

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ERİŞKİN NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA
OSTEOPOROZ PREVALANSI VE OSTEOPOROZ GELİŞİMİ
İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Bağdagül YÜKSEL

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK**

**Ankara
Ocak 2014**

KABUL

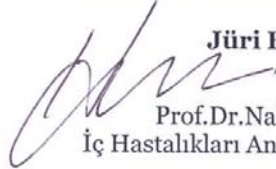
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

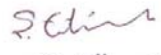
I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Bağdagül Yüksel	Tarih: 29 / 01 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Şehsuvar ERTÜRK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Erişkin Nefrotik Sendromlu Hastalarda Osteoporoz Prevalansı ve Osteoporoz Gelişimi ile İlgili Risk Faktörleri	
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	


Jüri Başkanı
Prof.Dr.Nahide KONUK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı


Jüri Üyesi
Prof.Dr.Şehsuvar ERTÜRK
Nefroloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL
Nefroloji Bilim Dalı


ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları araştırma görevlisi olduğum süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimim konusunda her türlü desteği sunan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ile Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım ve dekanımız Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Araştırma görevlisi olduğum dönemde birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, verilerin toplanması konusunda yardımını esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı'ndan Uz. Dr. Zeynep Kendi Çelebi'ye, istatistiksel değerlendirmelerin yapılması ve yorumlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'ndan Zeynep Gençtürk'e teşekkür ederim.

Son olarak, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anne ve babama teşekkür ederim.

Dr Bağdagül Yüksel

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Nefrotik Sendrom	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.3 Primer Nefrotik Sendrom Alt Tipleri	4
2.1.4 Nefrotik Sendrom Komplikasyonları	5
2.1.5 Nefrotik Sendrom Tedavisi	7
2.2. Osteoporoz	9
2.2.1. Tanım	9
2.2.2. Osteoporoz Prevalansı	10
2.2.3. Osteoporoz Etyolojisi ve Patofizyolojisi	12
2.2.4 Osteoporozda Kırık Riskinin Değerlendirilmesi	14
2.2.5 Osteoporoz Profilaksisi	15
2.2.6 Osteoporoz Tedavisi	16
2.3. D Vitamini	17
2.3.1 D Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları	17
	iii

2.3.2 D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği	18
2.3.3 D Vitamini Eksikliği Prevalansı	18
2.3.4 D Vitamini Eksikliği Risk Faktörleri	20
2.3.5 D Vitamini Replasmanı	21
2.4 Nefrotik Sendrom ve Osteoporoz Gelişimi	22
2.4.1 Nefrotik Sendromlu Hastalarda Kemik Metabolizması	22
2.4.2 Nefrotik Sendromlu Hastalar ve D Vitamini	22
2.4.3 Nefrotik Sendromlu Hastalar ve Osteoporoz Gelişimi	23
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER	26
3.1. Çalışma Protokolü	26
3.2 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	27
3.3 İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri	30
4.2 Hastaların Laboratuvar Tetkiklerinin Sonuçları	31
4.3 Hastaların Kemik Mineral Dansitometri Sonuçları	33
4.4 Hastaların FRAX Risk Skorları	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	37
6. ÖZET	43
7. SUMMARY	45
8.KAYNAKÇA	47
9. EKLER	53

KISALTMALAR

AACE	:American Association of Clinical Endocrinologists
ALP	:Alkalen fosfataz
CAROC	:Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
DXA	:Dual enerji X ışını absorpsiyometri
FDA	:Federal Drug Administration
FSGS	:Fokal segmental glomeruloskleroz
GFH	:Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
IDL	:Orta dansiteli lipoprotein
Ig G	:İmmünglobulin G
Ig M	:İmmünglobulin M
İMN	:İdiyopatik membranöz nefropati
IU	:İnternasyonal Ünite
IV	:İntravenöz
Kd	:Kilodalton
KDIGO	:Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KMD	:Kemik mineral dansitometri
KNİ	:Kalsinörin inhibitörü
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
MDH	:Minimal değişiklik hastalığı

MDRD	:Modification of Diet in Renal Disease
MMF	:Mikofenolat mofetil
MPGN	:Membranoproliferatif glomerülonefrit
NOF	:National Osteoporosis Foundation
OC	:Osteocalcin
OPG	:Osteoprotegerin
PLA2R1	:Fosfolipaz A2 reseptörü 1
PTH	:Parathormon
RA	:Radyografik absorpsiyometri
RANK	:Receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
SD	:Standart deviasyon
SDBY	:Son dönem böbrek yetmezliği
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
UV	:Ultraviyole
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein
QUS	:Quantitative Ultrasound
1,25(OH)₂D₃	:Kalsitriol
25(OH)D₃	:Kalsidiol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1	Glukokortikoidlerin en önemli klinik ve yan etkileri	7
Şekil 2.2	Normal ve osteoporotik kemik mikrografları	9
Şekil 2.3	Endojen glukokortikoidlerin kemik üzerine etkileri.....	13
Şekil 2.4	Ekzojen glukokortikoidlerin kemik üzerine etkileri	13
Şekil 2.5	CAROC 2010 ile 10 yıllık kırık riskinin değerlendirilmesi	15
Şekil 2.6	Avrupa’da vitamin D durumu	19
Şekil 2.7	D vitamini eksikliği açısından risk gruplarının şematik gösterimi.....	21
Şekil 4.1	Hastaların nefrotik sendrom etyolojilerine göre dağılım yüzdeleri.....	30
Şekil 4.2	Tedavide kullanılan immünsüpresiflerin tercih edilme yüzdeleri	31
Şekil 4.3	Serum 25(OH)D ₃ düzeylerine göre hastaların dağılımı	32
Şekil 4.4	Proteinüri ile serum 25(OH)D ₃ arasındaki ilişki	33

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1 Erişkinlerde ve çocuklarda nefrotik sendroma neden olan primer glomerüler hastalıkların göreceli sıklıkları	2
Tablo 2.2 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteopeni/osteoporoz tanımı	10
Tablo 2.3 Sağlıklı Türk kadınlarında farklı ölçüm bölgelerinin T skorları.....	11
Tablo 4.1 Hastaların laboratuvar tetkiklerinin sonuçları ve referans aralıklar.....	32
Tablo 4.2 KMD sonuçlarına göre hastaların dağılımı	34
Tablo 4.3 Hastaların yaş gruplarına göre ayrımı yapıldıktan sonra ortalama vertebra ve femur T skorları.....	34
Tablo 4.4 Hastaların vertebra ve femur T skorları ile kontrol grubunun T skorlarının karşılaştırılması	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nefrotik sendrom, idrarla 3,5 g/gün/1,73 m² üzerinde protein atılımı ve buna eşlik eden hipoalbuminemi, yaygın ödem, hiperlipidemi, lipidüri ve çeşitli metabolik bozukluklarla karakterize bir klinik tablodur. Vitamin D bağlayan protein, nisbeten küçük molekül ağırlıklı olduğundan, albumin gibi idrarla kolayca kaybedilir ve sonuçta bu proteine bağlanan kalsidiolün (25(OH)D₃) plazma konsantrasyonu azalır (1). Kalsiyum ve kemik metabolizması ile ilgili bozukluklar özellikle evre üçten itibaren, kronik böbrek hastalığı olan bireylerde yaygındır (2). Ancak nefrotik sendromlu hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normal olsa dahi, kalsiyum-kemik metabolizmasının bozulduğuna dair yayınlar mevcuttur (3,4,5,6).

Normal renal fonksiyona sahip nefrotik sendromlu hastalarda, kemik histolojisindeki bozuklukların iki mekanizmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir. Birincisi, yeni oluşan kemiklerin vitamin D eksikliğine bağlı defektif mineralizasyonudur. İkinci mekanizma ise, D vitamini eksikliğine bağlı gelişen kalsiyum düşüklüğünün sekonder hiperparatiroidizme yol açmasıdır. Nefrotik sendromlu hastalarda, kemik rezorpsiyonu ile ilgili olduğu düşünülen bir başka faktör ise serum osteoprotegerindir (OPG) (7).

Nefrotik sendromlu hastalarda osteoporoz gelişimi ile ilgili bir diğer önemli risk faktörü tedavide kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlardan en önemlisi kortikosteroidlerdir (8, 9, 10).

Literatürde erişkin nefrotik sendromlu hastalardaki osteoporoz prevalansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, erişkin yaş grubundaki nefrotik sendromlu hastalarda osteoporoz prevalansını belirleyip, osteoporoz ile ilişkili risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nefrotik Sendrom

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Nefrotik sendrom, 24 saatte 3,5 g'ın üzerinde proteinüri ile birlikte hipoalbuminemi, lipidüri ve ödem varlığıdır. Nefrotik düzeyde proteinüri ise, klinik olarak aşikar nefrotik sendrom olmadan, 3,5 g/24 saatin üzerinde proteinüri olmasıdır (11).

Nefrotik düzeyde proteinürinin dünyada en sık nedeni diyabetik nefropatidir. Nefrotik sendroma neden olan birçok primer glomerüler hastalık da tanımlanmıştır ve bunların göreceli sıklıkları yaşa göre değişmektedir (Tablo 2.1)(12).

Tablo 2.1 Erişkinlerde ve çocuklarda nefrotik sendroma neden olan primer glomerüler hastalıkların göreceli sıklıkları (12)

Hastalık	Çocuklar	Erişkin ≤ 60 yaş	Erişkin > 60 yaş
		Yüzde	
Minimal değişiklik hastalığı (MDH)	76	20	20
Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS)	8	15	2
Membranöz glomerulonefrit (MGN)	7	40	39
Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN)	4	7	0
Diğer hastalıklar	5	18	39

Avustralya'da yapılan bir populasyon çalışmasında, biyopsi kanıtlı glomerulonefritlerin yıllık insidansı 12.3:100.000 saptanmıştır (13). Erişkinlerde en

sık primer nefrotik sendrom sebebi olan membranöz nefropati ise, 6-10:1.000.000 insidansa sahiptir (14).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prevalansı % 4 olan FSGS, son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) en sık neden olan primer glomerüler hastalıktır (15).

Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), biyopsi kanıtlı glomerulonefritlerin % 7-10'unu oluşturmaktadır ve primer glomerulonefritler içerisinde SDBY'ye neden olan en sık üçüncü veya dördüncü hastalıktır (16).

2.1.2. Etyoloji ve Patogenez

Glomerulonefritlerin ve dolayısı ile nefrotik sendromun patogenezinde antikorlar, kompleman kaskadı, koagülasyon faktörleri, lökositler ve intrinsik renal hücreler gibi pek çok bileşen yer almaktadır (13).

Minimal değişiklik hastalığı ve FSGS'nin ortak özelliği her ikisinin de 'podositopati' olmasıdır. Her iki hastalıkta da podosit hasarı, podosit ayakları çıkıntılarında silinmeye neden olur. Podositlerdeki bu değişiklik aktin iskeletinde yeniden düzenlenme sonucu oluşur ve bu değişiklik MDH'de glukokortikoid tedavisi ile geri dönüşlü iken, FSGS'de geri dönüşsüz ve ilerleyicidir (15).

Primer membranöz nefropatide immunglobulin G4 (Ig G4) birikimi baskın iken, sekonder membranöz nefropatide diğer immunglobulin alt gruplarının baskın olduğu görülmektedir (11). Membranöz nefropatide, etkilenen birçok bireyde 'fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R1) karşı otoantikorlar gösterilmiştir ve bu veri, hastalığın immünolojik patogenezini desteklemektedir (14).

Yetmiş kilodaltondan (kd) büyük plazma proteinlerinin glomerüler bazal membrandan geçişi, normalde yük ve büyüklük seçici bariyer tarafından önlenmektedir. Yapılan çalışmalarda MDH'nin temel olarak yük seçici bariyerde

bozulmaya bağılı olduğu gösterilirken, membranöz nefropatideki temel bozukluğun büyüklük seçici bariyerde olduğu gösterilmiştir (12).

2.1.3 Primer Nefrotik Sendrom Alt Tipleri

Erişkinlerde primer nefrotik sendromun en sık sebebi membranöz nefropati olup (14), 30-50 yaş arasında pik insidansa sahiptir ve erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülmektedir. Membranöz glomerülonefrit, vakaların %25-30 kadarında malignite (meme, akciğer, kolonun solid tümörleri), enfeksiyon (hepatit B, sıtma, şistozomiyazis) veya romatolojik hastalıklara ikincil ortaya çıkmaktadır. İmmünfloresan mikroskopide, diffüz Ig G ve C3 granüler depolanması izlenirken, elektron mikroskopide, tipik olarak elektron-yoğun subepitelyal depozitler görülmektedir. Hastaların % 20-33 kadarında spontan remisyon gelişebilmektedir (17).

Fokal segmental glomerülosklerozlu erişkinlerin % 50-60'ı tanı sırasında nefrotik sendrom tablosu ile başvururlar. Günümüzde birçok faktörün sekonder FSGS gelişimine neden olduğu bilinse de, vakaların yaklaşık % 80'i primerdir. Fokal segmental glomerülosklerozun histolojik tanımı, ekstraselüler matriks tarafından glomerül kapillerlerinin 'segmental silinmesi'dir. İmmünfloresans, tipik olarak hyalinozis alanlarına sıkışmış immunglobulin M (Ig M) ve C3 ile kaba, segmental boyanma gösterir. Histolojik tipleri, perihiler, selüler, uç, kollaps olan ve başka türlü sınıflandırılmayan tip olmak üzere beş çeşittir ve bu tipler klinikle uyumludur (15).

Minimal değişiklik hastalığı, çocuklarda nefrotik sendromun en sık nedeni olup, erişkin yaş grubunda daha az görülmektedir. İdiyopatik olabileceği gibi, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben, Hodgkin lenfoma gibi malignitelerle birlikte, ilaç kullanımına bağılı, ya da aşırı duyarlılık reaksiyonları ile birlikte de ortaya çıkabilir (18).

Membranoproliferatif glomerulonefrit hastaları klinik olarak, asemptomatik hematüri ve proteinüri, akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve hatta hızlı ilerleyen glomerulonefrite kadar değişen geniş bir spektrumda ortaya çıkarlar. Hastaların değişik klinik sunumları patogenezdaki farklılıklara bağlıdır. Böbrek biyopsisinde hem yapım, hem skleroz gibi ileri dönem değişikliklerin görüldüğü hastalar, daha çok nefrotik tabloyla başvurmaktadırlar. Elektron mikroskopisindeki görünümüne göre; MPGN tip I, tip II ve tip III olmak üzere üç tip primer MPGN alt tipi tanımlanmıştır (16).

2.1.4 Nefrotik Sendrom Komplikasyonları

Hiperlipidemi

Nefrotik sendromlu hastalarda, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri artarken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi genellikle normaldir. Nefrojenik dislipidemiye iki mekanizmanın katkıda bulunduğu düşünülmektedir: Aşırı üretim ve apolipoprotein-B içeren lipoproteinlerin bozulmuş katabolizması (12).

