışmada serum fosforu 3mg/dl'nin altına düştükçe ve 6mg/dl'nin üzerine çıktıkça relatif mortalite riski artmış. Ca ve CaxP değerlerinin de mortalite ile ilişkili olduğu saptanmış ve sırası ile 9,5-10mg/dl; 45-50 mg^2/dl^2'nin üzerindeki değerlerde mortalitenin arttığı görülmüş. (39).

Serum fosfat konsantrasyonundaki, normal sınırlar da dahil, ufak yükselmeler tüm nedenli ölümlerde bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Hemodiyaliz popülasyonu haricindeki hastalarda da yapılan çalışmalarda fosfat yüksekliği kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunmuştur (50-53).

FGF-23 osteositlerden salgılanan 251 aminoasitli bir proteindir. KBH'da FGF-23'ün görevi fosfatı normal sınırlarda tutmaktır. FGF-23 proksimal tübülden fosfor reabsorbsiyonunu engelleyerek üriner fosfor ekskresyonunu arttırır, 1-25 Dvit üretimini inhibe ederek GİS'den fosfat emilimini kısıtlar (55,56). Fosfat regülatör hormonu FGF-23'ün yüksek konsantrasyonlarının KBH'da tüm nedenli ölümlerle ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olması çalışmaları bu yönde yoğunlaştırmıştır (57).

Mortalitede önemli bir diğer faktör vasküler kalsifikasyondur. KDIGO CKD-MBD kılavuzunda KBH evre 3-5'de lateral abdominal grafinin ve ekokardiyografinin (kalp kapak kalsifikasyonlarını tespit etmek için) rutin olarak kullanımı vasküler kalsifikasyonu belirlemek için önerilmektedir (Kanıt düzeyi 2C). Bilinen vasküler/valvüler kalsifikasyonu olan hastalar kardiyovasküler açıdan en riskli grupta bulunmaktadır (2).

Hemodiyaliz hastalarında düşük KMD ve mineral dengesizliğini önlemek için alınması gereken en önemli önlem PTH seviyesinin 150-600pg/ml seviyelerinde tutmaktır. Bunun sağlanabilmesi için serum fosfor düzeyleri 5,5mg/dl'nin altında tutulmalıdır. İstenilen fosfor düzeylerine ulaşabilmek için öncelikle fosfat kısıtlı diyet sonrasında etkili diyaliz ve fosfor bağlayıcıların düzenli kullanımı gerekmektedir (2).

2.3. HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL ÖLÇÜMÜ

Osteoporoz kemik kütlesinde bir azalma olarak tanımlanır ve kemik mineral dansitesi ölçümleri ile saptanır. Düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikromimarisinde bozuklukla giden, kemik frajilitesinde artma ve sonuçta kırık riskinin artmasıyla karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülür. Premenopozal kadınlarda görülen kemik kaybı ve fraktürler, kemik kitlesi tepe değerinin yetersiz gelişmiş olmasına ve/veya önceden olan veya devam eden kemik kaybına bağlıdır. Kemik kitlesinde azalma ve/veya kırıklar, östrojen eksikliği, kortikosteroid (KS) kullanımı veya hiperparatiroidi gibi sekonder sebeplere bağlı olabilir. İdyopatik osteoporoz terimi, kadınlarda görülen, bilinen bir etyolojiye bağlı olmayan osteoporoz için kullanılır.

Kemik mineral dansitesi, dual enerji X ışını absorbsiyometrisi ile ölçülür. Dünya Sağlık Örgütüne göre vertebra veya femurdan ölçülen KMD, genç erişkin ortalama (T skor ≤ -2.5) ve/veya frajilite fraktür (kırılganlık artışı) varlığına göre "düşük kemik kitlesi" tanısı konur. Genç kadınlardaki, diğer kırık riski faktörlerinin olmadığı durumlarda osteopeni veya osteoporoz yerine "düşük KMD" tanımı kullanılır. Premenopozal kadınlarda KMD, yaş, cins, etnisitesi uygun referans populasyonuna göre, 2.0 SD'den düşük (Z skor <-2.0) ise "düşük KMD" tanımı kullanılmalıdır.

Osteoporoz tanısında yaygın olarak kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçümü yöntemi dual x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) için endikasyonlar aşağıda verilmiştir (40).

1. 65 yaş üstü bütün kadınlar ve 70 yaş üstü bütün erkekler

2. Kırık için risk faktörü taşıyan genç postmenapozal 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 kütle indeksi, romatoid artrit, osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü, osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü, direkt grafilerde kırık varlığı

3. 50 yaş kadın ve erkekler için; Hipogonadizm veya prematür menopoz, frajilite kırığı, en az 3 ay ≥5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı, sigara, artmış alkol tüketimi, düşük beden kütle indeksi veya majör kilo kaybı, romatoidartrit, osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü, osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü, direkt grafilerde kırık varlığı, sekonder osteoporoz varlığı

4. Sekonder Osteoporoz nedenlerinin varlığı.

Hemodiyaliz hastalarında gözlenen kemik hastalığının etiyolojisinde sekonder hiperparatiroidi, osteomalazi, adinamik kemik hastalığı rol almaktadır.. Hemodiyaliz hastalarında KMD ölçümü için en yaygın olarak kullanılan yöntem Dual energy X-ray absorpsiyometri (DEXA)'dir.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan DEXA çalışmalarında düşük KMD sıklığı çalışmaların bir kısmında sağlıklı kontrollere benzer çıkarken, bir kısmında daha yüksek bulunmuştur. HD ve PD hastalarında -2,5 SD altı sıklık mid-radius %50-80 olarak tespit edilmiş (41,42). Lomber vertebra %13-29 oranında iken femur boynu %16-47 şeklinde değişen değerler saptanmış (41,44). Periton diyalizi hastalarında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlarla karşılaşmaktayız (Sağlıklı bireylerden farksız (45); %21,6 (42); %48,6 (43); %19,1 (46).

Ersoy ve arkadaşlarının (46) 292 periton diyalizi hastasında yapmış oldukları DEXA çalışmasında; hastaların Lumbal T Skoru, Z skoru; Femoral T skoru ve Z skoru ortalamalarının sırası ile -1,04; (0,31); -1,38; (0,66) olduğu görülmüş. DSÖ kriterlerine göre bu hastaların %19,1'i lumbal T skoru değerleri düşük saptanırken, hastaların %36,3'ünde T skoru -1 SD 'nin altında saptanmış. Femur boynu T skoru %26 hastada düşük bulunmuş. Cinsiyete göre KMD değişmezken, yaş arttıkça KMD değerlerinin azaldığı tespit edilmiş. BMI ($p<0,001$), günlük idrar çıkışı, Kt/V ($p<0,05$) istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon; CaxPO4 ($p<0,05$) ise anlamlı negatif korelasyon göstermiş.

Özkan ve ark. (47) 53 periton diyalizi hastasında lomber vertebra ve femur boynundan DEXA cihazıyla (KMD) ölçümü yapıldı. Hastaların lomber-T skoru -

1.03±1.20[(-3.73)-(+1.75)] bulunur iken femur-T skoru -2.49±1.20[(-4.63)-(0.51)] olarak saptandı. Lomber T skoru, femur T skorundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.0001$). Sekiz hastanın KMD değeri normalken 16'sında osteopenia, 29'unda osteoporoz saptandı. Femur-T skor ile yaş arasında negatif korelasyon saptanırken($r=-0.36$, $p=0.026$), lomber-T skoruyla yaş arasında korelasyon saptanmadı($r=-0.17$, $p=0.21$). Femur-T skoruyla ilişkili parametrelerin çok değişkenli analizi yapıldığında; yaş ve VKİ, femur-T skorunun bağımsız belirleyicileri olduğu, cinsiyet, PTH düzeyi ve aktif D vitamin kullanımının anlamlı olarak etkilemediği saptandı. Yaş negatif, VKİ ise pozitif yönde etkiliydi. PD hastalarında femur boynundan yapılan KMD ölçümleri lombervertebradan yapılan ölçümlere göre daha anlamlıdır. PD hastalarının çoğunda KMD düşüklüğü mevcuttur ve özellikle yaş ve VKİ majör etkili faktörlerdir sonuçlarına ulaşıldı.

Taal ve ark. (43) 88 hemodiyaliz hastasında yapmış oldukları bir diğer KMD çalışmasında DSÖ kriterlerine göre 43 (%48,6) hastada osteoporoz saptanıyor; KMD'nin yaş, serum PTH hormon seviyesi, gastrik asit baskılama tedavisi, kadın cinsiyet, menarj yaşı ve önceden kırık öyküsü ile negetif yönlü ilişkisine dikkat çekiliyor. Çalışmada ayrıca pozitif ilişkili faktörlerin kilo, hemoglobin düzeyi, ortalama serum fosfat düzeyi, haftalık heparin dozu, oral kalsiyum takviyesi ve paratiroidektomi öyküsünün olduğu saptanıyor.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ankara'da 3 farklı hemodiyaliz merkezinde (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyaliz Merkezi ve özel iki diyaliz merkezi) diyalize giren toplam 115 hastada yapıldı. Çalışmaya; 18-60 yaş arasında olan, en az 6 aydır haftada 3 kez diyalize giren ve araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar alındı. Hastaların son, 3 aylık, 6 aylık rutin hemodiyaliz takip verileri (Kalsiyum, fosfor, Parathormon, Albumin, Hemoglobin, C-reaktif protein, BUN, Kreatinin, bikarbonat) kullanıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet varlığı kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların diyalize girdiklerisüre boyunca vücudun herhangi bir yerinde meydana gelen kemik kırığı öyküleri alındı. Ayrıca takip eden hekimleri ile bilinen kemik kırığı olan hastalarla ilgili görüşüldü. Medikal kayıtları kırık varlığı açısından incelendi. Üç kaynaktan elde edilen bulgular birbiri ile karşılaştırıldı. Hastalarda ayrıca oral ya da parenteral D vitamini, parikalsitol, sinakalset, kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat, sevelamer, bikarbonat kullanımları sorgulandı.