Statinler, nefrotik sendromda kardiyovasküler olayları azalttıkları gösterilememiş olsa bile, lipid profilini düzeltmede etkilidirler (11). Deneysel glomerulonefrit modellerinde, hiperlipidemiye tedavi etmenin hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiş olsa bile, günümüzdeki veriler, spesifik olarak böbreği koruma amacıyla, lipid düşürücü tedavi önermek için yetersizdir (13).

Hiperkoagülabilite

Trombotik olaylar, nefrotik sendromlu hastaların yaklaşık % 25'inde görülmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda trombozun mekanizması, antitrombin III, protein C ve protein S gibi trombozu önleyen proteinlerin idrarla kaybı ve faktör V, faktör VIII, von Willebrand faktör, fibrinojen, α 2-makroglobulin gibi tromboza

neden olan faktörlerin artmış sentezi şeklinde iki kategoriye ayrılabilir (19). Serum albumin düzeyi 2.5 g/dl'nin altına düştüğünde, trombotik olay riski belirgin olarak artmaktadır. Arteriyel/venöz tromboz veya pulmoner emboli öyküsü varsa, düşük molekül ağırlıklı heparin veya varfarin ile tam doz antikoagülasyon gerekmektedir.

Enfeksiyon

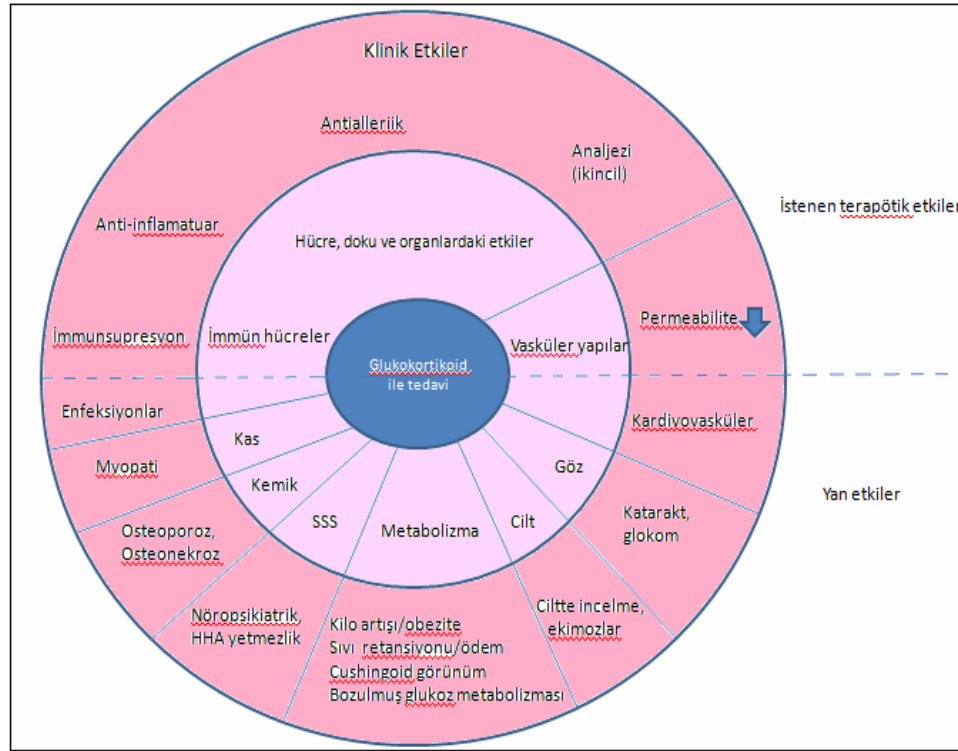
Geçmişte nefrotik sendromlu çocukların birçoğu bakteriyel enfeksiyonlar nedeni ile kaybedilmiştir. Günümüzde enfeksiyona bağlı mortalite azalmış olsa da, özellikle immünsüpresif alan hastalarda hâlâ sorun olmaya devam etmektedir. Nefrotik sendromlularda bakteriyel enfeksiyon riskinin artışı, Ig G ve alternatif kompleman faktörü B'nin azalmış düzeylerine bağlıdır (12).

Nefrotik sendromlularda invaziv pnömokok enfeksiyonu riski artmıştır ve pnömokok aşısı ile birlikte yıllık influenza aşısı yapılmalıdır. Hastalar immünsüpresif veya sitotoksik tedavi alırken canlı aşılar kontrendikedir ve prednizon dozu < 20 mg/gün olana dek, ve/veya immünsüpresif tedavi kesildikten en az 1-3 ay sonraya dek ertelenmelidirler (11).

Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

Primer nefrotik sendrom tedavisinin temelini, antiproteinürik olarak kullanılan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokörleri ile immünsüpresif ajanlar oluşturmaktadır. Tedaviye bağlı komplikasyonlardan söz edilirken, çoğunlukla ilk basamak immünsüpresif olarak tercih edilen glukokortikoidler ön plana çıkmaktadır.

Glukokortikoidler, klinik tıbbı girdikleri yıl olan 1948'den bu yana, birçok endikasyonda kullanılmaktadırlar. Ancak glukokortikoidlerin klinik kullanımlarını sınırlandıran birçok yan etkileri de mevcuttur (Şekil 2.1) (20).



Şekil 2.1 Glukokortikoidlerin en önemli klinik ve yan etkileri
(HHA:Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal) (20)

2.1.5 Nefrotik Sendrom Tedavisi

Primer nefrotik sendromlar, hemen tamamen immün mekanizmalar aracılığıyla gelişen patolojiler olduğundan, spontan olarak remisyona girmeyen olgularda immünyüpresif tedavi düşünülmelidir (1). Nefrotik sendrom tedavisine yanıt değerlendirirken çoğunlukla proteinüri miktarı kullanılmaktadır. Bu tanımlamalar, çeşitli glomerülofrit alt tipleri için değişmekle birlikte; genellikle ‘tam remisyon’, < 0,3 g/24 saat proteinüri düzeyi olarak tanımlanırken, ‘kısmi remisyon’, 0,3-3,5 g/24 saat proteinüri veya başlangıçtaki proteinüri düzeyine göre % 50 azalma ve < 3,5 g/24 saat’in altında olma olarak tanımlanmaktadır (11).

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kılavuzu’nda MDH’nin başlangıç tedavisinde; 1 mg/kg (maksimum 80 mg), tek doz, günlük veya 2 mg/kg (maksimum 120 mg), tek doz, günde bir prednizon veya prednizolon

kullanımı önerilmektedir. Başlangıçtaki bu yüksek doz, kortikosteroid eğer tam remisyona sağlamışsa en az 4 hafta, tam remisyona sağlamamışsa en fazla 16 hafta kullanılmalıdır. Remisyona giren hastalarda steroid dozu yavaş bir şekilde azaltılarak, tedavi toplam 6 aya tamamlanmalıdır. Sık nüks eden veya kortikosteroid bağımlı MDH hastalarında, 8 hafta süreyle 2-2,5 mg/kg/gün oral siklofosfamid önerilmektedir.

İdiyopatik FSGS'li hastalarda kortikosteroid ve immünsüpresiflerle tedavi sadece nefrotik sendroma ait klinik özellikler varsa önerilmektedir. Önerilen steroid dozu ve süresi MDH'deki ile benzerdir. Yüksek doz kortikosteroide intolerans veya göreceli kontrendikasyon varlığında ilk basamak tedavi olarak KNİ'ler önerilmektedir. Steroide dirençli kabul edilmesi için geçen süre konusunda fikir birliği olmasa da en az 4 ay verilmesi gerektiğini belirten kaynaklar mevcuttur (11). Glukokortikoid ve KNİ tedavileri hastaların yaklaşık % 50'sinde başarılı olmaktadır (15).

İdiyopatik membranöz nefropatili (İMN) hastaların % 30-35 kadarı spontan remisyona girdiğinden, böbrek fonksiyonlarında açıklanamayan, hızlı bozulma veya kontrolsüz nefrotik sendroma bağlı komplikasyonlar olmadığı sürece, spesifik tedavinin en azından 6 ay ertelenmesi önerilmektedir. Persistan nefrotik sendromlu hastalar ise, 10 yıl içerisinde % 30-40 oranında SDBY'ye ilerlemektedir.

İdiyopatik membranöz nefropatide, başlangıç tedavisi olarak, aylık sikluslarla birbirini izleyen, toplam 6 aylık kortikosteroid ve alkilleyici ajanlar önerilmektedir. Alkilleyici ajan olarak klorambusilden ziyade siklofosfamid önerilmektedir. 'Ponticelli' rejimi olarak bilinen bu rejimde; ilk ay 3 gün boyunca 1 g/gün intravenöz (IV) metilprednizolon, ardından 27 gün 0,5 mg/kg/gün oral metilprednizolon verilirken, ikinci ay 0,15-0,2 mg/kg/gün klorambusil veya 2,0 mg/kg/gün siklofosfamid verilir ve bu sikluslar 6 aya tamamlanır. Bu rejimin kullanılmadığı hastalarda ise alternatif olarak siklosporin ve takrolimus gibi KNİ'ler kullanılabilir. Yakın zamanda yayınlanmış olan 106 hastalık randomize kontrollü bir çalışmada, bozulmuş renal fonksiyonlu İMN'li hastalarda en uygun şema, 6 aylık prednizolon

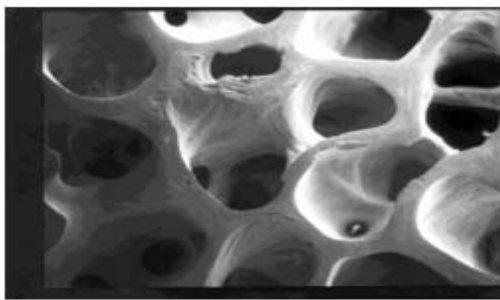
ve klorambusil tedavisi olarak gösterilmiştir. Bu hasta alt grubunda, siklosporinden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir (14).

Membranoproliferatif glomerulonefritte, tedaviye başlamadan önce, altta yatan sekonder bir neden olmadığından emin olunmalıdır. Enfeksiyöz hastalıkların yaygın olduğu bazı gelişmekte olan ülkeler haricinde, gerçek 'idiyopatik' MPGN çok nadir görülmektedir. İmmünsüpresif tedavi için tek endikasyon, ilerleyici renal yetersizliktir ve bu endikasyonda etkinliği kanıtlanmış bir rejim bulunmamakla birlikte, oral siklofosfamid veya MMF ile birlikte kortikosteroid önerilmektedir (11).

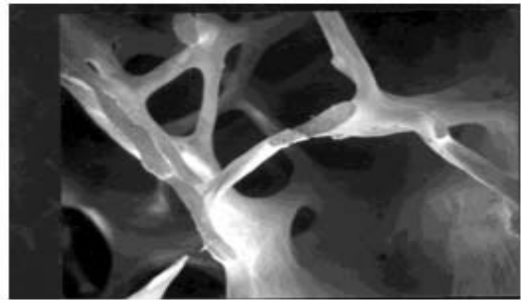
2.2. Osteoporoz

2.2.1. Tanım

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (21) (Şekil 2.2). Osteoporoz tanısı, KMD ölçümü veya erişkin dönemde major bir travma olmaksızın gelişen kalça veya vertebra kırığının varlığı ile konur (22, 23).



Normal kemik



Osteoporotik kemik

Şekil 2.2 Normal ve Osteoporotik Kemik Mikroyapıları (23)

Kemik dansitesi sonuçları, bir santimetrekarelik kemik alanındaki mineralin, gram cinsinden ölçümünü vermektedir. Ancak daha çok T ve Z skorları

kullanılmaktadır. T skoru normal genç erişkin yaş grubunun ortalama değerinden standart sapmayı gösterirken, Z skoru yaş, ırk ve cinsiyete göre eş olan grubun ortalama değerinden sapmayı gösterir (23).

Tablo 2.2 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteopeni/osteoporoz tanımı (22)

Sınıflama	KMD	T-skoru
Normal	Genç erişkin normal toplumun 1 standart deviasyon (SD) içinde	-1,0 ve üzerinde
Düşük Kemik Kitlesi (Osteopeni)	Genç erişkin normal toplumun 1,0-2,5 SD altında	-1,0 ile -2,5 arasında
Osteoporoz	Genç erişkin normal toplumun 2,5 SD altında	-2,5 ve altında
Ciddi veya Kanıtlanmış Osteoporoz	Genç erişkin normal toplumun 2,5 SD altında	-2,5 ve altında ve bir veya daha fazla kırık

Premenapozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve çocuklarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) KMD sınıflaması kullanılmamalıdır. Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği, T skoru yerine etnisite veya ırka göre düzeltilmiş Z skorunun kullanımını önermektedir (22).

2.2.2. Osteoporoz Prevalansı

Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyondan fazla bireyin osteoporozu ve 33,6 milyon kişinin de düşük kalça kemik yoğunluğu olduğu bildirilmiştir (23). Beyaz ırkta, 50 yaşında yaşam boyu kırık gelişimi riski kadınlarda % 39, erkeklerde % 13'tür (23).

FRACTURK çalışması, Türkiye'de kalça kırığı ve osteoporoz prevalansını belirlemek üzere 2009 yılında yapılmıştır ve Türkiye'de yapılmış en büyük osteoporoz prevalans çalışmasıdır. Toplum ve hastane kökenli olmak üzere iki örneklem yapılmıştır. Toplum kökenli örneklemde, Ankara, Antalya, Bursa, Diyarbakır, Edirne, Erzurum, İstanbul, İzmir, Kayseri, Malatya, Samsun ve Rize'yi kapsayan on iki ilden, 50 yaş ve üstü 26.424 kadın ve erkek dâhil edilmiştir. Hastane

ve toplum kökenli veritabanlarında toplam 766 kalça kırığı saptanmıştır. Elli yaşında iken yaşam boyu kalça kırığı gelişme riski kadınlarda % 15, erkeklerde % 3,5 bulunmuştur. Bu çalışmada, 1965 adet kadın ve erkeğin, dual enerji X ışını absorpsiyometri (DXA) ile KMD'si değerlendirilmiş, 50 yaş ve üzerinde osteoporoz prevalansı erkeklerde % 7,5, kadınlarda % 12,9 olarak saptanmıştır (24).

Paker ve ark'nın, Türk kadınlarında DXA ile ilgili referans değerleri belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada, 20-79 yaşları arasındaki 205 sağlıklı kadın yaş gruplarına göre altı gruba ayrılmıştır. Beş farklı ölçümün sonuçları, ölçüm yerine ve yaş gruplarına göre tabloda verilmiştir (Tablo 2.3) (25).

Tablo 2.3 Sağlıklı Türk kadınlarında farklı ölçüm bölgelerinin T skorları (Parantez içindeki değerler standart deviasyondur) (25)

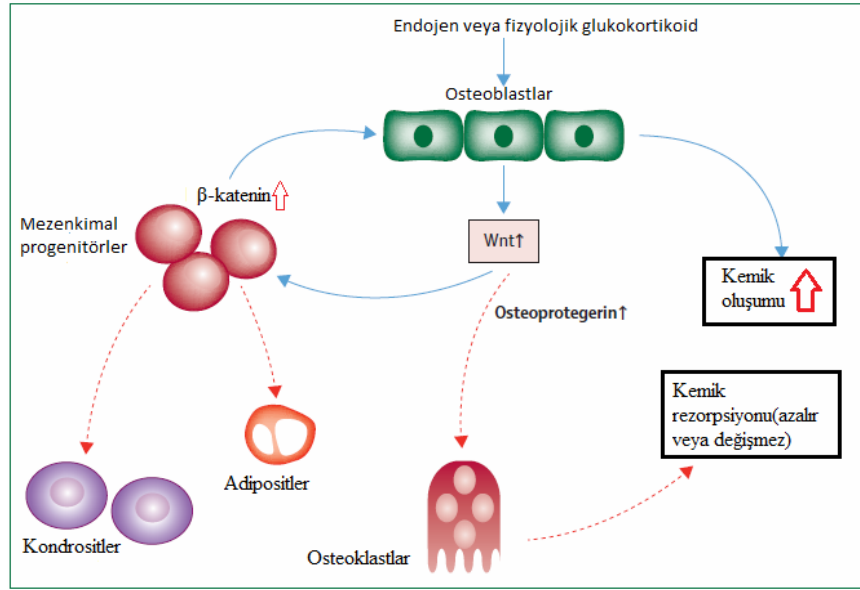
Yaş Grubu	Distal Radius	Total Vücut	Lomber Vertebra	Femur Boynu	Femur Total
20-29	-0,54 (0,79)	0,17 (0,88)	-0,43 (1,16)	-0,27 (1,04)	-0,30 (0,97)
30-39	-0,52 (1,19)	0,34 (0,64)	-0,05 (0,95)	-0,26 (0,87)	-0,20 (0,90)
40-49	-0,83 (1,83)	0,24 (0,80)	-0,47 (0,79)	-0,45 (0,90)	-0,27 (0,98)
50-59	-0,87 (1,50)	-0,12 (0,98)	-0,86 (1,20)	-0,65 (0,84)	-0,41 (0,89)
60-69	-2,01 (1,55)	-0,54 (1,08)	-1,47 (1,42)	-1,22 (0,97)	-0,88 (0,96)
70-79	-3,46 (1,39)	-0,88 (1,62)	-2,42 (1,90)	-2,31 (1,37)	-2,00 (1,27)
20-79	-1,37 (1,38)	-0,13 (1,00)	-0,95 (1,25)	-0,86 (1,00)	-0,68 (1,00)

2006 yılında İstanbul Sultanbeyli ilçesinde, 732'si erkek, 6084'ü kadın toplam 6816 bireyde yapılan osteoporoz taramasında, tüm olgularda, osteoporoz prevalansı % 7,8, osteopeni prevalansı % 16,5 saptanmıştır (26). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, 44-55 yaşları arasındaki 130 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, klimakterik semptomların varlığı ve menapoz süresine göre hastalar premenapozal, perimenapozal ve postmenapozal döneme ayrılmıştır. Premenapozal dönemde 54 hastanın 5'inde, perimenapozal dönemde 20 hastanın 7'sinde ve postmenapozal dönemde 57 hastanın 19'unda osteoporoz saptanmıştır (21).

2.2.3. Osteoporoz Etyolojisi ve Patofizyolojisi

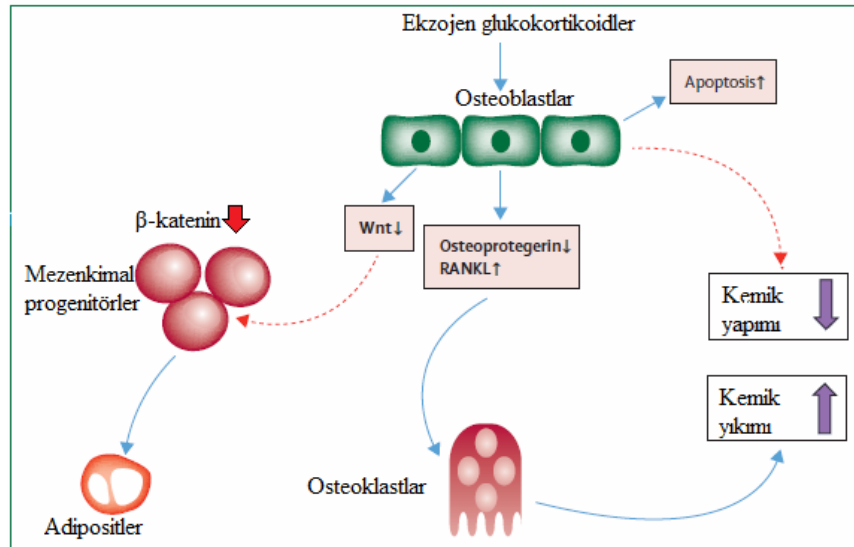
Yakın geçmişte nükleer faktör- κ β 'nin reseptör aktivatörü (RANK), ligandı (RANKL) ve bir yalancı reseptör olan OPG'nin, kemik remodellinginin ana düzenleyicileri olduğu ortaya çıkmıştır. RANKL, osteoblastlar ve stromal hücreler tarafından sentezlenir ve kemik mikroçevresinde yer alır. RANKL, kemik iliğindeki osteoklast progenitör hücrelerinde bulunan RANK'a bağlanır ve osteoklastogenezi artırır. OPG, osteoblastlar ve stromal hücreler tarafından sentezlenir ve RANKL için yalancı reseptör görevi görür. Böylelikle RANKL'ın RANK'a bağlanmasını engeller. Dolayısıyla osteoklast aktivitesinin düzenlenmesi kısmen RANKL ve OPG arasındaki dengeye bağlıdır (23).

Glukokortikoidlerin endojen fizyolojik düzeydeki dozlarının, kemik gelişimi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Glukokortikoid reseptörleri silinen transgenik farelerde yapılan çalışmalarda, glukokortikoidlerin matür osteoblastlardan Wnt proteinlerinin salınımını artırdığı, bu proteinlerin de, mezenkimal progenitör hücrelerde β -katenin sinyal kaskadını aktive ederek, hücrelerin osteoblast yönünde farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir. Mezenkimal hücreleri adiposit ve kondrosit yönünde farklılaşmaktan uzaklaştırıp, osteoblastlara doğru yönlendiren bu süreç kemikleşmeyi sağlamaktadır (27) (şekil 2.3).



Şekil 2.3 Endojen glukokortikoidlerin kemik üzerine etkileri (Mavi oklar artırıcı etkiyi gösterirken, kesikli kırmızı oklar azaltıcı veya inhibitör etkiyi göstermektedir) (27)

Ekzojen yüksek doz glukokortikoidler, matür osteoblastlardaki Wnt proteininin ekspresyonunu inhibe ederek, mezenkimal progenitör hücrelerin differansiyasyonunu osteoblastlardan adipositlere kaydırmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Ekzojen glukokortikoidlerin kemik üzerine etkileri (Mavi oklar artırıcı etkiyi gösterirken, kesikli kırmızı oklar azaltıcı veya inhibitör etkiyi göstermektedir) (27)

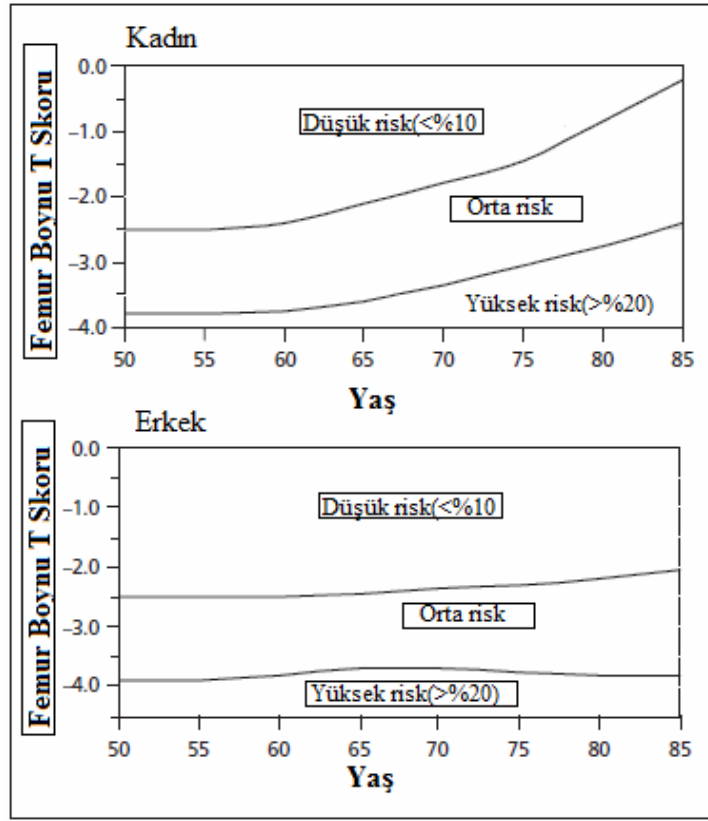
Glukokortikoidler, osteoblastogenezi inhibe edip, osteoblast apoptozunu arttırarak kemik yapımında azalmaya neden olurlar. Diğer taraftan da, matür osteoklastların yaşam süresini uzatırlar. Kemik yapımını arttıran bir madde olan insülin benzeri büyüme faktörü I'in yapımını baskırlar. Ayrıca, glukokortikoidlerin RANKL ekspresyonunu artırıp OPG ekspresyonunu azalttığı ve osteosit viyabilitesi ile fonksiyonlarını da etkilediği saptanmıştır (27, 28). Glukokortikoidlerin bir diğer etkisi de, intestinal kalsiyum emilimini ve renal kalsiyum reabsorpsiyonunu azaltmalarıdır. Bu yolla negatif net kalsiyum dengesine neden olurlar ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkilerler (27).

Glukokortikoid tedavisine bağı kemik kaybı, üç ile altı ay gibi kısa sürede gelişmektedir ve kırık riski 2,5-7,5 mg/gün gibi düşük dozlarda bile artmaktadır. Oral glukokortikoid ile tedavi edilen her beş hastanın birinde, tedavi başlandıktan sonraki 12 ay içinde osteoporotik kırık gelişmektedir. Bu oran, 5-10 yıl sonra % 50'ye yükselmektedir (7, 27).

2.2.4 Osteoporozda Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Elli yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerin osteoporoz ve kırık riski açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak sadece 50 yaş üstü bireylerin değil; frajilite kırığı olan, uzun süreli glukokortikoid veya aromataz inhibitörleri gibi risk oluşturan ilaçları kullanan, hipogonadizm veya prematür menapoz öyküsü olan, malabsorpsiyon sendromu, primer hiperparatiroidizm gibi hızlı kemik kaybı ile ilişkili hastalığı olan elli yaş altı bireylerin de, KMD ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (29).

Günümüzde osteoporozla bağı kırık riskini değerlendirmek için birtakım skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Kanada'da geliştirilen 'Canadian Association of Radiologist and Osteoporosis Canada (CAROC)' skorlamasında bireyler, ilk olarak cinsiyet, yaş ve femur boynu T skorlarına göre düşük (< %10), orta (% 10-20) ve yüksek (> % 20) risk kategorilerine ayrılmaktadır. Daha önceki frajilite fraktürü veya uzun süreli steroid kullanımı gibi ek risk faktörlerinden her birinin varlığı, bireyin bir üstteki risk kategorisine geçişine sebep olmaktadır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 CAROC 2010 ile 10 yıllık kırık riskinin değerlendirilmesi (28)

Günümüzde daha çok kullanılan risk skorumlama aracı FRAX'tır. Bu sistem, DSÖ tarafından Şubat 2008'de geliştirilmiştir ve şu anda dünyada en yaygın olarak kullanılan risk skorumlama aracıdır. FRAX ile kırık riskini hesaplamak için gereken veriler; yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, daha önceki kırık öyküsü, ailede kalça kırığı olup olmadığı, sigara, alkol, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit veya sekonder osteoporozu neden olabilecek hastalık varlığı ve femur boynu T skorudur. İnternet sitesinde, bulunulan ülke seçilip, bu veriler girildikten sonra, 10 yıllık major osteoporotik kırık riski ve kalça kırığı riski verileri edinilmektedir (30).

2.2.5 Osteoporoz Profilaksisi

Günümüzde düşük kemik dansitesini tedavi etmek yerine, frajilite kırıkları ve olumsuz sonuçlarını önlemeye odaklanılmaktadır. Kanada Osteoporoz Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, Kanada populasyonunda frajilite kırıklarının prevalansının

yüksek olmasına ve gelecekteki kırıkların habercisi olduğu bilinmesine rağmen, bu kırıklara sahip kadınların ancak % 20'si ve erkeklerin % 10'unun tedavi aldığı belirtilmektedir. Myokard enfarktüsü sonrası, bir başka kardiyovasküler olayın gelişimini engellemek amacıyla verilen beta-blokörlerin % 75'e varan kullanımı düşünülürse, osteoporoz profilaksisi ile ilgili bu rakamlar oldukça düşüktür (29).

2.2.6 Osteoporoz Tedavisi

Femur boynu, total kalça veya lomber vertebra T skoru < -2.5 olan hastalarda tedavi başlanması önerilmektedir. Postmenapozal kadınlar ve 50 yaş üstü, düşük kemik kütlesi (T skoru $-1,0$ ve $-2,5$ arası) olan erkeklerde ise FRAX risk modeline göre hesaplanmış 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq \% 3$ veya major osteoporotik kırık riski $\geq \% 20$ ise tedavi önerilmektedir (22, 23).

Şu anda osteoporoz profilaksisi ve tedavisinde Federal Drug Administration (FDA) onayı bulunan farmakolojik seçenekler bisfosfanatlar, kalsitonin, östrojenler (östrojen ve/veya hormon tedavisi), östrojen agonist/antagonisti (raloksifen), paratiroid hormonu (teriparatid) ve RANKL inhibitörü denosumabdır. Kalsitriol, genistein, etidronat, pamidronat ve tiludronat gibi bisfosfonatlar, sodyum florid, stronsiyum ranelat ve tibolonun ise, FDA onayı bulunmamaktadır (22).