Tüm hastaların kemik mineral ölçümleri Hologic Explorer S/N91724 ® cihazı ile yapıldı. Hastaların; pelvis KMD, sağ-sol bacak KMD, torakal ve lumbal KMD toplam KMD değerleri g/cm2 cinsinden, sağ-sol kol KMİ, sağ-sol bacak KMİ, baş KMİ, total KMİ, toplam vücut yağ miktarı, yağsız vücut ağırlıkları ise gram cinsinden ölçüldü.

3.1. İSTATİSTİK İNCELEMELERİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler içinSPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım testlerinden Kolmogorov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulanarak parametrelerin normal dağılım gösterdiği anlaşıldı; normal dağılım gösteren

parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyenparametrelerin iki grup karşılaştırması için Mann Whitney U test kullanıldı. İki numerik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon hesapları kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.2. BULGULAR

Çalışma Ankara'da 3 farklı hemodiyaliz merkezde diyalize giren toplam 115 hastada yapıldı. Çalışmaya 63 erkek, 52 kadın hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 53.93'dü.

Tablo 1'de hastaların ortalama kemik mineral ölçüm değerleri gözükmektedir.

Tablo 1. Ortalama kemik mineral ölçüm değerleri

	Ortalama	Birim	n	Standart sapma
Yaş	53,93	-	115	13,16
Cinsiyet	E:63, K:52	-	115	0,50
KMDSol bacak	1,00	Gram/cm2	115	0,15
KMDSağ bacak	1,01	Gram/cm2	115	0,24
KMİ Sol Kol	125,39	Gram	115	46,75
KMİ Sağ Kol	129,91	Gram	115	46,46
KMİGövde	477,12	Gram	115	139,92
KMİ Sol bacak	337,50	Gram	115	125,31
KMİ Sağ bacak	337,23	Gram	115	117,55
KMİ Subtotal	1407,28	Gram	115	431,43
KMİ Baş	405,99	Gram	115	97,60
Pelvis KMD	1,00	g/cm2	115	0,28

Tablo 2. Total kemik mineral ölçümleri ve vertebra değerleri

T-vertebra KMD	1,76	g/cm2	115	0,15
L-vertebra KMD	1,90	g/cm2	115	0,19
Toplam KMD	1,04	g/cm2	115	0,16
Toplam KMİ	1810,27	gram	115	488,88

Tablo 3'de hastaların ortalama laboratuvar değerleri gözükmektedir.

Tablo 3. Hastaların ortalama laboratuvar değerleri

	Ortalama	Birim	n	Standart sapma
Toplam Vücut Yağı	21,06	Kilogram	115	7714,69
Yağsız Vücut Ağırlığı	45,96	Kilogram	115	9761,51
Boy	164,54	Santimetre	115	8,94
Kilo	66,65	Kilogram	115	12,91
BMI	24,57	Kg/m2	115	4,13
BUN	65,55	mg/dl	115	20,44
Kreatinin	9,29	mg/dl	115	2,44
Kalsiyum	8,84	mg/dl	115	0,66
Fosfor	5,28	mg/dl	115	1,27
Albumin	4,11	g/dl	115	0,33
Hemoglobin	11,21	g/dl	115	1,36
Parathormon	461,52	pg/ml	115	350,29
Diyaliz Süresi	91,17	ay	115	68,48
CRP	7,9200	mg/lt	115	11,17

115 hasta kırık öyküsü açısından sorgulandığında 19'unda kırık tespit edildi. 4 hastada diyaliz süresince farklı zamanlarda meydana gelen birden fazla kırık olduğu görüldü. Toplam 23 kırık vakasının bölgelere göre dağılımı 6 kalça, 4 omurga, 13 vücudun diğer bölgeleri (ekstremite ve kaburga) şeklinde idi. Tablo 4'de hastaların yaş ve kırık açısından birlikteliği incelendi.

Tablo 4. Kırık ve yaş ilişkisi

	Kirik	N	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	0	96	54.38	13.105
	1	19	51.68	13.598

Yaş ve kırık birlikteliği incelendiğinde her iki grup arasında ilişki olmadığı görüldü. Hastaların detaylı kemik mineral ölçüm değerleri (Ekstremite KMD ve KMİ değerleri baş ve gövdenin ayrı ayrı KMİ ve KMD değerleri) ve kırık arasındaki birliktelik incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p<0,05$). tKMD ve tKMİ değerlerinin korelasyonu da benzer şekilde saptandı. Ayrıca tablo 5'te hastaların total mineral değerlerinin kırık ile ilişkisi incelenmiştir.

Tablo 5. Kırık ve tKMD ve tKMİ korelasyonu[a]

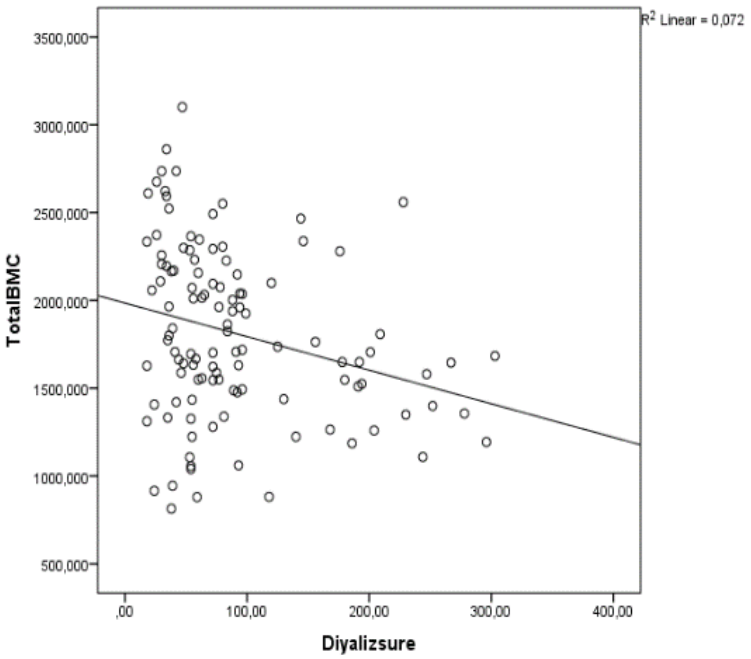
	tKMİ	tKMD
Anlamlılık	0,750	0.144

a. Grup değişkeni: Kırık

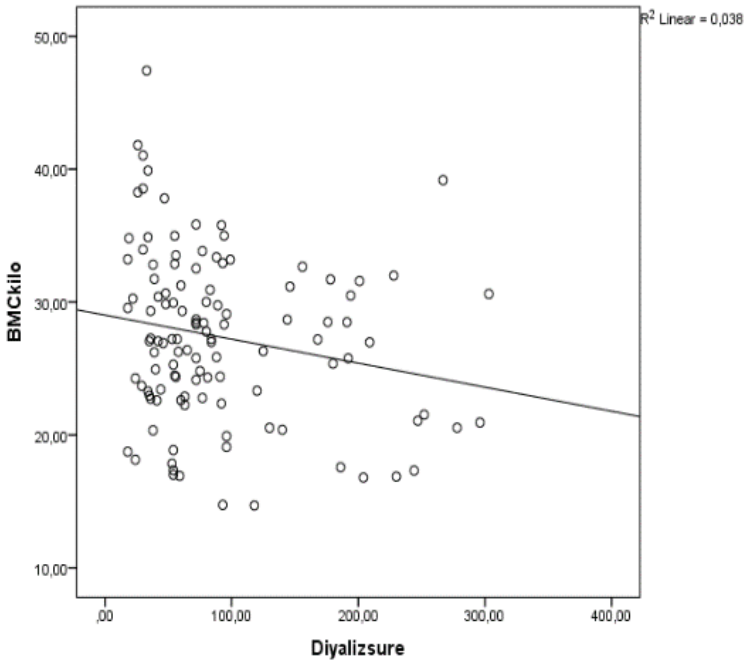
Hastaların diyaliz süresi ile kilo ve vücut kitle indeksine göre düzeltilmiş kemik mineral ölçüm değerleri karşılaştırıldığında aralarında negatif korelasyon olduğu görüldü (p<0,05), (Tablo 6).

Tablo 6. Diyaliz süresi ve kemik mineral içeriği ilişkisi

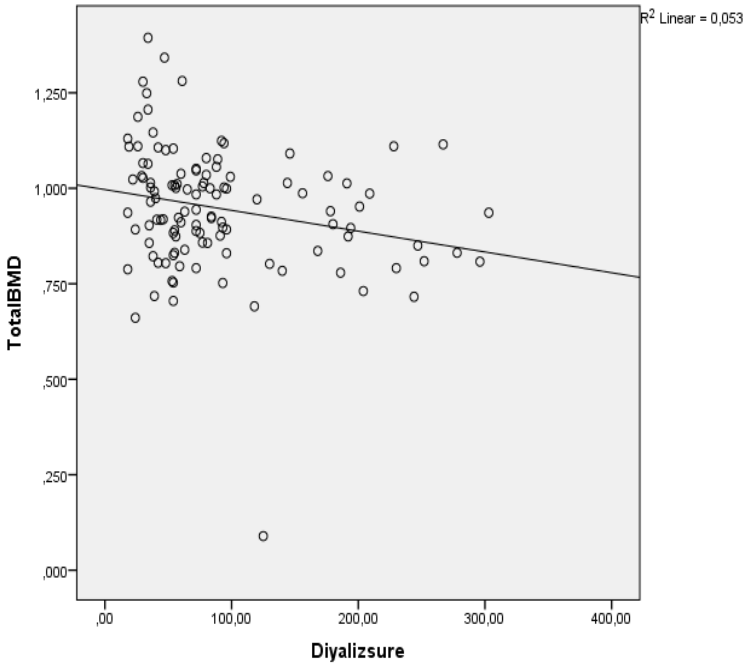
		Toplam KMİ	KMİBMI	KMİkilo
Diyaliz Süresi	**Korelasyon Katsayısı**	-.274	-.194	-.191
	Anlamlılık	.003	.038	.041



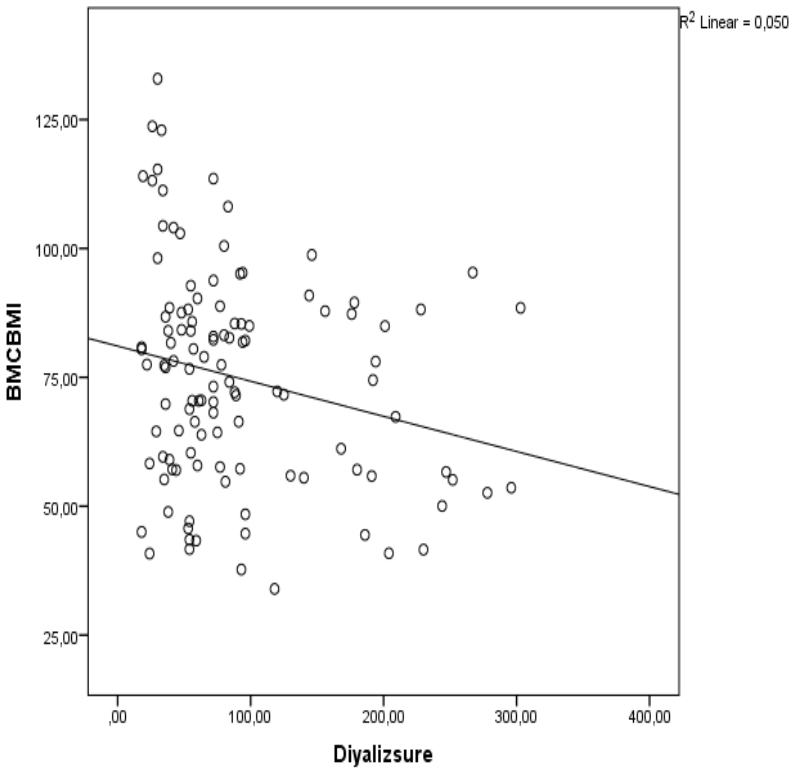
Şekil 4. Toplam vücut kemik içeriği ile diyaliz süresi ile ilişkisi (p<0,05)



Şekil 5. Kiloya göre düzeltilmiş KMİ ve diyaliz süresi ile ilişkisi (p<0,05)



Şekil 6. Tüm vücut KMD ile diyaliz süresi arasındaki ilişki (p<0,05)



Şekil 7. VKİ'e göre düzeltilmiş toplam kemik mineral içeriğinin diyaliz süresi ile ilişkisi ($p<0,05$)

Kalsiyumxfosfor değerinin tüm vücut KMD ve tüm vücut KMİ ile ilişkisi incelenmiş olup gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7'de hastaların kemik mineral ölçümleri ile VKİ ve kilo ilişkisi incelendi. İki grup arasında anlamlı ilişki saptandı. Kemik mineral içeriği ve yoğunluğu parametreleri ile kilo ve vücut kitle indeksinin arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Tablo 7. Kemik ölçüm alanları ve VKİ ve kilo ilişkisi

		Kilo	VKİ
KMD – Pelvis	Korelasyon Katsayısı	,248	,158
	Anlamlılık	,008	,091
KMD – Sol bacak	Korelasyon Katsayısı	,310	,178
	Anlamlılık	,001	,057
KMD – Sağ bacak	Korelasyon Katsayısı	,335	,203
	Anlamlılık	,000	,030
KMD – Sol kol	Korelasyon Katsayısı	,560	,202
	Anlamlılık	,000	,031
KMD – Sağ kol	Korelasyon Katsayısı	,569	,225
	Anlamlılık	,000	,016
KMD – Gövde	Korelasyon Katsayısı	,543	,286
	Anlamlılık	,000	,002
KMİ – Sol bacak	Korelasyon Katsayısı	,505	,159
	Anlamlılık	,000	,090
KMİ – Sağ bacak	Korelasyon Katsayısı	,548	,207
	Anlamlılık	,000	,027
KMİ – Subtotal	Korelasyon Katsayısı	,565	,237
	Anlamlılık	,000	,011
KMİ – Baş	Korelasyon Katsayısı	,314	,169
	Anlamlılık	,001	,071

Tablo 8.1'de hastaların tüm vücut kemik mineral içerikleri ve yoğunlukları ile kilo ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki incelendi. Her iki değişken içinde kilo ve BMİ ile pozitif yönde ilişki saptandı.

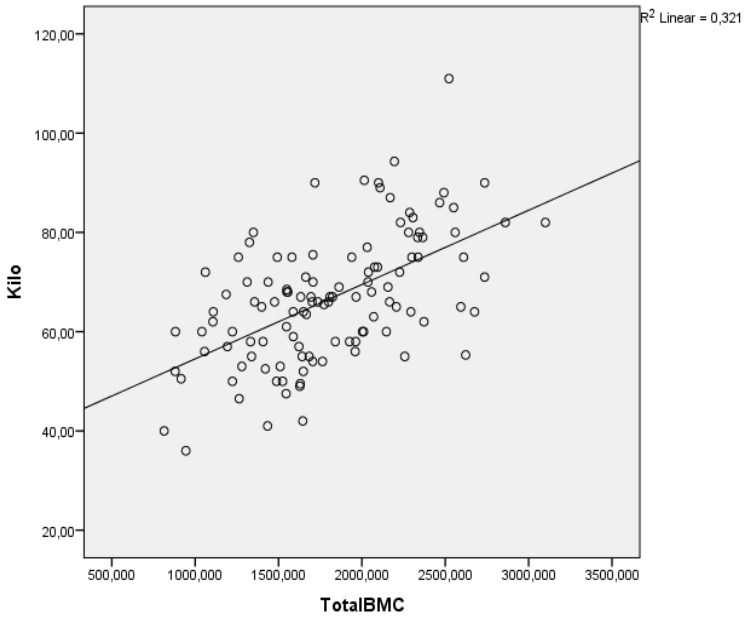
Tablo 8.1. tKMİ ve tKMD ile kilo ve VKİ arasındaki ilişki

		Kilo	VKİ
ToplamKMD	Korelasyon Katsayısı	,304	,100
	Anlamlılık	,001	,290
ToplamKMİ	Korelasyon Katsayısı	,551	,229
	Anlamlılık	,000	,014

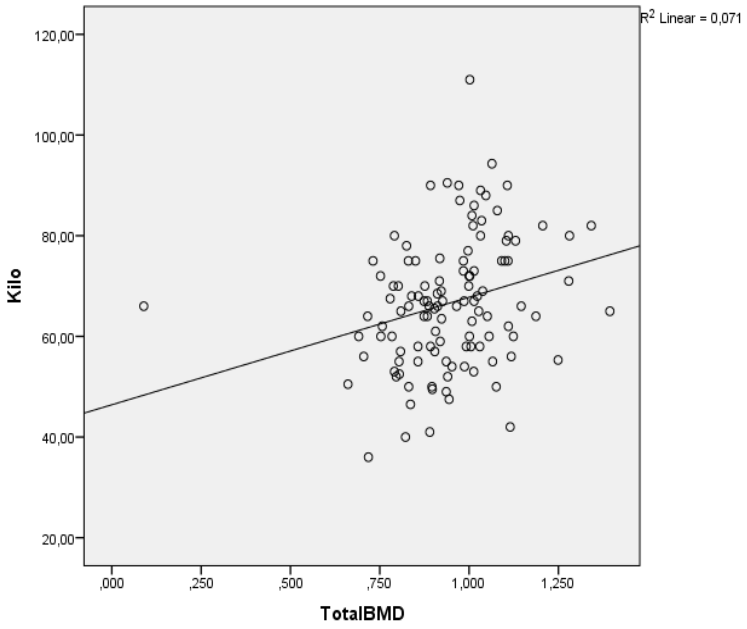
Tablo 8.2'de ise hastaların toplam vücut yağ ağırlıklarının ve yağsız vücut ağırlıklarının Toplam KMD ve Toplam KMİ değerleri ile ilişkisi incelenmiştir. Yağsız vücut ağırlığı ile toplam KMD ve KMİ arasında pozitif yönde ilişki varken, yağ kitlesi ile KMD ve KMİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 8.2. tKMİ ve tKMD ile toplam yağ kütlesi ve yağsız vücut ağırlığı arasındaki ilişki