Bisfosfonatlardan alendronat, risedronat, zoledronik asit, östrojen/hormon tedavisi, raloksifen, teriparatid ve denosumab vertebral ve vertebra dışı kırık riskini azaltır. İbandronat ve kalsitonin ise, vertebral kırık riskini azaltmaktadır ancak vertebra dışı kırık riskini azalttıkları gösterilememiştir(22).

Bisfosfonat tedavisi için kontrendikasyonlar, hipersensitivite ve hipokalsemidir. Bisfosfonatlar, böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızı, 30 ml/dk 'nın altında olanlarda, risedronat ve ibandronat; 35 ml/dk 'nın altında olanlarda ise alendronat ve zoledronat kullanılmamalıdır. Raloksifen, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda, venöz

tromboembolik hastalığı olanlarda ve hipersensitivite öyküsü olanlarda kontrendikedir (23).

Osteoporoz tedavisinde başarı, KMD'nin stabil seyretmesi veya artması ve yeni kırık gelişmemesidir. Antirezorptif tedavi alan hastalarda, kemik döngüsü belirteçlerinin, premenapozal kadınlar için belirlenen median değerde veya altında olması gerekmektedir. Vertebra gibi trabeküler kemikten zengin alanlar, metabolik olarak daha aktiftir ve tedaviye yanıt verme eğilimleri daha belirgindir. Tedavi yanıtını değerlendirirken fark edilebilir değişiklikler, vertebrada kalçaya göre daha erken ortaya çıkmaktadır (23).

2.3. D Vitamini

2.3.1 D Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları

Vitamin D₂, güneşe maruz kalan mantarlarda bulunur ve maya sterolü ergosterolden ultraviyole (UV) ışınlarıyla sentezlenir. Vitamin D₃ ise somon, uskumru ve ringa gibi yağ içeriği yüksek balıklarda bulunur ve deride sentezlenir. Yüzme kıyafeti giymiş bir erişkinin, UV ışınlarına minimal eritemal maruziyeti (maruziyetten 24 saat sonra ciltte hafif bir pembelik oluşturacak miktar) sonrası, ciltte üretilen D vitamini miktarı, yiyeceklerle 10.000-25.000 İnternasyonal Ünite (IU) almaya eşdeğerdir (31).

Vitamin D, kemik büyümesi ve korunması için gereklidir. 65 yaş üstü bireylerde, günlük ortalama 800 IU vitamin D desteği yapmak veya 25(OH)D₃ düzeyini 61 nmol/l'nin üzerinde tutmak, kalça kırığı riskini % 30 azaltmaktadır. Vitamin D'nin kırıklara karşı koruyucu etkisi, sadece kalsiyum Emilimi ve kemik yoğunluğu üzerindeki etkilerine bağlı olmayıp, özellikle proksimal kas gücü üzerindeki olumlu etkisine de bağlıdır (32).

Kalsitriolün ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) kalsiyum-fosfor metabolizması dışında da birçok biyolojik fonksiyonu vardır. Hücre proliferasyonunun önlenmesi ve terminal diferansiyasyonun indüklenmesi, anjiogenezin inhibe edilmesi, insülin yapımının uyarılması, renin yapımının inhibe edilmesi ve makrofajlardan katelisin üretiliminin uyarılması bunlardan bazılarıdır (31). D vitamininin, glukoz ve yağ metabolizması, bilişsel işlevler, immün fonksiyonlar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (33).

2.3.2 D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği

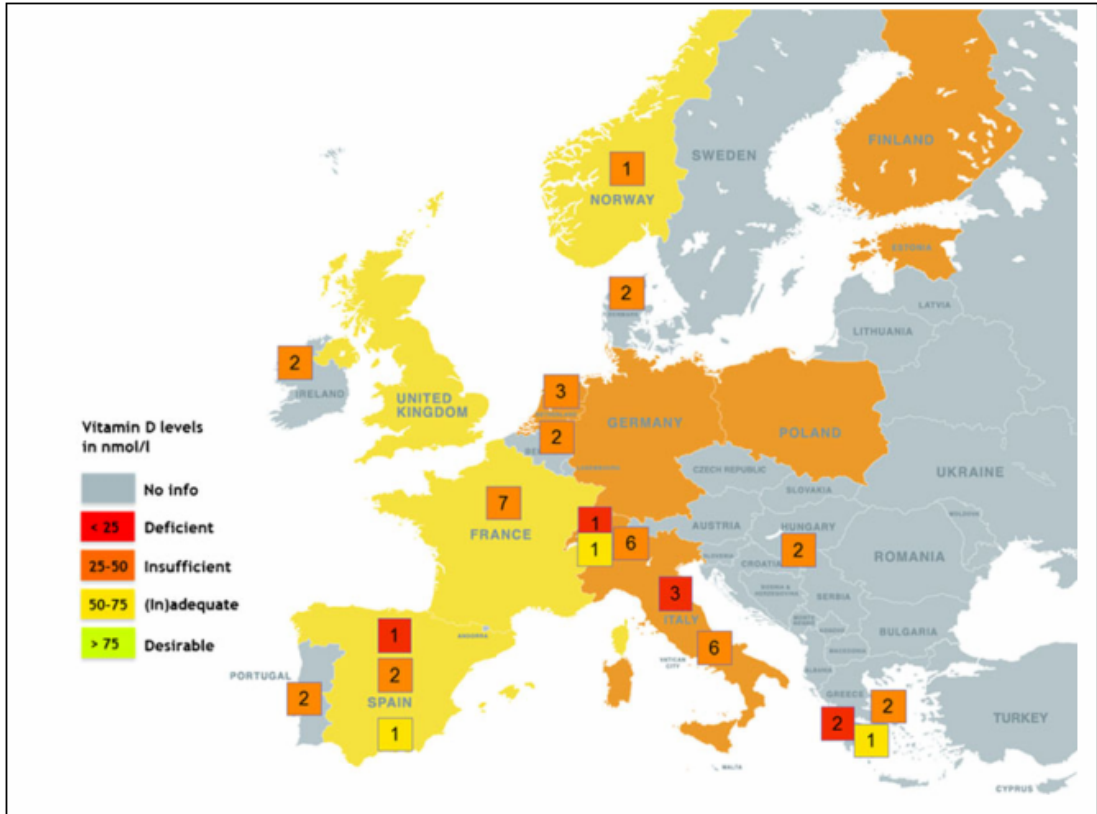
Vitamin D durumunu değerlendirmek için en iyi yöntem, yarı-ömrü 21-30 gün olan serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyini ölçmektir (28, 33). İnsanlarda, metabolik olarak en aktif bileşik $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'dür. Ancak yarı-ömrü 4-15 saattir ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ dolaşımında nmol/L konsantrasyonunda bulunurken, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pmol/L konsantrasyonunda bulunmaktadır (34).

Vitamin D düzeyi ile ilgili eşik değerler, ülkeden ülkeye ve kılavuzdan kılavuza değişiklik göstermektedir. Ulusal Osteoporoz Derneği, İngiltere için serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi < 30 nmol/L olduğunda eksiklik olduğunu, 30-50 nmol/L arasındaki değerlerin bazı bireyler için yetersiz olabileceğini ve > 50 nmol/L olduğunda neredeyse tüm toplum için yeterli olduğunu belirtmektedir (34). Bir başka kılavuzda ise 20 ng/ml altında D vitamini eksikliğinden, 21-29 ng/ml arasında D vitamini yetersizliğinden ve 30-100 ng/ml arasındaki değerlerde D vitamini yeterliliğinden bahsedilmektedir (31).

2.3.3 D Vitamini Eksikliği Prevalansı

D vitamini eksikliği, tüm dünyada yaygın görülen bir sağlık sorunudur. D vitamini eksikliği konusunda uzman, Avrupalı araştırmacıların davet edildiği uzman toplantısında, Avrupa'daki D vitamini durumunun haritası çıkarılmıştır (Şekil 2.6) ve özellikle yaşlı popülasyonun risk altında olduğu belirtilmiştir (27).

Türkiye’de de farklı yaş ve hastalık gruplarında, vitamin eksikliği ile ilgili yapılmış prevalans çalışmaları bulunmaktadır. Atlı ve ark.’nın geriatrik yaş grubundaki, toplam 420 kişide yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği % 33,4 olarak bulunmuştur (çalışmada D vitamini eksikliği <15 ng/ml olarak alınmıştır) (35).



Şekil 2.6 Avrupa’da vitamin D durumu (Kare içerisinde gösterilen sayılar yaşlılardaki daha küçük çalışmaları göstermektedir) (32)

Türkiye’de Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinden (İstanbul, İzmir ve Osmaniye şehirleri) seçilen, postmenapozal 558 kadının, serum 25(OH)D₃ düzeyleri İstanbul’da 19,7±9,6, İzmir’de 21,9±7,1, Osmaniye’de 15,4±7,0 mg/dl saptanmıştır (36).

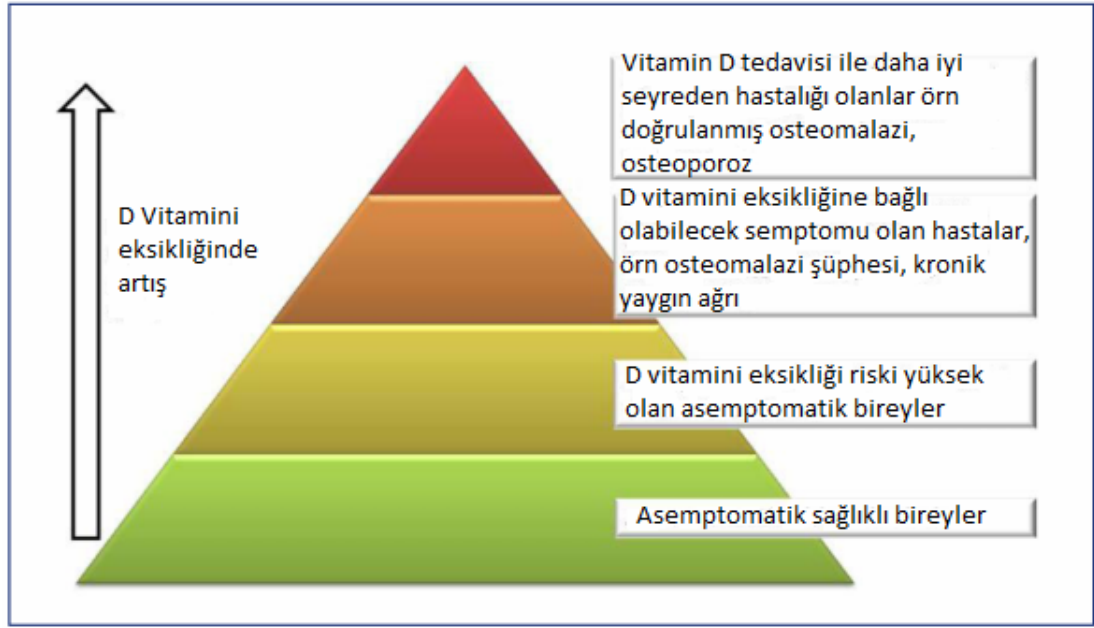
Van Der Meer ve ark.’nın yaptığı çalışmada, Avrupa ülkelerinde yaşayan Türkiye, Fas, Hindistan ve Sahra-altı Afrika’dan göç etmiş göçmenlerin serum D vitamini düzeyleri ile göç ettikleri Avrupa ülkelerinin yerli bireyleri karşılaştırılmış

ve göçmenlerin D vitamini düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durumun olası nedenleri olarak, göçmenlerin daha koyu cilt rengine sahip olmaları, kültürel ve sosyal özelliklerin farklı olması öne sürülmüştür (37).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitus tanıları bulunan 36 hastanın, ortalama serum 25(OH)D₃ düzeyi 14,2±7,0 ng/mL bulunmuştur (38). Geriatrik popülasyonda, D vitamini eksikliği ile arteriyel sertlik ve mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada, 136'sı kadın, 125'i erkek toplam 261 hastada serum 25(OH)D₃ düzeyi kadınlarda ortalama 42,5±18,1, erkeklerde 36,7±14,3, tüm grupta ise 39,7±16,6 ng/ml bulunmuştur. Bu çalışmada < 30 ng/ml olarak tanımlanan D vitamini eksikliği % 28,7 oranında saptanmıştır (39).

2.3.4 D Vitamini Eksikliği Risk Faktörleri

Serum 25(OH)D₃ düzeyi, klinik pratikte giderek artan düzeyde istenmektedir. Ancak henüz kimlerde düzey bakılması gerektiği net olarak ortaya konulamamıştır. İngiltere Ulusal Osteoporoz Derneği, bu soruya yanıt vermek için popülasyonu dört gruba ayırmıştır (Şekil 2.7). D vitamini tedavisi ile daha iyi seyreden hastalıklar grubunda, primer olarak osteomalazi ve osteoporoz yer almaktadır. Ayrıca hipokalsemi gelişimini önlemek için, osteoporoz tedavisinde kullanılan bazı potent antirezorptifleri (zoledronat veya denosumab) başlamadan önce de D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi gerekmektedir. İkinci grup, D vitamini eksikliğine bağlı olabileceği düşünülen kas-iskelet semptomları olan hastalardır. Üçüncü grup, D vitamini eksikliği riski yüksek olan asemptomatik bireylerdir. Tüm hamileler ve emziren kadınlar, 65 yaş ve üstü yaşlı bireyler, kültürel nedenlerle tüm cildi kapalı olan veya kapalı mekanlarda uzun süre geçirenler gibi güneşe maruziyeti az olan bireyler ve cilt rengi koyu olanların D vitamini eksikliği riski daha yüksektir. Dördüncü grup ise asemptomatik sağlıklı bireylerdir. Her ne kadar D vitamini eksikliği yaygın olsa da asemptomatik popülasyonun taranması önerilmemektedir (31, 34).



Şekil 2.7 D vitamini eksikliği açısından risk gruplarının şematik gösterimi (33)

2.3.5 D Vitamini Replasmanı

İngiltere Ulusal Osteoporoz Derneği, D vitamini düzeyi < 30 nmol/L olanlarda tedavi önermektedir (22). D vitamini eksikliği riski düşük olan sağlıklı erişkinlerin, günlük 400-1000 IU vitamin D₃ replasmanı alması önerilirken, elli yaş üstü, orta derecede vitamin D eksikliği riski olan bireylerin günlük 800-1000 IU vitamin D₃ alması önerilmektedir (28). Ulusal Osteoporoz Derneği de 50 yaş üstü bireylerde, günlük 800-1000 IU vitamin D₃ alımını önermektedir (22).

Vitamin D eksikliği olan bireyler, 8-12 hafta boyunca, haftalık 50.000 IU veya günlük 6000 IU vitamin D₂ veya D₃ ile tedavi edilebilirler (22, 31). Vitamin D, intramüsküler ya da oral yolla kullanılabilmesine rağmen, bireyden bireye anlamlı düzeyde değişen biyoyararlanım nedeni ile parenteral yol ilk seçenek olarak önerilmemektedir (34). Erişkinlerde günlük olarak aşılması tavsiye edilen doz 4000 IU'dur (31).

2.4 Nefrotik Sendrom ve Osteoporoz Gelişimi

2.4.1 Nefrotik Sendromlu Hastalarda Kemik Metabolizması

Normalde tüm osteoid kitlesinin % 60'ından fazlasının aktif olarak mineralize olması gerekirken, normal renal fonksiyona sahip nefrotik sendromlu hastalarda bu oran % 30-48 arasında kalmıştır (5).

Nefrotik sendromlu çocuklarda, artmış metabolik kemik hastalığı riski nedeniyle, düzenli aralıklarla kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi önerilmiştir (40). Ancak günümüzde hiçbir yöntem, mineralizasyon defektlerinin, vitamin D ve parathormonun bozulmuş homeostazından mı, yoksa kortikosteroid tedavisinin etkisine bağlı olarak mı ortaya çıktığını ayırt edememektedir (41).

2.4.2 Nefrotik Sendromlu Hastalar ve D Vitamini

Nefrotik sendromlu hastalarda, D vitamini düzeyinin düşük olduğu 1960'lı yıllardaki bazı yayınlarda gösterilmiştir ve temel neden olarak da idrarla kayıp öne sürülmüştür (5). Nefrotik sendromlu hastalarda, GFH'nin korunduğu evrelerde bile mineral metabolizmasında değişiklikler olduğu, hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm ve vitamin D düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (41).

Erişkin yaş grubunda ve normal renal fonksiyona sahip 6 nefrotik sendromlu hastanın kemik mineralizasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, serum D vitamini düzeylerinin 3,7-5,1 ng/ml arasında değiştiği bulunmuştur (5). Yine erişkin yaş grubundaki normal GFH'ye sahip 30 adet nefrotik sendromlu hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada, ortalama serum 25(OH)D₃ düzeyi 3,9±1,2 ng/ml saptanmıştır (4).

Normal renal fonksiyona sahip, yaşları 2-16 arasında değişen, 8 adet primer nefrotik sendromlu çocuğun değerlendirildiği çalışmada, serum 25(OH)D₃ düzeyleri

22±14 ng/ml bulunmuştur. Bu çalışmada, ortalama D vitamini düzeyinin diğer çalışmalara göre daha fazla bulunmasının sebebi, D vitamini bakıldığı sırada idrar protein/kreatinin oranlarının ortalama 2,1±3,6 olması olabilir (41).

2.4.3 Nefrotik Sendromlu Hastalar ve Osteoporoz Gelişimi

Nefrotik sendromlu hastalar, renal hastalığın kendisi ve tedavide sıkça kullanılan glukokortikoidler nedeniyle, artmış osteoporoz riskine sahiptirler. Nefrotik sendromlu hastalarda, normal renal fonksiyon düzeyinde bile kalsiyum metabolizmasında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Normal renal fonksiyona sahip, erişkin nefrotik sendromlu hastalarda yapılmış olan az sayıdaki çalışmalardan bir tanesi, Mittal ve ark.'nın 30 hastada anterior transiliak kemik biyopsisi ile kemik histolojisini değerlendirdikleri çalışmadır. Otuz hastanın 17'sinde (% 56,7) osteomalazi, 3 hastada (% 10) osteomalazi ile birlikte osteitis fibroza izlenmiştir. Hastaların 10'unda ise (% 33,3) normal kemik histolojisi izlenmiştir. Bu çalışmada, özellikle dikkat çekici olan veri, 3 yıl ve daha uzun süreden beri nefrotik sendrom tanısı olan tüm hastaların (toplam 14 hasta) anormal kemik histolojisine sahip olmasıdır (4).

Glukokortikoid kullanımının, serum OPG düzeyini baskıladığı ve RANKL ekspresyonunu artırdığı öne sürülmüştür. Ancak nefrotik sendromun kendisi de OPG düzeyini azaltmaktadır. Mohamed ve ark. yeni tanı konmuş ve henüz steroid tedavisi almamış nefrotik sendromlu çocuklarda, serum OPG, alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin (OC) düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük; 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyini ise daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca bu hastalara kısa bir süre steroid tedavisi (60 mg/m²/gün prednizolon, 1 ay süreyle) verildikten sonra serum OPG, OC ve ALP düzeylerinde anlamlı düşüşler olmuştur (7).

Yaşları 3-20 arasında değişen, GFH'leri normal olan, 90 nefrotik sendromlu çocukta yapılan bir başka çalışmada da, kontrol grubuna göre RANKL/OPG oranının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, hastalar aldıkları kümülatif steroid dozuna göre düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kümülatif

steroid dozu ile serum RANKL konsantrasyonu ve RANKL/OPG oranı arasında, anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, serum OPG düzeyi ile korelasyon bulunamamıştır (42).

Nefrotik sendromlu hastalarda, osteoporoz prevalansına yönelik çok fazla yayın bulunmamaktadır ve mevcut az sayıdaki yayının bir çoğu, pediatrik yaş grubunda yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, normal GFH'ye sahip nefrotik sendromlu 100 çocuğun, metabolik kemik hastalığı yönünden artmış riske sahip olup olmadığı değerlendirilmiştir. Hastaların tümü, nefrotik sendrom tedavisi için glukokortikoid kullanmış hastalar olup, kullandıkları steroid dozuna göre iki gruba ayrılmıştır. 100 çocuğun 61'inde osteopeni saptanırken, 22'sinde osteoporoz saptanmıştır (9).

Osteoporoz tanısında altın standart DXA olmakla birlikte, kantitatif ultrasonografi (QUS) gibi farklı yöntemler kullanılan çalışmalar da mevcuttur. Boraey ve ark.'nın yaptığı çalışmada, normal renal fonksiyona sahip idiopatik nefrotik sendromlu 70 çocuk ve kontrol grubu olarak da 30 adet sağlıklı çocuk, QUS ile değerlendirilmiştir. Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama T skoru $-1,99 \pm 0,74$ bulunurken, kontrol grubunda $-0,39 \pm 0,87$ bulunmuştur ($p < 0,0001$). Düşük KMD skoru ile yaş, cinsiyet, nefrotik sendrom tanı yaşı, hastalığın süresi, steroid tedavisinin süresi ve kümülatif steroid dozları çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde, sadece kümülatif steroid dozunun düşük KMD skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0,02$) (40).

Çocukluk döneminde en sık görülen glomerüler hastalık MDH'dir. Çocukların % 90'ı, steroid tedavisi ile remisyona girmektedirler ancak % 80'inde hastalık relaps etmektedir. Bu da çocukluk döneminden itibaren sık aralıklarla steroid kullanımını beraberinde getirmektedir. İlk kez 2005 yılında, Hegarty ve ark. MDH'li hastalarda, çocukluk ve adölesan dönemde uygulanan steroid tedavisinin, erişkinlik dönemindeki KMD üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Değerlendirildikleri sırada ortalama yaşları 35,5 olan toplam 34 hastanın, lomber vertebra ve femur boynu T skorları (sırasıyla -0,45 ve -0,49), kendi yaş gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ortalama Z skorlarında ise fark bulunamamıştır ve çalışmada bu

sonuç (T skorlarının düşük olup Z skorlarının etkilenmemiş olması), hastaların daha kısa boylu ve dar kemiklere sahip olmaları ile ilişkilendirilmiştir (3).

Sbrocchi ve ark.'nın yayınladığı olgu sunumunda, 10 yaşında sırt ağrısı ile başvuran nefrotik sendromlu bir erkek çocuğunda, T7 ve T8 düzeylerinde kompresyon fraktürü saptanmıştır. İlginç olan, 5 yaşından beri sık tekrarlayan, steroidde yanıtı nefrotik sendrom nedeni ile 10.146 mg/m^2 kümülatif dozda steroid kullanan hastanın, lomber KMD Z skoru -0,5, total vücut KMD skorunun -0,4 oluşudur. Kemik dansitesi normal sınırdaki iken, yapılan transiliak kemik biyopsisinde, trabeküler kemik hacminde azalma ve kortikal incelmeye gibi osteoporozun temel işaretleri bulunmuştur. Muhtemel bir açıklama olarak, vertebradaki glukokortikoidle ilgili değişikliklerin, standart anteroposterior KMD ölçümüne duyarlı olmadığı öne sürülmüştür (6).

Steroidde bağımlı veya dirençli nefrotik sendrom hastalarında, sık tercih edilen immünsüpresiflerden biri de siklosporindir. Renal transplant hastalarında, siklosporinin osteoporozu neden olabileceği yönünde bazı çalışmalar mevcut olsa da, erişkin nefrotik sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada, steroidde ek olarak siklosporin alan hastalarda osteoporoz riskinin artmadığı saptanmıştır (43).

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışma 2012-2013 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda poliklinik ve klinikte değerlendirilmiş olan, primer nefrotik sendromlu hastaların dosyaları taranarak yapıldı. Çalışmaya 18 yaş üzeri, normal renal fonksiyona sahip hastalar alındı. Çalışmaya dâhil edilmeleri için hastaların KMD'lerinin yapılmış olması ve KMD'nin yapıldığı tarihten önce veya sonraki bir ay içinde, serum kreatinin, albumin, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, 25(OH)D₃ ve 24 saatlik idrarda kantitatif protein düzeylerinin bakılmış olması şartı arandı. Hastalar D vitamini açısından değerlendirilirken, 25(OH)D₃ düzeyinin < 20 mcg/L olması D vitamini eksikliği, 20-30 mcg/L olması ise D vitamini yetersizliği olarak kabul edildi.

Hastaların GFH'leri, yaş ve serum kreatinin düzeyleri kullanılarak '*Modification of Diet in Renal Disease*' (MDRD)' formülü ile hesaplandı ve < 60 ml/dk/1,73 m² olanlar çalışmaya dâhil edilmedi (44).

Tüm hastaların laboratuvar tetkikleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı ve Endokrinoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştı. Serum kreatinin düzeyi, Jaffe hız yöntemiyle; proteinüri düzeyi, Pirogallol kırmızısı yöntemiyle; serum albumin, bromkrezol moru yöntemiyle; serum kalsiyum düzeyi, iyon selektif elektrod ile potansiyometrik olarak; serum fosfor düzeyi, fosfoamonyum molibdat yöntemiyle; serum ALP, AMP yöntemiyle enzimatik olarak ölçülmüştü. Bu ölçümlerin hepsi, Beckman Coulter Unicel DXC₈₀₀ kimyasal analizörü ile yapılmıştı. Serum PTH düzeyi, Beckman Coulter Unicel DXI₈₀₀ immünoassay cihazıyla, kemiluminesans yöntemi kullanılarak değerlendirilmişti. Serum 25(OH)D₃, Shimadzu LCMS-8040 marka cihazla, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle ölçülmüştü.

Hasta dosyaları taranarak, renal biyopsi yapılanların sonuçları değerlendirildi ve hastalar nefrotik sendrom etyolojileri yönünden gruplara ayrıldı. Hastaların nefrotik sendrom tanı yaşları kaydedildi ve KMD ile değerlendirildikleri sırada, nefrotik sendrom tanısı almalarının üzerinden kaç ay süre geçmiş olduğu hesaplandı. Nefrotik sendrom tanısı aldıkları ve KMD ile değerlendirildikleri sıradaki proteinüri düzeyleri kaydedildi. Hastaların KMD'lerinin yapıldığı tarih, vertebra T ve Z skorları ile femur total T ve Z skorları kaydedildi. Hastaların tamamının KMD'si, QDR Explorer (Hologic Inc.) ile ölçülmüştü.

Çalışmamızdaki hastalar, yaş gruplarına göre 5 gruba ayrıldı ve her grubun femur ve vertebra T skorlarına bakıldı. Türk kadınlarında yapılmış olan ve hastaların yaş gruplarına göre tabakalandırıldığı, bir başka çalışmadaki hastalar, kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak alınan hastaların, vertebra/femur T ve Z skorlarıyla, bizim çalışmamızdaki hastaların skorları karşılaştırıldı.

Hastaların FRAX skorlarının hesaplanması için gerekli olan veriler dosyalar taranarak elde edildi. Dosyalardan sağlanamayan veriler olduğunda, hastalara Avicenna veritabanında kayıtlı iletişim adreslerinden ulaşılarak, eksik veriler temin edilmeye çalışıldı. FRAX skorları, <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp> adresinde bulunan hesaplama aracındaki Türkiye bölümü seçilerek hesaplandı.

Hastalara nefrotik sendrom tanısı konulduktan sonra, nefrotik sendrom ile ilgili almış oldukları immünsüpresif ilaçların isimleri, bu ilaçların başlangıç ve kesilme tarihleri ile dozları kaydedildi. Yine hastaların kullanmış oldukları renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokörleri kaydedildi.