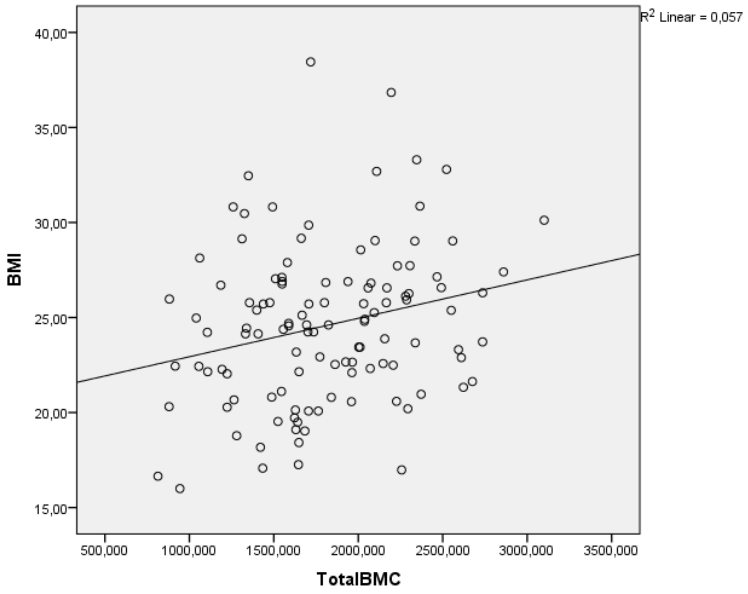
		Toplam Yağ	Yağsız Ağırlık
Toplam KMD	Korelasyon katsayısı	-,134	,505
	Anlamlılık	,152	,000
Toplam KMİ	Korelasyon Katsayısı	,010	,733
	Anlamlılık	,913	,000



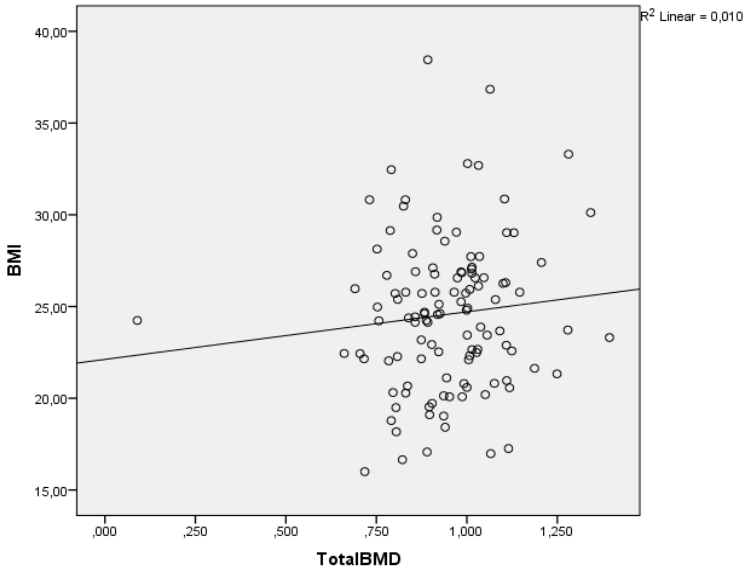
Şekil 8. tKMİve kilo ile ilişkisi (p<0,05)



Şekil 9. tKMD ve kilo ile ilişkisi p<0,05



Şekil 10. tKMİve VKİ ile ilişkisi (p<0,05)



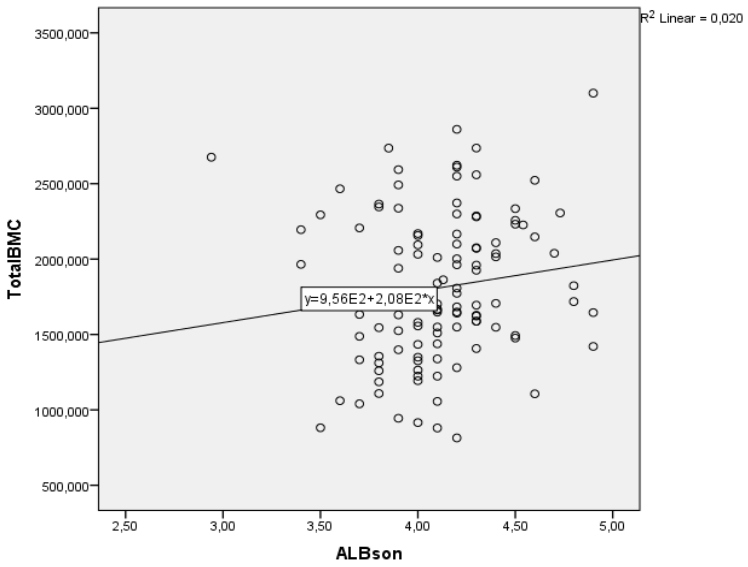
Şekil 11. tKMD ve VKİ ile ilişkisi (Anlamlı ilişki yok p>0,05)

Tablo 9'de hastaların tüm vücut kemik mineral ölçümleri ile temmuz 2014 rutin laboratuvar takip parametrelerinin ilişkisi incelenmiştir. BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albümin, hemoglobin değerleri ayrıca 3 ve 6 aylık periyotlarda geriye yönelik incelendiğinde Temmuz 2014 değerleri gibi korelasyon göstermiştir.

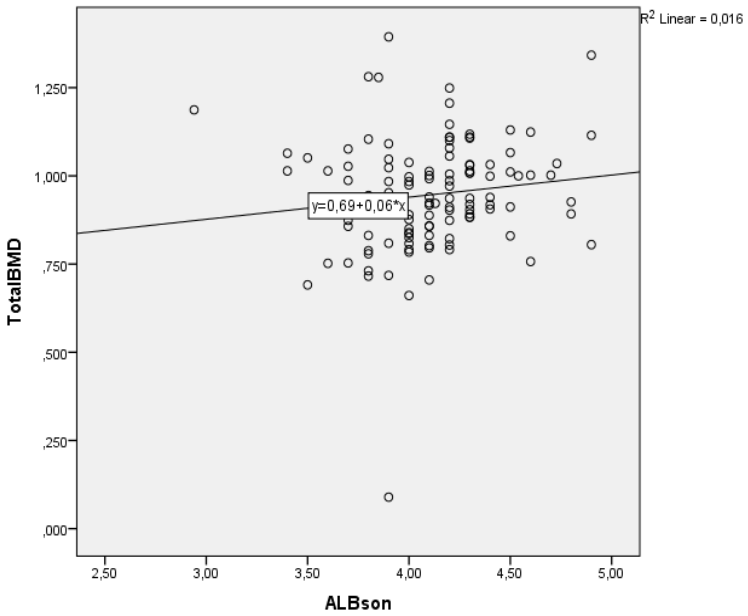
Hastaların dexa ölçüm değerleri ile albümin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$; KMD için $r=0,197$, KMİ için $r=0,206$). Ayrıca PTH ile toplam KMİ arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken ($p<0,05$ ve $r=-0,233$) toplam KMD arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Diğer laboratuvar parametleri ile toplam KMD ve toplam KMİ değerleri arasında ilişki saptanmamıştır

Tablo 9. Tüm vücut kemik mineral ölçümleri ile laboratuvar takip parametrelerinin ilişkisi

		Toplam KMD	**Toplam KMİ**
BUN	Korelasyon Katsayısı	,154	,160
	Anlamlılık	,104	,092
Kreatinin	Korelasyon Katsayısı	,154	,283
	Anlamlılık	,100	,002
Kalsiyum	Korelasyon Katsayısı	,004	,036
	Anlamlılık	,964	,705
Fosfor	Korelasyon Katsayısı	,126	,117
	Anlamlılık	,180	,217
Albumin **	Korelasyon Katsayısı	**,197**	**,206**
	Anlamlılık	**,035**	**,028**
Hemoglobin	Korelasyon Katsayısı	,059	,013
	Anlamlılık	,533	,888
PTH **	Korelasyon Katsayısı	**-,233**	-,160
	Anlamlılık	**,012**	,088
CRP	Korelasyon Katsayısı	-,050	,004
	Anlamlılık	,598	,968
Diyalizat Kalsiyumu	Korelasyon Katsayısı	,079	-,002
	Anlamlılık	,403	,982
D-vit Düzeyi	Korelasyon Katsayısı	,042	,063
	Anlamlılık	,654	,508



Şekil 12. Albumin ile toplam KMİ arasındaki ilişki (p<0.05)



Şekil 13. Albumin ile toplam KMD arasındaki ilişki (p<0.05)

Çalışmaya katılan hastalar ayrıca diyabet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon varlığına göre sınıflandırıldı. **Her üç hastalık için de toplam KMİ ve KMD değerleri ile anlamlı ilişki saptanmadı.** Tablo 10'da toplam KMİ ve KMD değerlerinin diyabet varlığı ile ilişkisi incelenmiştir (p>0,05).

Tablo 10. Toplam tKMİ ve tKMD değerlerinin diyabet varlığı ile ilişkisi

	DM	**N**	**Ort.**	**Std. Sapma**
Toplam KMİ	0	90	1802.08	498.28
	1	25	1839.75	461.93
Toplam KMD	0	90	1.94	0.16
	1	25	1.96	0.15

Çalışmaya alınan diyabetik hastaların (n=25) her iki değişken için ortalama değerleri diyabetik olmayan hasta grubuna (n=90) göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 11'de toplam KMD ve KMİ değerlerinin hipertansiyon ile ilişkisi incelenmiştir (p>0,05).

Tablo 11. Toplam tKMD ve tKMİ değerlerinin hipertansiyon ile ilişkisi

	HT	N	Ort.	Std. Sapma
ToplamKMİ	0	36	1740.89	500.72
	1	79	1841.88	483.30
ToplamKMD	0	36	0.91	0.21
	1	79	0.96	0.13

Hipertansif hasta grubu (n=79) için de normotansif gruba göre (n=36) toplam KMİ ve KMD değerleri ortalaması daha yüksek tespit edilmiştir.

Tablo 12'de toplam KMD ve KMİ değerlerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi incelenmiştir (p>0,05).

Tablo 12. Toplam tKMD ve tKMİ değerlerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi

	KVH	N	Ort.	Std. Sapma
Toplam KMİ	0	88	1808.49	481.71
	1	27	1816.07	520.98
Toplam KMD	0	88	0.94	0.16
	1	27	0.96	0.16

KVH popülasyonunda (n=27) da ortalama değerler hastalık olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalık ve kemik mineral ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastalar kullanılan tedaviler ile toplam KMD ve KMİ değerleri arasındaki ilişki için incelendiler. Tablo 13'de parenteral D vitamini kullanımının iki değişken açısından ilişkisi incelenmiştir. Her iki değişken için de gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 13. Parenteral D vitamini kullanımının tKMD ve tKMİ değerleri ile ilişkisi

	Parent D-vit	N	Ort.	Std. sapma
Toplam KMD	0	64	0,96	0,16
	1	51	0,92	0,16
Toplam KMİ	0	64	1796,65	536,30
	1	51	1827,35	426,61

Toplam KMD grubunda parenteral D vitamini kullanan grupta (n=51) ortalama değer kullanmayan gruba (n=64) göre daha düşük bulunmuştur. Parenteral D vitamini kullanan grubun toplam KMİ ortalaması ise kullanmayan gruba göre daha yüksektir.

Tablo 14'de parikalsitol kullanımının Toplam KMD ve KMİ ile ilişkisi incelendi.

Tablo 14. Parikalsitol kullanımının tKMD ve tKMİ ile ilişkisi

	Parikalsitol	N	Ort.*	Std. sapma
ToplamKMD	0	96	0,95	0,16
	1	19	0,90	0,14
ToplamKMİ	0	**96**	**1850,48**	**495,36**
	1	**19**	**1607,10**	**407,93**

Parikalsitol kullanmayan grupta (n=96) toplam KMD ortalama değeri kullanan gruba (n=19) göre daha yüksekti. İki grup arasında KMD değeri için anlamlı ilişki saptanmadı. Tablo 15'de Toplam KMİ değeri parikalsitol kullanan gruptaanlamlı olarak düşük bulundu ve iki değişken arasında istatistiki olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (p<0,05).

Tablo 15. Parikalsitol kullanımının tKMD ve tKMİ ile korelasyonu

	Anlamlılık*	Ort. Fark
Toplam KMD	0,213	0,04
Toplam KMİ	**0,047***	**243,37**

Tablo 16'de kalsiyum asetat kullanımının toplam KMD ve KMİ ile ilişkisi incelendi.

Tablo 16. Kalsiyum asetat kullanımının tKMD ve tKMİ ile ilişkisi

	Kalsiyum Aset	N	Ort	Std. Sapma
ToplamKMD	0	55	0,91	0,16
	1	60	0,97	0,15
ToplamKMİ	0	**55**	**1700,47**	**417,73**
	1	**60**	**1910,91**	**529,67**

Kalsiyum asetat kullanan grupta (n=60) ortalama toplam KMD değerleri kullanmayan gruba göre (n=55) daha yüksek saptandı. İki grup arasında KMD değeri için anlamlı ilişki saptanmadı. Kalsiyum asetat kullanmayan grupta toplam KMİ değerleri ortalaması anlamlı olarak düşük bulundu. Tablo 17'de toplam KMİ değeri ile kalsiyum asetat kullanımı açısından istatistiki anlamlı pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü.

Tablo 17. Kalsiyum asetat kullanımının tKMD ve tKMİ ile ilişkisi

	Anlamlılık*	Ort. Fark
Toplam KMD	,071	-,054
Toplam KMİ	**,020***	**-210,44**

Tablo 18'de kalsiyum karbonat kullanımı ile toplam KMD ve KMİ arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 18. Kalsiyum karbonat kullanımı ile tKMD ve tKMİ arasındaki ilişki

	Kalsiyum Karb	N	Ort.	Std. sapma
Toplam KMD	0	96	0,94	0,16
	1	19	0,93	0,13
Toplam KMİ	0	96	1830,65	486,27
	1	19	1707,29	502,27

Her iki grupta da kalsiyum karbonat kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 19'da sinakalset kullanımı ile toplam KMD ve KMİ değerleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 19. Sinakalset kullanımı ile tKMD ve tKMİ değerleri arasındaki ilişki

	Sinakalset	N	Ort.	Std. Sapma
Toplam KMD	0	89	0,96	0,14
	1	26	0,87	0,20
Toplam KMİ	0	89	1852,13	510,79
	1	26	1666,97	379,29

Tablo 20'de sinakalset kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre toplam KMD ile aralarında negatif korelasyon olduğu saptandı. Toplam KMİ değerleri ile sinakalseset kullanımı arasında fark saptanmadı.

Tablo 20. Sinakalset kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre toplam KMD ile korelasyonu

	t	**Anlamlılık***	Ort. Fark
Toplam KMD	2,618	**0,010**	**0,09**
Toplam KMİ	1,713	0,089	185,16

Tablo 21'de sevelamer kullanımı ile toplam KMD ve KMİ değerleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 21. Sevelamer kullanımı ile tKMD ve tKMİ değerleri arasındaki ilişki

	Sevelamer	N	Ort	Std. sapma
Toplam KMD	0	58	0,96	0,15
	1	57	0,93	0,16
Toplam KMİ	0	58	1814,44	543,39
	1	57	1806,01	431,23

Her iki grupta da sevelamer kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22'de anti-asidoz kullanımı ile toplam KMD ve KMİ değerleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 22. Anti-asidoz kullanımı ile tKMD ve tKMİ değerleri arasındaki ilişki

	Anti-asidoz	N	Ort.	Std. Sapma
Toplam KMD	0	67	0,94	0,16
	1	48	0,95	0,15
Toplam KMİ	0	67	1792,07	446,20
	1	48	1835,67	546,80

Her iki grupta da anti-asidoz kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Anti asidoz ile tKMD ve tKMİ korelasyonu

	t	Anlamlılık	Ort. Fark
Toplam KMD	-,538	0,592	-0,016
Toplam KMİ	-,470	0,639	-43,59

4. TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında normal popülasyona göre 4 kat artmış kırık sıklığı bildirmektedir (58). Hastalarda artmış sıklığının yanında , kalça kırığı varlığında diğer popülasyonlara oranla mortalitede iki kat artış söz konusudur. Genel popülasyonda kırık riskininde artışı saptamada yaygın olarak kullanılan dual x-ışını absorbsiyometrisi ile ölçülen kemik mineral değerlerinin hemodiyaliz hastalarında tanısal değeri net olarak ortaya konulamamaktadır. Konu ile ilgili Jamal ve ark. yapmış oldukları, KMD ve kırık birlikteliğinin değerlendirildiği bir meta analizde (8) sonuçlar arasındaki heterojeniteye dikkat çekilmiştir. Günümüzde osteoporoz riski olan popülasyonda kullanılan kalkaneus USG, qCT, DEXA gibi tanı araçlarından hiçbiri hemodiyaliz hastalarının takibinde rutin olarak önerilen yöntemler değillerdir (1). Bu nedenle bu popülasyonda kırık riskinin önceden belirlenebildiği ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, femur, vertebra ve distal radius gibi bölgesel ölçümler kullanmış iken biz çalışmamızda total kemik yoğunlığu ve mineral içeriğini kullanarak kemik statusunu değerlendirmeyi planladık.