3.2 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Nefrotik sendrom tanısı almış olmak

- 18 yaş üzerinde olmak
- GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m² ve üzerinde olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Pediatrik yaş grubunda olmak
- GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması
- Daha önce osteoporoz tanısı alıp, bisfosfanad, seks hormonu, selektif östrojen reseptör modölatörü, teriparatid, kalsitonin, denosumab grubu ilaçlardan birini kullanmış olmak
- Osteoporozu neden olabilecek antiepileptik ilaç, heparin, gonadotropin salgılatıcı hormon(GnRH) agonisti, tiazolidinedionlar veya lityum kullanmış olmak
- Nefrotik sendrom dışında sekonder osteoporoz nedeni olabilecek genetik, endokrin, hematolojik ve gastrointestinal hastalıklardan birine sahip olmak
- Tirotoksikoz
- Yeme bozuklukları
- Cushing Sendromu
- Hiperparatiroidi
- Tip 1 diabetes mellitus
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Kronik karaciğer parankim hastalığı
- Çölyak hastalığı
- Malabsorpsiyon sendromları
- Romatoid artrit

- Ankilozan spondilit
- Sistemik lupus eritematozus
- Lösemi
- Lenfoma
- Multipl myelom
- Hemokromatoz
- Talasemi
- Orak hücreli anemi
- Organ transplantasyonu (kalp, karaciğer, böbrek, akciğer)

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 15.0 U.S paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (en küçük-en büyük), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

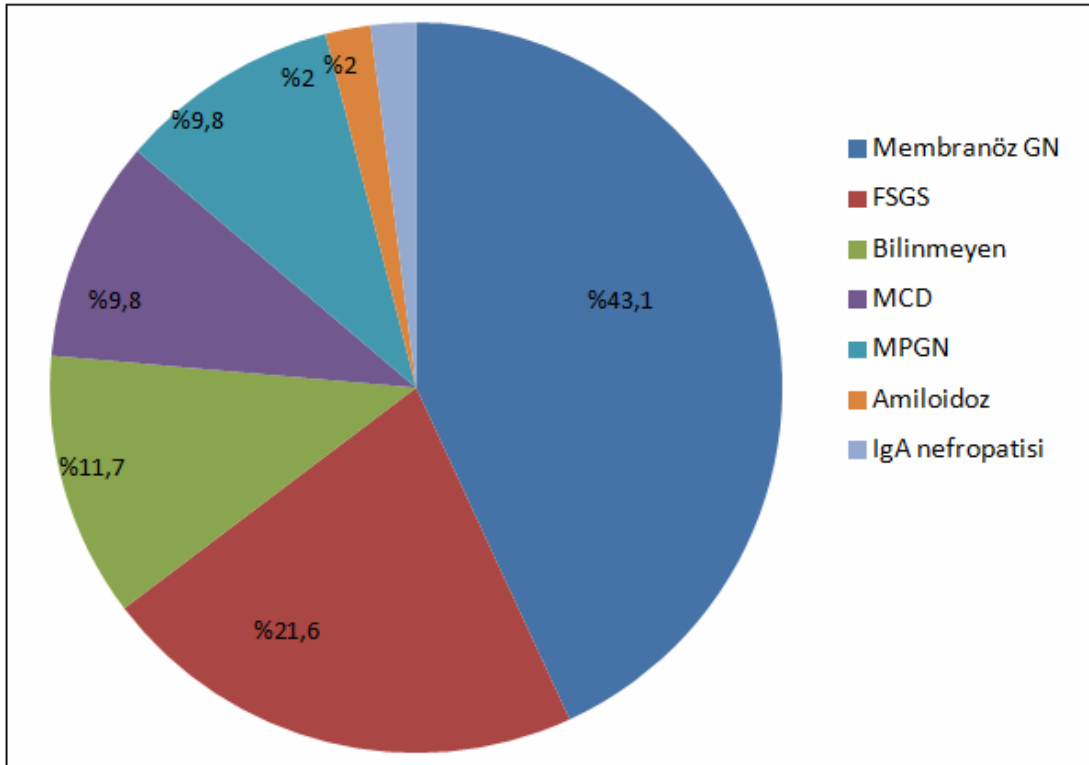
Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken, dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile, normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Proteinüri ile 25(OH)D₃ arasındaki ilişki, Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Çalışmada saptanan ortalamalar ile benzer çalışmalarda saptanan ortalamalar yönünden farkın önemliliği, One Sample T Test ile araştırıldı. Vertebra ve femur T skorları arasındaki farkın anlamlılığı Paired T Test ile araştırıldı. Sonuçlar değerlendirildiğinde, $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

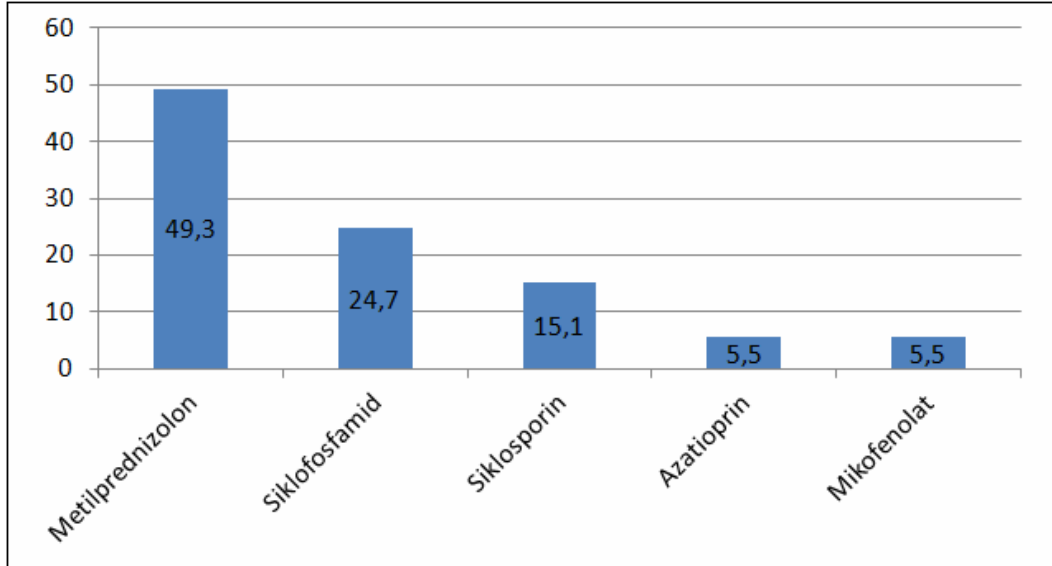
Çalışmaya 33 kadın (% 64,7) ve 18 erkek (% 35,3) olmak üzere toplam 51 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması $43,9 \pm 13,9$ 'du. Hastaların nefrotik sendrom tanı alma yaşları ortalama $40,5 \pm 13,9$ yaş iken, KMD çekildiği sırada nefrotik sendrom tanısı almaları üzerinden geçen zaman 18 aydı (1-300 ay).

Toplam 45 hastanın renal biyopsi sonucuna ulaşıldı. Hastaların nefrotik sendrom etyolojileri değerlendirildiğinde, en çok membranöz glomerülonefrit (% 43,1) ve focal segmental glomerüloskleroz (% 21,6) ile karşılaşıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Hastaların nefrotik sendrom etyolojilerine göre dağılım yüzdeleri

Nefrotik sendromlu hastalarda osteoporoz gelişimi için önemli risk faktörlerinden olan glukokortikoid kullanımı açısından bakıldığında, 51 hastanın 37'sinde (% 72,5) glukokortikoid kullanım öyküsü varken, 14'ü (% 27,5) glukokortikoid kullanmamıştı. Çalışmaya alınan hastalara nefrotik sendrom tedavisi için verilen immünsüpresifler; metilprednizolon, siklofosfamid, siklosporin, azatioprin ve mikofenolat mofetil olmak üzere toplam beş çeşitti. En çok tercih edilen immünsüpresif glukokortikoid olup, toplam 36 hasta tek başına veya diğer immünsüpresiflerle birlikte glukokortikoid kullanım öyküsüne sahipti. İkili kombinasyon tedavisinde ise, en çok metilprednizolon ve siklofosfamidin tercih edildiği saptandı. Şekil 4.2'de immünsüpresiflerin tercih edilme yüzdeleri görülmektedir.



Şekil 4.2 Tedavide kullanılan immünsüpresiflerin tercih edilme yüzdeleri

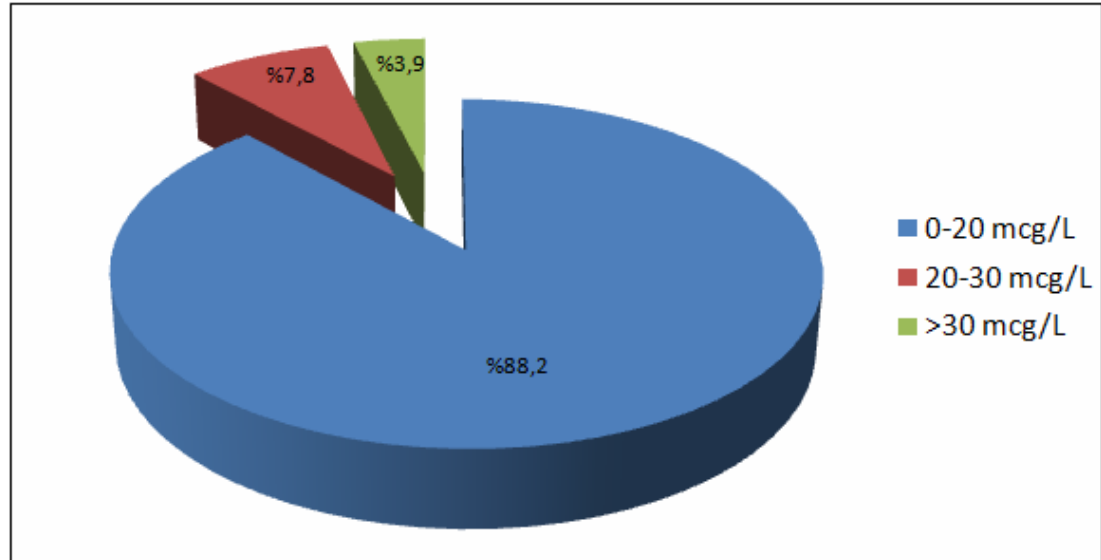
4.2 Hastaların Laboratuvar Tetkiklerinin Sonuçları

Hastaların KMD'sinin yapıldığı sırada bakılan serum albumin, kreatinin, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, 25(OH)D₃ ve proteinüri düzeyleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların laboratuvar tetkiklerinin sonuçları ve referans aralıklar

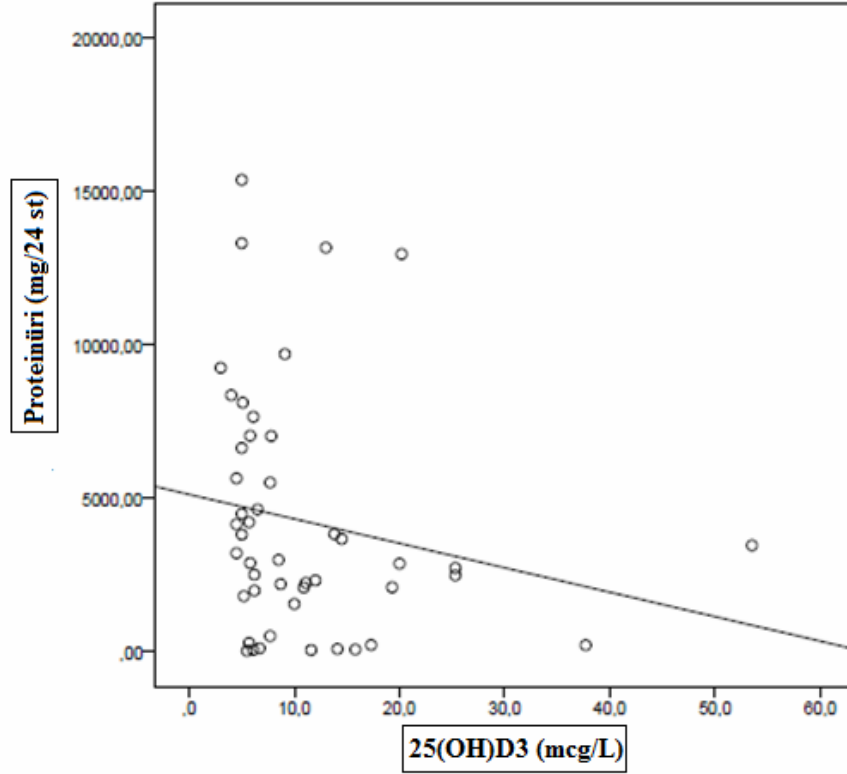
Laboratuvar Parametresi	Normal Aralık ve Birim	Sonuç
Serum kreatinin	0,5-0,9 mg/dL	0,7±0,2
GFH	> 90 ml/dk/1.73 m ²	110,8±37,0
Proteinüri(median)	< 140 mg/24 saat	3000 (40-15.364)
Serum albumin	3,5-5,2 g/dL	3,0±0,9
Serum kalsiyum	8,6-10,2 mg/dL	8,9±0,5
Düzeltilmiş serum kalsiyum	8,6-10,2 mg/dL	9,6±0,4
Serum fosfor	2,7-4,5 mg/dL	3,8±0,6
Serum PTH	12-88 pg/mL	40,8±14,8
Serum ALP	35-104 U/L	56,9±19,2
Serum 25(OH)D ₃	>30 mcg/L	11,2±9,2

Hastalar serum 25(OH)D₃ düzeylerine göre gruplandırıldılar. D vitamini düzeyi, 30 mcg/L üzerinde olan hastaların yüzdesi sadece % 3,9 idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Serum 25(OH)D₃ düzeylerine göre hastaların dağılımı

Hastaların proteinüri düzeyi ile serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r = -0,36$, $p < 0,05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Proteinüri ile serum 25(OH)D₃ arasındaki ilişki

4.3 Hastaların Kemik Mineral Dansitometri Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen toplam 51 hastanın DXA ile yapılan KMD ölçümleri değerlendirildi. Tüm hastaların, hem femur hem de lomber vertebra bölgelerinin ölçüm sonuçları mevcuttu. Hastaların vertebra T skorlarının ortalaması $-0,8 \pm 1,1$ iken, femur T skorlarının ortalaması $-0,2 \pm 1,0$ idi. Bu iki ortalama arasındaki fark karşılaştırıldığında, vertebra T skorlarının femur boynuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi ($p < 0,05$).

Hastalar KMD sonuçlarına göre; normal kemik yoğunluğuna sahip olanlar, osteopenikler ve osteoporotikler olarak üç grupta değerlendirildi. Toplam 51 hastanın

6'sında (% 11,8) osteoporoz izlenirken, 23'ünde (% 45,1) osteopeni saptandı. Osteoporozu olan hastaların tamamının tanısı, vertebra bölgesindeki değerlendirmeye göre konulmuştu. Femur bölgesinde osteoporozu olan hiçbir hasta saptanmadı.

Tablo 4.2 KMD sonuçlarına göre hastaların dağılımı

	Normal KMD	Osteopenik	Osteoporotik
Vertebra	28 (% 54,9)	17(%33,3)	6(%11,8)
Femur	35 (% 68,6)	16(%31,4)	-

Hastalar yaş gruplarına göre 5 gruba ayrıldı ve her grubun femur ve vertebra T skorlarına bakıldı. Bu değerler, daha önce Türk kadınlarında yapılmış olan ve hastaların yaş gruplarına göre tabakalandırıldığı, bir başka çalışmadaki femur ve vertebra T skorları ile karşılaştırıldı. Nefrotik sendromlu hastalardan 30-40 yaş grubunda olanların, vertebra ve femur T skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken, 50-60 yaş grubunda, sadece femur bölgesinde kontrol grubuna göre daha yüksek T skoru saptandı ($p=0,02$). Diğer yaş gruplarının vertebra ve femur T skorlarında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Tablo 4.3 Hastaların yaş gruplarına göre ayrımı yapıldıktan sonra ortalama vertebra ve femur T skorları

Yaş Grubu	Hasta Sayısı	<u>Vertebra T Skoru</u>	<u>Femur T Skoru</u>
20-30	10	-0,7 $\pm$ 0,6	-0,4 $\pm$ 1,0
30-40	12	-1,1 $\pm$ 0,8	-0,5 $\pm$ 1,0
40-50	12	-0,7 $\pm$ 1,1	0,1 $\pm$ 1,1
50-60	12	-0,7 $\pm$ 1,6	0,1 $\pm$ 1,0
>60	5	-1,3 $\pm$ 1,1	-0,9 $\pm$ 0,7
Total	51	-0,8 $\pm$ 1,1	-0,2 $\pm$ 1,0

Tablo 4.4 Hastaların vertebra ve femur T skorları ile kontrol grubunun T skorlarının karşılaştırılması

Yaş Grubu	Çalışma Hastalarının Vertebra T Skoru	Kontrol Grubunun Vertebra T Skoru	P Değeri	Çalışma Hastalarının Femur T Skoru	Kontrol Grubunun Femur T Skoru	P Değeri
20-30	-0,75±0,63 (n=10)			-0,49±1,02 (n=10)		
30-40	-1,10±0,87 (n=12)	0,04±1,07 (n=21)	0,001	-0,59±1,05 (n=12)	1,13±0,06 (n=21)	0,000
40-50	-0,71±1,11 (n=12)	-0,58±1,44 (n=69)	0,678	0,18±1,13 (n=12)	-0,33±1,03 (n=69)	0,145
50-60	-0,71±1,68 (n=12)	-1,05±1,40 (n=142)	0,508	0,11±1,01 (n=12)	-0,63±1,13 (n=142)	0,027
>60	-1,3±1,19 (n=5)			-0,96±0,72 (n=5)		

4.4 Hastaların FRAX Risk Skorları

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların FRAX risk skorları hesaplandı. Risk skorlaması yapılırken; yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, daha önceki kırık öyküsü, ailede kalça kırığı olup olmadığı, sigara, alkol, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit veya sekonder osteoporoza neden olabilecek hastalık varlığı ve femur boynu T skoru kullanıldı. Bu verilerle ilgili sonuçlara bakıldığında, romatoid artrit veya sekonder osteoporoz öyküsü olan hasta yoktu. Risk hesaplamasında alkol kullanımı ile ilgili yapılan değerlendirmede, hiçbir hasta risk faktörü oluşturacak düzeyde alkol kullanmıyordu (Risk oluşturan düzey günlük 3 ünite veya daha fazla alkol kullanımı olarak belirtilmiştir ve ülkeden ülkeye bir miktar değişmekle beraber bir ünite alkol 8-10 g'dır).

Risk skorlaması kapsamında hastaların boy ve kiloları da değerlendirildi. Hastaların ortalama vücut ağırlıkları 71,1±12,7 kg iken, boy ortalamaları 164,3±8,1 cm idi. Beden kitle endeksleri hesaplanan hastaların ortalaması 26,4±5,0 kg/m² idi ve hastaların 11 tanesi (% 21,5) obezdi.

Hastaların major osteoporotik kırık riski ve kalça kırığı riski hesaplandı. Hastaların 10 yıl içindeki major osteoporotik kırık riski ortalama % $6,0 \pm 3,3$ idi. On yıllık kalça kırığı riski % 0 ile % 4,7 arasında değişmekte olup, sadece bir hastada % 13 saptanmıştı.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Nefrotik sendromlu hastalarda osteoporoz prevalansının değerlendirildiği bu çalışma, yetişkin nefrotik sendromlularda osteoporoz ile ilgili yapılmış az sayıdaki çalışmadan biridir ve Türkiye’de bu konudaki ilk çalışmadır. Hepsi erişkin yaş grubundaki toplam 51 hastayı içeren bu çalışmada, osteoporoz sıklığı % 11,8 bulunmuştur.

Bugüne kadar osteoporoz ile ilgili Türkiye’de yapılmış olan en büyük çalışma FRACTURK çalışmasıdır. Elli yaş ve üstü kadın ve erkek 26.424 bireyin değerlendirildiği bu çalışmada, osteoporoz prevalansı erkeklerde % 7,5, kadınlarda % 12,9 bulunmuştur (24). Örneklem büyüklükleri ve her iki örneklemin yaş ortalamasındaki farklılıklar nedeniyle, iki çalışma arasında karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla birlikte, bizim çalışmamızda yaş ortalamasının daha düşük olduğu, bazı hastalara henüz steroid başlanmamış olduğu ve hastaların tekrarlayan steroid tedavilerine maruz kalacağı düşünülürse, bu oran önem kazanmaktadır. Bu bakımdan önemli olan bir diğer nokta, çalışmamızda % 11,8’lik osteoporoz oranı yanında, % 45,1 oranında osteopeni saptamış olmamızdır. Bu da, hasta grubunun ilerleyen yaşlarda osteoporoz açısından tehdit altında olduğunu göstermektedir.

Yaraman ve ark’nın, Türk kadın toplumunda DXA ile ölçülen lomber ve femur KMD değerlerini, yaş gruplarına göre değerlendirdiği çalışmada, lomber T skoru 30-39 yaş grubunda ortalama $0,04 \pm 1,07$; 40-49 yaş grubunda $-0,58 \pm 1,44$; 50-59 yaş grubunda $-1,05 \pm 1,4$; 60-69 yaş grubunda $-1,87 \pm 1,22$; 70-79 yaş grubunda $-1,97 \pm 1,26$ idi. Femur boynu T skorlarına bakıldığında ise, 30-39 yaş grubunda ortalama $1,13 \pm 0,06$; 40-49 yaş grubunda $-0,33 \pm 1,03$; 50-59 yaş grubunda $-0,63 \pm 1,13$; 60-69 yaş grubunda $-1,32 \pm 0,98$ idi (45). Bu çalışma ile karşılaştırma yapabilmek için, çalışmamızdaki hastalar, benzer şekilde yaş gruplarına ayrıldı. Nefrotik sendromlu hastalardan 30-40 yaş grubunda olanların, vertebra ve femur T skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken, 50-60 yaş grubunda, sadece femur bölgesinde kontrol grubuna göre daha yüksek T skoru saptandı ($p=0,02$).

Diğer yaş gruplarında vertebra ve femur T skorları, nefrotik sendromlu hastalar ile kontrol grubu olarak alınan hasta grubunda benzerdi. Özellikle genç yaş grubunda T skorlarının anlamlı olarak daha düşük bulunması ilgi çekici olsa da, kontrol grubunun sadece kadınlardan oluşması, örneklem sayılarının küçük olması gibi nedenler, sonuçları yorumlamayı güçleştirmektedir.

FRAX, hastaların 10 yıllık major osteoporotik kırık riskini ve kalça kırığı riskini değerlendirmek amacıyla, DSÖ tarafından 2008’de geliştirilen bir risk hesaplama aracıdır (30, 46). FRAX öncesinde osteoporoz için tedavi kararı verilirken, temel olarak KMD T skoru göz önünde bulunduruluyordu. Ancak T skoru aynı olan iki hastanın, değişen risk faktörlerine bağlı olarak, kırık riskleri birbirinden çok farklı olabilmektedir. Örnek vermek gerekirse; 68 yaşında T skoru -1,6 olan ve annesinde kalça kırığı öyküsü olan birinin, 10 yıllık major kırık riski % 16, 10 yıllık kalça kırığı riski % 2,1 olup bu hastada tedavi önerilmemektedir. Ancak T skoru yine -1,6 olup, hiçbir risk faktörü bulunmayan hastanın yaşı 82 olduğunda 10 yıllık kırık riski % 13, 10 yıllık kalça kırığı riski % 3,7 olup bu hastada tedavi önerilmektedir (47). Vertebra veya femur boynu T skoru -1,0 ile -2,5 arasında olup, 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq$ % 3 veya major osteoporotik kırık riski $\geq$ % 20 olan, $\geq$ 50 yaş erkekler ve postmenapozal kadınlarda tedavi önermektedir.

Biz de çalışmamızda, hastaların FRAX skorlarını hesapladık. Sadece bir hastada, 10 yıllık major osteoporotik kırık riski % 20 idi. Geri kalan tüm hastaların 10 yıllık major osteoporotik kırık riski % 20’nin altındaydı. On yıllık kalça kırığı riski $\geq$ % 3 olan toplam 3 hasta vardı. Hastalardan ilki 40 yaşında, vertebra T skoru -1,1; femur T skoru -1,7; 10 yıllık kalça kırığı riski % 4,7 olan, kırık öyküsü ve steroid kullanımı olan kadın hastaydı. İkinci hasta 39 yaşında, vertebra T skoru -2,8; femur T skoru -1,9; 10 yıllık kalça kırığı riski % 13 olan erkek hastaydı. Bu hasta uzun süredir steroid kullanan, sigara içen ve kırık öyküsü bulunan bir hastaydı. Son hasta ise 40 yaşında, vertebra T skoru -1,9; femur T skoru -1,6; 10 yıllık kalça kırığı riski % 3,5 olan bir hastaydı. Sahip olduğu risk faktörleri steroid ve sigara kullanımı idi. Her üç hastanın da serum 25(OH)D₃ vitamini düzeyi < 10 mcg/L idi. Tedavi başlama kararı açısından değerlendirildiğinde, ikinci hastada sadece KMD sonucu ile antirezorptif tedavi başlama endikasyonu zaten mevcuttur. Ancak birinci ve üçüncü

hastada; sadece T skorlarına bakılarak tedavi konusunda net karar verilemezken, FRAX ile değerlendirildiklerinde, antirezorptif tedavi endikasyonu olduğu görülmektedir.

FRAX sadece 2008 yılından beri kullanıldığından, klinik kullanımını değerlendiren veriler kısıtlıdır. Ayrıca, FRAX'ın kullanılmaması önerilen ve yanlış sonuç verebildiği düşünülen durumlar mevcuttur. T skoru -1'den daha iyi olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada, hem T skoru -1'den daha iyi olan hastaların olması, hem de < 40 yaş hastaların olması, bu skorlama sisteminin kullanımı ile ilgili soru işaretleri doğurmaktadır. FRAX'ın yanıltıcı olabileceği bir başka durum ise, femur bölgesi T skoru iyi olup, vertebra T skoru düşük olan hasta grubudur. Bizim hasta popülasyonumuzda da, vertebra T skorları femur T skorlarından anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca, steroid kullanan hastalarda da FRAX'ın kullanımıyla ilgili birtakım soru işaretleri bulunmaktadır (46).FRAX skoru hesaplanırken; glukokortikoid tedavisi, sadece evet ya da hayır yanıtı ile değerlendirilen kategorik bir veri olarak ele alındığından, özellikle yüksek doz steroid kullanan ve hala tedavi altında olan hastalarda, riskin olduğundan düşük hesaplandığı öne sürülmektedir (47). Tüm bu eksiklikler ve soru işaretlerinden hareketle, nefrotik sendrom gibi özel hasta gruplarında, osteoporoz ile ilgili yeni risk skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulduğu sonucu çıkarılabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar, steroide bağlı kırık riskinin 2,5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri gibi düşük dozlarda bile arttığını göstermiştir ve artan dozla birlikte kırık riski artmaktadır (47). Çalışmamızdaki toplam 51 hastanın 37'sinde (% 72,5) glukokortikoid kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların steroid kullanım süresi ortalama $12,7 \pm 10,4$ ay idi. Kümülatif steroid dozu ile, KMD sonuçlarının karşılaştırılması da planlanmıştı. Ancak nüks tedavileri sırasında kullanılan steroid dozlarına hasta kayıtlarından tam olarak ulaşmak mümkün olmadığından, bu konuda değerlendirilme yapılamamıştır. Nefrotik sendromlu hastalarda steroid dozu ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren, kümülatif doz ile ilgili eşik değer önerebilecek çalışmalara gereksinim vardır.

Glukokortikoidlerin kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri klinisyenler tarafından yıllardır bilinmesine rağmen, glukokortikoide bağlı osteoporozun tanı ve tedavisi ihmal edilmektedir (27, 47). Çalışmamızda değerlendirilen hastaların % 11,8'i osteoporotik, % 45,1'i osteopenik olmalarına rağmen, hiçbiri kalsiyum+D vitamini desteği ya da antirezorptif tedavi almıyordu.

Çalışmamızda dikkat çeken bir başka sonuç, hastaların vertebra T skorlarının ortalaması $-0,8 \pm 1,1$ iken, femur T skorlarının ortalaması $-0,2 \pm 1,0$ idi. Bu iki ortalama arasındaki fark karşılaştırıldığında, vertebra T skorlarının femur boynuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi ($p < 0,05$). Bu sonuç, glukokortikoidlere bağlı olarak kırık riskinin en çok vertebra bölgesinde arttığını belirten çalışmalarla uyumluydu (3, 8). Steroid kullanımına bağlı osteoporozu olan hastalar, primer osteoporozlu bireylere göre daha fazla vertebra kırığı yaşamakta ve bu kırıklar daha yüksek kemik mineral yoğunluğunda gerçekleşmektedir (48). Bilindiği gibi, osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların vertebral, vertebra dışı ve kalça kırığı riskini azaltmada etkileri birbirinden farklıdır. Örneğin alendronat, risedronat, zoledronik asit ve denosumab, bu bölgelerin tamamında kırık riskini azaltmada etkili iken; kalsitonin, raloksifen ve ibandronatın vertebra dışı ve kalça kırığı riskini azalttığı gösterilememiştir (23). Dolayısıyla, vertebra T skorlarını anlamlı olarak daha düşük bulduğumuz bu hasta grubunda, osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların tamamı, hastaların bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak tercih edilebilir. Ancak, özellikle ilerleyen yaşla birlikte, vertebradaki kompresyon fraktürleri açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, yıllık boy ölçümleri ve gerekirse direkt grafiilerle kırıklar açısından taranmalıdır.

Nefrotik sendromlu hastalarda, vitamin D bağlayıcı proteinlerin idrarla kaybedilmesi nedeniyle, $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamininin düşük olduğunu belirten yayınlar mevcuttur ve serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi ile proteinüri arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (4, 49). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi değerlendirilmişti. Hastaların tümünün GFH'si $\geq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ idi. Hiçbirisi D vitamini replasmanı almayan bu hastaların, serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi ortalama $11,2 \pm 9,2 \text{ mcg/L}$ idi. Serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi ile proteinüri arasındaki ilişki

incelendiğinde ise, istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.36$, $p < 0.05$).

D vitamini yetersizliği ve eksikliği, tüm dünyada ve Türkiye’de yaygın olarak görülen bir sorundur (25, 28, 29, 32). Ancak nefrotik sendromlu hastalarda serum 25(OH)D₃ düzeyi, risk altında olan diğer hasta gruplarına göre çok daha düşük saptanabilir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastalıkları Anabilim Dalı Osteoporoz İzlem Polikliniği’nde yapılan 940 hastalık bir çalışmada, serum 25(OH)D₃ düzeyi ortalama $26,1 \pm 18,6$ mcg/L idi. Buna karşın, bizim çalışmamızdaki hastaların D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü (50).