Bu çalışmada; kronik hemodiyaliz tedavisi altındaki son dönem böbrek hastalarında kemiklerdeki kırık öyküsü ile tüm vucut kemik yoğunluğu ve temel olarak kalsiyum içeriğini yansıtan tüm vucut mineral içeriği arasında bir ilişki saptayamadık. Bu durumun birçok nedeni olabilir. Bunlardan en başta geleni hemodiyaliz hastalarındaki kemik ve mineral metabolizmasının karmaşık yapısıdır. Genel popülasyonda DEXA ile ölçülen düşük kemik mineral değerleri kırık ile yüksek düzeyde birliktelik gösterirken (60,61), hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları ile yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılması bu hastaların kemik mineralizasyonunu ve mikromimarisini bozan farklı mekanizmaları akla getirmektedir. Bu mekanizmaların başta geleni ise parathormon ilişkili olanlardır. Bilindiği üzere PTH'nun trabeküler ve kortikal kemikler üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. PTH'nun trabeküler kemikte anabolik etkileri olabilirken, kortikal kemikte ise katabolik etkileri olabilmektedir (62). Bu nedenle DEXA ile kortikal kemik üzerinde yapılan önkol ölçümleri düşük çıkmakta ve çalışmalarda kırık ile

daha sıkı birliktelik gösterirken; omurganın trabeküler ölçümü yüksek değerlerde saptanarak kırık ile birliktelik göstermemektedir. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da kırık öyküsü olan hastalarda total kemik yoğunluğu ve mineral içeriğinin beklenenin aksine yüksek olması osteopoz dışı diğer olası kemik sorunlarını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastalardaki kırık sıklığı %16,5 olarak saptanmıştır (Hastaların hemodiyalize başlandığı andan itibaren süresince vücutta herhangibir noktada meydana gelen düşük enerjili kırıklarını ele aldık). Literatüre bakıldığında bu oran düşük gözükmektedir. Atsumi ve ark (44) hemodiyaliz popülasyonunda yapmış olduğu çalışmada sadece vertebra kırığı oranları %20,4 olarak bulunmuştur. Urena ve ark (42) ise çalışmalarında tüm vücut kemik kırıklarını incelemiş ve bu oran %38 bulunmuştur. Görüldüğü üzere literatürde farklı oranlarda da olsa yapılan çalışmalar hemodiyaliz hastalarında kemik kırığı sıklığının bizim çalışmamızdan yüksek olduğunu göstermektedir. Bunun birkaç nedeni olabilir. Bunlardan en önemli olanı ülkemizde, yurtdışı ile karşılaştırıldığında diyalize başlama yaşının daha erken oluşudur. Bilindiği üzere yaş, genel osteoporotik popülasyonda kemik kırığını gelişimini etkileyen önemli bir değişkendir. Hemodiyaliz hastaları ile ilgili yapılmış henüz geniş çaplı bir çalışma olmasa da genç yaş faktörünün bizim hasta popülasyonumuzda kırık gelişimini engelleyen önemli bir parametre olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda kuvvetli analizler yapılmasını engelleyen bir diğer durum ise çalışmaya dahil edilen hasta sayılarındaki yetersizliktir. Literatürde araştırmacılar Yamaguchi ve ark 124, Fontaine ve ark 88, Jamal ve ark 104, Kaji ve ark 183, Urena ve ark 70, Inaba ve ark 114 hasta ile çalışmalarını tamamlamışlardır (41-42-63-66). Bizim çalışmamızda hasta sayısının bu düzeylerde olması fakat kırık öyküsünün yüksek sıklıkta olmaması ve bu nedenle kırıkları bölgelerine göre değerlendirememiz sınırlayıcı noktalarda biri olabilir.

DEXA ile yapılan çalışmalarda bir diğer önemli konu ise ölçümün hangi bölgeden yapılacağı olmuştur. Yamaguchi ve ark. (63) hemodiyaliz hastalarını diyalize girdikleri süre boyunca ele almışlar ve kadın-erkek, omurga - omurga dışı kırık olarak gruplamışlar. Erkek hastalarda ultra distal radius kemik mineral ölçüm değerleri omuga kırığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Fakat hastalar

omurga kırıklarına göre gruplanmasına rağmen lumbal vertebra KMD değerleri omurga kırığı ile birliktelik göstermemiştir. Omurga dışı kırıklarda hiç kırık olmayanlara göre da UDR-KMD değeri anlamlı olarak düşük çıkarken vücudun diğer bölgelerinden yapılan ölçümlerde anlamlı bir fark saptanamamıştır. Fontaine ve ark. (64) çalışmalarında ise hemodiyaliz hastalarında kırık öyküsü olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak düşük lumbal vertebra KMD Z skorları saptanmış, benzer sonuçlar femur boynu ve 1/3 distal radius bölgesinde de görülmüştür. Çalışmalarında hastaları esas olarak Z skorlarına göre değerlendirmişlerdir. Urena ve ark. (42) 70 HD hastasında yapmış oldukları çalışmada kırık olan 27 hasta tespit edilmiş ve bu hastaların tüm vücut Z-skoru kırık olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ancak kaburga kırığı olan 7 hastanın tüm bölgelerdeki Z-skoru düşük saptanırken mid-radius değerleri normal saptanmıştır.

Diğer çalışmalarda hastalar osteoporotik populasyonda olduğu gibi T ve Z skorları ile değerlendirilmiş ve hastalarda lomber , femur boyun ve radial ölçümler esas alınmıştır. Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların hem tüm vücut kemik mineral analizlerini hem de anatomik lokalizasyon ölçümlerini esas aldık. Tüm vücudun toplam kantitatif kemik mineral yoğunluğu ve içeriğini, hastaların diyaliz süresince meydana gelmiş olan kırık öyküleri ve medikal kayıtları ile karşılaştırdık. KMD; T veya Z skorları yerine gram ve gram/cm2 cinsinden değerleri esas alındı. Toplamda 115 hastada yapmış olduğumuz çalışma sonucunda kırık olan hastaların tüm vücut kemik mineral içeriği ortalamaları, olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek çıktı. Benzer sonuçlar hastaların diğer lokalizasyonlarında da elde edildi. 115 hastanın toplam 19'unda diyaliz süresi boyunca kırık öyküsü mevcuttu ve kırık olan ve olmayan hastalar ile herhangi bir kemik mineral ölçümü arasında istatistiksel birliktelik saptanmadı. Kırık olan hastaların değerlerinin beklenenin aksine daha yüksek düzeylerde çıkması; kompleks kemik patolojisinin yanında, bu hastaların, kırık olmayanlara oranla kemik ve mineral bozukluklarına yönelik tedaviye daha yüksek uyum göstermeleri, daha iyi diyet kısıtlamaları ve daha iyi PTH kontrolünün olabileceği şeklinde yorumlandı.

Aşırı kilolu/yüksek BMİ'ne sahip insanların düşük KMD değerlerinden daha iyi korunabildikleri birçok araştırmada kanıtlanmıştır (68-69). Kilo kaybı sonrasında

kemik üzerindeki mekanik yük azalmakta ve ayrıca PTH ve over-dışı östrojen üretimini azalması neticesinde kemikten kalsiyum mobilizasyonu olmaktadır (70,71). Yapılan çalışmalardan bazıları kemik mineralizasyonun üzerindeki koruyucu etkinin toplam yağ kütlesi ve vücut ağırlığından ziyade yağsız vücut ağırlığı ile daha sıkı birliktelik gösterdiğini açığa çıkarmıştır (72). Bizim çalışmamızda tüm vücut kemik ölçüm alanlarında vücut kitle indeksi ve kilo ile pozitif yönde ilişki saptandı. DEXA ile yapılabilen tüm vücut toplam yağ kütlesi ve yağsız vücut ağırlığı ile toplam KMD ve KMİ karşılaştırıldığında yağsız vücut ağırlığı ile diğer parametrelere göre daha kuvvetli pozitif yönde korelasyon saptanırken vücut yağ kütlesi ile KMD değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastalarda total kemik mineral dansitesi ve total kemik mineral içeriği ile serum albumin düzeyi ve yağsız vücut kitlesi arasındaki pozitif birliktelik beslenme ile kemik statusu arasındaki bilinen ilişkiyi desteklemektedir. Bilindiği üzere sarkopeni, yaşa bağlı ve/veya medikal durum ilişkili kas kitle ve fonksiyon kaybını ifade eder ve düşme sonrası kemik kırıklarından sorumludur (73-76). Sarkopeni ve osteoporoz iki farklı antite olarak ele alınsa da aslında çok yakın birliktelik içindedirler (77). Miyostatin gibi (TGF-beta süper ailesinden bir büyüme ve farklılaşma faktörü) moleküllerin keşfi vücudun kas ve kemik komponentinin ortak şekillendiği mekanizmaların varlığına işaret etmektedir. Aynı anda osteoporoz ve sarkopeniye neden olabilen bu moleküllerin varlığı, yağsız vücut ağırlığı ve kemik mineralizasyonu arasındaki kuvvetli ilişkiyi destekler niteliktedir (78).

. PTH değerleri ile tKMD negatif koreleydi. Bu hastalarda kemik mineral metabolizmasının takibinde öncelikle kullanılan parathormon düzeyleri ile total mineral dansite arasında saptanan birliktelik DEXA ile yapılacak total kemik ölçümlerinin hasta takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarda serum kalsiyum, fosfor, Ca*P, hemoglobin, CRP, bikarbonat düzeylerini de değerlendirdik. Bu parametlerdeki bozukluklar klinik pratikte gelişmekte olan kemik mineral bozukluklarının habercisi olarak gözükse de yaptığımız çalışmada kemik kırıkları ve toplam kemik ölçüm değerleri ile anlamlı ilişkilerini saptayamadık.

5. SONUÇ

Mortalite ve morbiditeye ciddi katkı sağlayan ancak değerlendirmek için çok iyi yöntemlerin bulunmadığı kemik mineral bozukluklarına sahip hemodiyaliz hastalarında DEXA ile ölçümlenen total kemik mineral dansitesi ve total kemik mineral içeriğinin klinik önemini değerlendirmeyi amaçladık. Hemodiyaliz popülasyonunda genel popülasyondaki osteoporoz mekanizmalarından farklı olan birçok ek mekanizmanın da söz konusu olması nedeniyle genel sağlık taramalarındaki lumbal ve femoral T ve Z skorlarının yeterli olmadığı daha önce yapılan birçok çalışmada ele alınmıştı. Toplam kemik değerleri ile ise literatürde sınırlı sayıda veri bulunmakta idi. Çalışmamızda öncelikli hedef toplam kemik içeriğinin kemik kırıkları ile ilişkisinden hastaların aldığı tedavilerden, diyaliz süresinden, altta yatan hastalıklarından nasıl etkilendiğini saptamaya yönelikti. Kronik hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda kırık öyküsü ile total kemik dansitesi ve total kemik mineral içeriği arasında bir ilişki saptayamadık. Bu hastalarda kemik mineral metabolizmasının takibinde öncelikle kullanılan parathormon düzeyleri ile total mineral dansite arasında ilişki saptadık. Kullanılan tedavilerle saptadığımız verilerin neticesinde toplam KMİ ve KMD ile yapılacak prospektif çalışmalarda kemik mineral metabolizmasını birincil olarak etkileyen ilaçların kemik mineral ölçümlerine olumlu ya da olumsuz etkilerinin saptanabileceği sonucuna vardık. DEXA ile ölçülebilen yağsız vücut ağırlığı, toplam vücut yağ ağırlığı değerlerinin kemik mineral ölçümleri ile ilişkisini inceledik. Bu konuda literatürde genel popülasyon verileri ile örtüşen ve analizlerimizede kuvvetli korelasyonun görüldüğü vücut ağırlığından daha çok yağsız vücut ağırlığının toplam kemik kütlesine olan katkısını saptadık.

Sonuç olarak , kemik ve mineral patolojilerinin yaygın olarak saptandığı ve non invaziv takip yöntemlerine büyük ihtiyaç duyulan kronik böbrek hastalarında daha yüksek sayıda hasta yapılacak ve kırık varlığının ileriye yönelik değerlendirildiği çalışmalar bu yöntemin daha iyi değerlendirilmesini sağlayabilir.

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliğinde kemik mineral bozuklukları, mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli problemlerdir. Kemik biyopsisi sorunu tanımlamada güçlü bir yöntem olmasına karşın klinik uygulamada ciddi sorunlar vardır. Genel popülasyonda yaygın olarak kullanılan DEXA ile bölgesel kemik yoğunluk ölçümleri hemodiyaliz hasta grubunda bilgi vermekten uzak görünmektedir. Bu nedenle çalışmamızda total kemik yoğunluğu ve mineral içeriği ile başta kırık birlikteliği olmak üzere; serum kalsiyum, fosfor, parathormon, albümin, hemoglobin, D vitamini, CRP, bikarbonat düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesinde ve iki özel diyaliz merkezinde kronik hemodiyaliz programında bulunan 63 erkek, 52 kadın toplam 115 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama diyaliz süresi 91,17 (±68,48) ay idi. Hastalardan 19'unda klinik kırık öyküsü alındı (%16,5). Kırık olan hastaların olmayanlara göre ortalama total Kemik Mineral Dansiteleri (tKMD) ve total Kemik Mineral İçeriği (tKMİ) (sırası ile 0.9884 (±0.038) *vs* 0.9833 (±0.083) gram/cm2 g/cm2 ve 1842.87 (±482.49) gram *vs* 1807.3917 (±492.04) gram) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Diyaliz süresi ile kemik mineral ölçümleri negatif koreleydi ($p<0,05$). tKMD ve tKMİ ile PTH ($r=-0,233$; $p=0,012$) ve albümin düzeyleri ($r=0,197$; $p=0,035$) arasında anlamlı ilişki saptandı. tKMİ değerleri parikalsitol kullanan grupta anlamlı olarak düşük bulundu ve iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). tKMİ değeri ile kalsiyum asetat kullanımı açısından istatistiki anlamlı pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Hastaların kilo ortalaması ve yağsız vücut ağırlığı ile kemik mineral ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p<0,01$), toplam vücut yağı ile ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında kırık riskini öngörmede total kemik mineral ölçümlerinin ek katkı vermediğini saptadık. Ancak kemik mineral metabolizmasını değerlendirmede kullandığımız diğer laboratuar ve klinik parametreler ile ilişkilerin varlığı hemodiyaliz hsatalarında DEXA ile total kemik mineral dansitesinin ve total mineral içeriğinin daha ayrıntılı araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Dual X-ışını absorbsiyometrisi, hemodiyaliz, kemik mineral dansitesi, kronik böbrek hastalığı, osteoporoz

SUMMARY

Bone mineral disorders in end stage kidney disease have impact on morbidity and mortality. Although bone biopsy is a powerful diagnosis assessment, in clinical approach there are important problems. In general population DEXA is widely used to measure local bone sites but in hemodialysis population this tool is far away to give knowledge about the problem. For this reason we aimed to assess relationship between total bone density and content firstly with fractures and also serum calcium, phosphorus, parathyroid hormon level, albumin, hemoglobin, vitamin D, CRP, bicarbonate levels.

In our study we analized 63 men and 52 women totally 115 patients in chronical hemodialysis program in Ankara University Hemodialysis Unit and two other hemodialysis centers. Mean dialysis duration was 91,17 (±68,48) months. 19 patients had a story of fracture (%16,5). Patients with fractures have mean bone mineral density and content 0.9884 (±0.038) g/cm2 and 1842.87 (±482.49) grams respectively and fracture-free group has 0.9833 (±0.083) g/cm2 and 1807.3917 (±492.04) grams respectively and there was no significant difference between the patients with fracture and fracture-free group for tBMD and tBMC. There was a relationship between PTH (r=-0,233; p=0,012) and albumin levels (r=0,197; p=0,035) with tBMD and tBMC. Total BMCs were significantly low in paricalcitol users and these variables were negatively correlated ($p<0,05$). Between calcium acetate and BMC there was significant positive correlation ($p<0,05$). There were no relationship between BMD and paricalcitol and calcium acetate treatment. There was negative correlation between dialysis duration and bone mineral measurements ($p<0,05$). There were positive corelations between mean weight – lean body mass and bone mineral measurements ($p<0,01$). But there was no relationship between body fat and tBMD and tBMC.

As a result; in hemodialysis patients, total bone mineral measurements have no further benefit to assess fracture risk. But, because of the existence of relationships between bone mineral measurements and the other clinical and laboratory parameters that we use to assess the bone and mineral metabolism; total bone mineral content and density measured with DEXA need to be investigated detailed.

Keywords: Bone mineral density, chronic kidney disease, dual X-ray absorptiometry, hemodialysis, osteoporosis

6. KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Int. 2006

2. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases sixth edition Gilbert Scott J., Weiner Daniel E. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease page 276-287

3. Coco M, Rush J Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone Kidney Dis. 2000;36(6):1115.

4. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. J Kidney Dis. 2006;47(1):149.

5. Quarles LD Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism Nat Rev Endocrinol. 2012 May;8(5):276-86.

6. Hruska KA, Mathew S. The roles of the skeleton and phosphorus in the CKD mineral bone disorder. Adv Chronic Kidney Dis. 2011 Mar;18(2):98-104.

7. Jamal SA, West SL, Miller PD. Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. Osteoporos Int. 2012 Apr;23(4):1191-8.

8. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2007;49(5):674.

9. Ganong's Review of Medical Physiology, 24e Kim E. Barrett, Scott Boitano, Susan M. Barman, Heddwen L. Brooks Chapter 21. Hormonal Control of Calcium & Phosphate Metabolism & the Physiology of Bone.

10. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(4):913.

11. Harrison Endokrinoloji Türkçe 1. Baskı; Paratiroid Bezi Hastalıkları ve Diğer Hiper-hipokalsemik Durumlar; John T. Potts, sayfa:431-465

12. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. Am J Kidney Dis 1995; 25: 663-679

13. Reiss E, Canterburry MJ, Bercowitz MA et al. The role of phosphate in the secretion of PTH in man. J Clin Invest. 1970; 49: 2146-49.

14. Phosphate Control and 25-Hydroxycholecalciferol Administration in Preventing Experimental Renal Osteodystrophy in the Dog J Clin Invest. 1977 Aug; 60(2): 332–341

15. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. Am J Kidney Dis 2012;60:139–156

16. Dusso A, Gonzalez EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:647–655

17. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. Hemodial Int 2007;11:315–321.

18. Jacob AI, Sallman A, Santiz Z, Hollis BW. Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. J Nutr 1984;114:1313–1319.

19. Abdelbaqi-Salhab M, Shalhub S, Morgan MB. A current review of the cutaneous manifestations of renal disease. J Cutan Pathol 2003;30:527–538.

20. Gonza´ez 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, Sep-Oct 24:503–510

21. Mawer EB, Taylor CM, Backhouse J, Lumb GA, Stanbury SW. Failure of formation of 1,25- dihydroxycholecalciferol in chronic renal insufficiency. Lancet 1973;1:626–628

22. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, Inokami T, Hara S, Yamada A et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. Kidney Int 2003;64:414–420

23. Habener JF, Potts JT. Relative effectiveness of magnesium and calcium on the secretion and biosynthesis of parathyroid hormone in vitro. Endocrinology 1976; 98: 197-202.

24. Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR. Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemia. J Clin Invest 1970; 49: 1619-29

25. Llach F, Massry SG, Singer FR. Skeletal resistance to endogerous parathyroid hormone in patients with early renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1975; 41: 339-45.

26. Goodman WG, Coburn JW. Differential diagnosis of renal osteodystrophy. In Nissenson AR, Fine RN (eds). Dialysis Therapy. 1 st ed, Hanley and Belfus Inc., Philadelphia, 1986, pp 178-81.

27. Massry SG, Coburn JW, Mordecai M et al. Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure. Arch Intern Med 1969; 124: 431-41.

28. Firek AF, Cutler RE, Hammond PG. Parathyroid hormone metabolism and renal failure. Dial Transplant 1987; 16: 199-200.

29. Parfitt AM: Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: Differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrol Metab* **8**:92–119, 1982

30. Plasma Total Versus Bone Alkaline Phosphatase as Markers of Bone Turnover in Hemodialysis Patients Pablo Urena,Milan Hruby, AnIbal Ferreira, Kim S. Ang, and Marie-Christine de Vernejoul J, Am. Soc. Nephrol. 1996; 7:500-512)

31. Eknoyan G et al: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42:1

32. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, Malluche HH, McCarthy JT, Massry SG, Mehls O, Salusky IB, Silver JM, Smogorzewski MT, Slatopolsky EM, McCann L, Bone Turnover Work Group Am J Kidney Dis. 2004;43(3):558.

33. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, Gil C, Galvao J, Oliveira C, Baldaia J, Rodrigues I, Santos C, Ribeiro S, Hoenger RM, Duggal A, Malluche HH, Sevelamer Study Group J Am Soc Nephrol. 2008;19(2):405.

34. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. Haris A, Sherrard DJ, Hercz GKidney Int. 2006 Sep;70(5):931-7. Epub 2006 Jul 12.

35. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, Salusky Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy Kidney Int. 1994;46(4):1160

36. Kuizon BD, Goodman WG, Jüppner H, Boechat I, Nelson P, Gales B, Salusky IB Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. Kidney Int. 1998; 53(1):20

37. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre G. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. Kidney Int. 1993;43(2):43

38. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. Coco M, Rush H, Am J Kidney Dis. 2000;36(6):1115.

39. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis Geoffrey A. Block, Preston s. Klassen, J. Mıchael Lazarus, Norma Ofsthun, J Am Soc Nephrol 15: 2208–2218, 2004

40. Türkiye Endokrinoloji Derneği Kemik Hastalıkları Klavuzu sayfa 1

41. Fontaine M, Albert A, Dubois R et al (2000) Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. Clin Nephrol; 54: 218–226

42. Pablo Ureña, Oana Bernard-Poenaru, Agnès Ostertag et al (2003) Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients Nephrol Dial Transplant 18: 2325-2331

43. Taal MW, Masud T,Gren D, Cassidy MJ (1999) Risk factors for reduced bone density in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 14(8):1922-1928

44. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K et al (1999) Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis 33 (2): 287-293

45. Baszko-Blaszyk D, Grzegorzewska AE, Horst-Sikorska W et al (2001) Bone mass in chronic renal insufficiency patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Adv Perit Dial. 17:109-113

46. Ersoy FF et al. (2006) Clinical and laboratory correlations of bone mineral density in patients on chronic peritoneal dialysıs. Journal of Bone and Mineral Metabolism

47. Özkan O. Et al The Factors Effective on Bone Mineral Density in Peritoneal Dialysis Patients Eur J Gen Med 2013;10(4): 219-225

48. McCarthy JT, Milliner DS, Johnson WJ. Clinical experience with desferrioxamine in dialysis patients with aluminium toxicity Q J Med. 1990 Mar;74(275):257-76

49. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Coburn JW.Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy Ann Intern Med. 1984 Dec;101(6):775-9

50. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G: Relation betweenserum phosphate level and cardiovascular event rate in people withcoronary disease. Circulation 112: 2627–2633, 2005

51. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, Vasan RS: Relations of serum phosphorus and calcium levels tothe incidence of cardiovascular disease in the community. Arch InternMed 167: 879–885, 2007

52. Chonchol M, Dale R, Schrier RW, Estacio R: Serum phosphorus andcardiovascular mortality in type 2 diabetes. Am J Med122: 380–386,2009

53. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL: Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am SocNephrol 16: 520–528, 2009

54. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, ChertowGM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 15: 2208–2218, 2004

55. Stubbs J, Liu S, Quarles LD: Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. Semin Dial 20: 302–308, 200714.

56. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, Ogata E,Segawa H, Miyamoto K, Fukushima N Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. J BiolChem 280: 2543–2549, 2005

57. Jessica Kendrick, Alfred K. Cheung, James S. Kaufman, Tom Greene, William L. Roberts, Gerard Smits, Michel Chonchol, FGF-23 Associates with Death, Cardiovascular Events, and Initiation of Chronic Dialysis J Am Soc Nephrol 22: 1913–1922, 2011

58. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al: Increase risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 58:396-399, 2000

59. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO: Increasedrisk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. Am J Kidney Dis 44:672-679, 2004

60. Cummings SR, Black D: Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: A review of findings from prospective studies. Am J Med 98:S24-S28, 1995

61. World Health Organization: Assessment of Osteoporotic Fracture Risk and Its Role in Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Geneva, Switzerland, WHO Technical Series, 1994

62. Duan Y, De Luca V, Seeman E: Parathyroid hormone deficiency and excess: Similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. J Clin Endocrinol Metab 84:718-722, 1999

63. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M,Hattori S: Retrospective study on the usefulness of Radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysispatients with fractures from those without fractures. Bone19:549-555, 1996

64. Fontaine MA, Albert A, Dubois B, Saint-Remy A, Rorive G: Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. Clin Nephrol 54:218-226, 2000

65. Kaji H, Suzuki M, Yano S, et al: Risk factors for hipfracture in hemodialysis patients.Am J Nephrol 22:325-331,2002

66. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamakawa T, IshimuraE, Nishizawa Y: Increased incidence of vertebralfracture in older female hemodialyzed patients with type 2diabetes mellitus. Calcif Tissue Int 76:256-260, 2005

67. Jamal SA, Chase C, GohY, Richardson R, Hawker G: Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. Am J Kidney Dis 39:843-849, 2002

68. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6- year rate of bone loss amoung premenopausal and postmenopausal women. Osteoporos. Int. 2004; 15:439–446.

69. Wilsgaard T, Emans N, Ahmed LA, Gimnes G, Joakimsen RM, Omsland TK, Bernsten GR. Lifestyle impact on lifetime bone loss in women and men: the Tromso Study. Am. J. Epidemiol. 2009; 169:877–886.

70. Jensen LB, Kollerup G, Quaade F, Sorensen OH. Bone minerals changes in obese women during a moderate weight loss with and without calcium supplementation. Bone Min Res. 2001; 16:141–147

71. Villareal DT, Fontana L, Weis EP, Racette SB, Steger-May K, Schechtman KB, Klein S, Holloszy JO. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. Arch. Intern. Med. 2006; 166:2502–2510

72. Hunter GR, Plaisance EP, Fisher G.Weight loss and bone mineral density. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Oct;21(5):358-62

73. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. Age Ageing. 2010;39(4):412–23

74. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(4):249–56.

75. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporos Int. 2010;21(4):543–59

76. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. Maturitas. 2012;71(2):109–14

77. Sirola J, Kroger H. Similarities in acquired factors related to postmenopausal osteoporosis and sarcopenia. J Osteoporos. 2011

78. Buehring B, Binkley N. Myostatin - the holy grail for muscle, bone, and fat? Curr Ostopor Report. 2013; 11:407–414

79. Mario Cozzolino, Markus Ketteler, Kevin J. Martin, Amit Sharma, David Goldsmith, Samina Khan, Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving heamodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. Nephrol Dial Transplant (2014) 0: 1–7