Hastalar, serum D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiğinde, hastaların % 88’inde D vitamini eksikliği mevcutken, % 7,8’inde D vitamini yetersizliği mevcuttu. Hastaların sadece % 3,9’unun D vitamini düzeyinin > 30 mcg/L olması, bu hasta grubunun ne kadar büyük risk altında olduğunu gösteren bir veriydi. Çalışmadaki hastaların tamamının D vitamini düzeyine Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji Laboratuvarı’nda bakılmıştı. Ancak, hastaların serum D vitamini düzeyleri yılın farklı mevsimlerinde değerlendirilmişti. Mevsimsel değişikliklerin serum D vitamini üzerine etkisi bilindiğinden, çalışmadaki bu heterojenitenin sonuçları bir miktar etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz.

Günümüzde, D vitamininin kalsiyum ve kemik metabolizması dışında birçok fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir. Bilinen fonksiyonları dışında, glukoz ve yağ metabolizması, bilişsel fonksiyonlar, immün fonksiyonlar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olduğu öne sürülmektedir (33). Yeni yayınlanmış bir çalışmada, renal transplantlı hastalarda serum 25(OH)D₃ düzeyi ile graft böbreğin fonksiyonundaki azalma arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçta, vitamin D eksikliğinin immünomodulator etkiyle, graft fonksiyonlarında azalmaya neden olabileceği öne sürülmüştür (51). Etkileri bu kadar geniş olabilen D vitamini günlük pratikte yeterli değerlendirilmemektedir. Çalışmamızda saptadığımız çok yüksek orandaki D vitamini yetersizliği ve eksikliğinden yola çıkılarak, bu riskli hasta grubunda D vitamini eksikliği semptomlarının sorgulanması ve rutin olarak serum D vitamini düzeyi bakılması önerilebilir. Bu konuda yapılacak çalışmalarda, D vitamini

replasmanı sonrası hastalarda semptomlar ve yaşam kalitesinde düzelme, glukoz metabolizması, kanser gibi sonlanım noktalarını değerlendirecek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nefrotik sendromlu hastalarda GFH korunmuş bile olsa, D vitamini düşüklüğü ve hipokalsemiye bağlı sekonder hiperparatiroidi geliştiği öne sürülmüştür (41). Ancak bizim çalışmamızda ortalama PTH düzeyi $40,8 \pm 14,8$ pg/mL olup, 51 hastanın tamamında serum PTH düzeyi normal aralıktaydı. Hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum düzeylerine de bakıldığında, hiçbir hastada hipokalsemi yoktu. Hipokalsemi gelişmemiş hastalardan oluşan örneklem nedeniyle, sekonder hiperparatiroidi saptanmamış olabilir. Ancak Mittal ve ark.'nın, normal renal fonksiyonlu nefrotik sendromlu hastalarda yaptığı çalışmada da, benzer şekilde PTH düzeyleri iki hasta hariç normal düzeylerde bulunmuştur (4). Normal renal fonksiyona sahip nefrotik sendromlu hastalarda PTH düzeyini değerlendiren daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, nefrotik sendromlu hastalarda D vitamini eksikliği oldukça sıktır. Hem nefrotik sendromun kendisi, hem de tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak hastalar osteoporoz açısından artmış risk altındadırlar. Bu hastalarda tanı konulduğu andan itibaren kemik sağlığı üzerinde de önemle durulmalıdır. Gelecekte yapılacak daha fazla hasta sayılı, randomize, prospektif çalışmalar konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını ve böylelikle de daha uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirebilmesini sağlayacaktır.

6. ÖZET

ERİŞKİN NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA OSTEOPOROZ PREVALANSI VE OSTEOPOROZ GELİŞİMİ İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Giriş: Nefrotik sendrom proteinüri, hipoalbuminemi, ödem, hiperkolesterolemi ile seyreden bir tablodur. Proteinüri ile birlikte 25(OH)D₃ kaybı da olduğundan nefrotik sendromlu hastaların osteomalaziye eğilimli oldukları eskiden beri bilinmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda glomerüler filtrasyon hızı normal olsa dahi, kalsiyum-kemik metabolizmasının bozulduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ayrıca nefrotik sendrom tedavisinde yaygın olarak kullanılan glukokortikoidler de hastalarda osteoporoz riskini artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, erişkin yaş grubundaki primer nefrotik sendromlu hastalarda, osteoporoz prevalansını belirleyip, osteoporoz ile ilgili risk faktörlerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2012-2013 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda poliklinik ve klinikte değerlendirilmiş olan nefrotik sendromlu hastaların dosyaları taranarak yapıldı. Onsekiz yaş ve üzeri, GFH ≥ 60 ml/dk/1,73 m² olan hastalar dâhil edildi ve bu hastaların serum kreatinin, albumin, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon, alkalen fosfataz, 25(OH)D₃, 24 saatlik idrarda kantitatif protein düzeyleri, DXA ile yapılmış kemik mineral dansitometri sonuçları değerlendirildi. Çalışmada kontrol grubu olmadığından hastaların vertebra ve femur T skorları daha önce Türkiye'de yapılmış olan bir başka çalışmada elde edilen sonuçlarla da karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 33 kadın (% 64,7) ve 18 erkek (% 35,3) olmak üzere toplam 51 hasta alındı. Katılımcıların yaş ortalaması 43,9 $\pm$ 13,9 idi. Renal biyopsi sonuçlarına bakıldığında en çok membranöz glomerulonefrit (% 43,1) ve fokal segmental glomeruskleroz (% 21,6) ile karşılaşıldı. Hastaların serum 25(OH)D₃ düzeyi ortalama 11,2 $\pm$ 9,2 mcg/L idi. Hastaların % 88,2'sinin serum 25(OH)D₃

düzeyi 0-20 mcg/L arasında iken, % 7,8'inin 20-30 mcg/L arasındaydı. Sadece % 3,9'luk kesimin 25(OH)D₃ düzeyi > 30 mcg/L idi. Hastaların proteinüri düzeyi ile serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

Toplam 51 hastanın 6'sında (% 11,8) osteoporoz izlenirken 23'ünde (% 45,1) osteopeni saptandı. Hastaların vertebra T skorlarının ortalaması $-0,8 \pm 1,1$ iken, femur T skorlarının ortalaması $-0,2 \pm 1,0$ idi. Bu iki ortalama arasındaki fark karşılaştırıldığında vertebra T skorlarının femur boynuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi ($p < 0,05$). Hastaların FRAX ile hesaplanan 10 yıllık major osteoporotik kırık riski ortalama % $6,0 \pm 3,3$ idi. 10 yıllık kalça kırığı riski % 0 ile % 4,7 arasında değişmekte olup sadece bir hastada % 13 saptanmıştı.

Sonuç: Primer nefrotik sendromlu hastalarda sık olarak D vitamini eksikliği mevcuttur. Hem nefrotik sendromun kendisi, hem de tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak bu hastalar osteoporoz açısından artmış risk altındadırlar. Nefrotik sendromlu hastaların kırık riskini değerlendirmek için yeni skarlama sistemlerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Erişkin nefrotik sendrom, osteoporoz, 25(OH)D₃, glukokortikoid

7. SUMMARY

THE OSTEOPOROSIS PREVALENCE AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS IN ADULT PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME

Objective: Nephrotic syndrome is characterized with hypoalbuminemia, edema, and hypercholesterolemia. It is known that patients with nephrotic syndrome are prone to osteomalacia due to 25(OH)D₃ loss via proteinuria. There are some studies about impaired calcium-bone metabolism in patients with nephrotic syndrome even if they have normal glomerular filtration rate. Glucocorticoids also increase the risk of osteoporosis which are widely used in treatment. The aim of this study is to determine the osteoporosis prevalence among patients with nephrotic syndrome and to evaluate the risk factors.

Materials and Methods: We evaluated the medical records of nephrotic patients who had been admitted to Ankara University School of Medicine Nephrology Department in 2012 and 2013. Patients aged ≥ 18 year-old and who have GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² were included and serum creatinine, albumin, calcium, phosphorus, parathormone, alkaline phosphatase, 25(OH)D₃, quantitative protein in 24-hour urine and bone mineral densitometry results were assessed. The spine and hip T scores were compared with scores from another study which was done in Turkey.

Results: There were 33 women (64,7 %) and 18 men (35,3 %). The mean age was 43,9 $\pm$ 13,9. The most common forms of glomerulonephritis were membranous glomerulonephritis (43,1 %) and focal segmental glomerulosclerosis (21,6%) among patients according to renal biopsy results. The mean serum 25(OH)D₃ level was 11,2 $\pm$ 9,2 mcg/L. While 88,2 % of patients had serum 25(OH)D₃ level below 20 mcg/L, 7,8 % had 25(OH)D₃ level between 20 and 30 mcg/L. Only 3,9 % of patients

had serum 25(OH)D₃ level above 30 mcg/L. There was a statistically significant, negative correlation between proteinuria and serum 25(OH)D₃ level.

Among 51 patients, we observed osteoporosis in 6 patients (11,8 %) and osteopenia in 23 patients (45,1 %). The mean T score was $-0,8 \pm 1,1$ in spine and $-0,2 \pm 1,0$ in hip. The vertebrae T score was significantly lower than femur T score ($p < 0,05$). The 10-year major osteoporotic fracture risk was $6,0 \pm 3,3$ % with FRAX tool. The major hip fracture risk was changing between 0 % and 4,7 % and in only one patient the risk was as high as 13 %.

Conclusion: Vitamin D deficiency is common in patients with primary nephrotic syndrome. We detected osteoporosis prevalence as 11,8 % and osteopenia as 45,1 % among this patient group and they have increased risk of osteoporosis both due to their disease itself and the drugs used in treatment. New fracture risk assessment tools are needed in this patient group.

Key Words: Adult nephrotic syndrome, osteoporosis, 25(OH)D₃, glucocorticoid

8.KAYNAKÇA

1. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G . İç Hastalıkları. 3. basım. Ankara:Güneş Tıp; 2012
2. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Kidney International. 2009;76:1-130
3. 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 Nov;68(5):2304–9.
4. Mittal SK, Dash SC, Tiwari SC, Agarwal SK, Saxena S, Fishbane S. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. Kidney international. 1999 May;55(5):1912–9.
5. Malluche HH, Goldstein D a, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. The Journal of clinical investigation. 1979 Mar;63(3):494–500.
6. Sbrocchi AM, Rauch F, Matzinger M, Feber J, Ward LM. Vertebral fractures despite normal spine bone mineral density in a boy with nephrotic syndrome. Pediatric nephrology. 2011 Jan;26(1):139–42.
7. Mohamed GB, Abdel-Latif EA. Serum osteoprotegerin(OPG) in children with primary nephrotic syndrome. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22(5):955–62.
8. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis international. 2012 Sep;23(9):2257–76.

9. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 Jun ;41(6):1163–9.
10. Kyrieleis H a C, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HRM, Kremer J a M, Oyen WJG. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* □: *CJASN*. 2009 Oct ;4(10):1593–600.
11. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. 2012;2(2).
12. Orth S, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:1202-1211
13. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *The Lancet*. 2005;365:1797–806.
14. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy □: a UK randomised controlled trial. *The Lancet*. 2013;381(9868):744–51.
15. D’Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *The New Engl J Med*. 2011 Dec 22;365(25):2398–411.
16. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *The New Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1119–31.
17. Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald L, Hauser S JJ. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 17 th ed. New York:McGraw-Hill Companies;2008.
18. McPhee S PM. *Current Medical Diagnosis&Treatment*. 51 st ed. New York:McGraw-Hill Companies;2012.
19. Loscalzo J. Venous Thrombosis in the Nephrotic Syndrome. *The New Engl J Med*. 2013;956–8.
20. Buttgereit F, Burmester G, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy □: The sharpening of an old spear. *The Lancet*. 2005;365:801–3.

21. Esen E, Hakküder A, Kokino S. Premenapozal, perimenapozal ve postmenapozal kadınlarda hormon profili ve DEXA değeriinin incelenmesi. Osteoporoz. 2005;11:98–103.
22. Foundation NO. 2013 Clinician’s Guide Update Committee and Organizations Represented. 2013;1–53.
23. Watts NB, Bilezikian JP. AACE Guidelines. 2010
24. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Sarıdogan M, Senocak M, Johansson H. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporosis international. 2012 Mar;23(3):949–55.
25. Paker N, Soy D, Erbil M, Uysal E, Otlı Z. Bone Mineral Density in Healthy Turkish Women. J Miner Stoffwechs. 2005;12:73-76
26. Aktaş İ, Akgün K, Sarıdoğan ME. İstanbul ili-Sultanbeyli ilçesinin kemik yoğunluğu tarama sonuçları. Osteoporoz. 2006;12:47–9.
27. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. The Lancet Diabetes & Endocrinology; 2013 Jun;8587:1-12
28. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. Pediatrics. 2007 Mar;119:166–74.
29. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ□: Canadian Medical Association Journal. 2010 Nov;182(17):1864–73.
30. www.shef.ac.uk/FRAX.
31. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H , Gordon CM, Hanley D , Heaney RP. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an

Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011 Jul;96(7):1911–30.

32. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D - from essentiality to functionality. International journal for vitamin and nutrition research. 2012 Oct ;82(5):321–6.
33. Brouwer-Brolsma EM, Bischoff-Ferrari H , Bouillon R, Feskens EJM, Gallagher CJ, Hypponen E. Vitamin D: do we get enough? A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for vitamin D across Europe. Osteoporosis international. 2013 May;24(5):1567–77.
34. Francis R, Aspray T, Fraser W, Gittoes N, Javaid Kassim et al. Vitamin D and Bone Health□: A Practical Clinical Guideline for a Breakfree Future. National Osteoporosis Society.2013
35. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. Archives of gerontology and geriatrics . 2005;40(1):53–60.
36. Sarıdoğan M, Akarırnak Ü, Eskiurt N, Tüzün Ş, Örnek Nİ. Türkiye'nin Üç Farklı Coğrafi Bölgesindeki Postmenapozal Kadınlarda D Vitamini ve Kemik Mineral Yoğunluğunun Korelasyonu. Osteoporoz.2010;16:49–52.
37. Meer IM Van Der, Middelkoop BJC, Boeke AJP, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish , Moroccan , Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin. Osteoporos Int. 2011;1009–21.
38. Yakaryılmaz DF. Vitamin D replasmanının insülin direnci üzerine etkisi. Ankara:Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi;2012.

39. Aydoğan Bİ. Yaşlı popülasyonda 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile arteriyel sertlik ve mortalite arasındaki ilişki. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi;2011.
40. Boraey F, Addosooki A, Mohammad MA. Metabolic Bone Disease in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. Life Science Journal. 2012;9(4):275–80.
41. Freundlich M, Jofe M, Goodman W SI. Bone histology in steroid-treated children with non-azotemic nephrotic syndrome. Pediatric nephrology. 2004;(19):400–7.
42. Wasilewska A, Rybi-Szuminska A, Zoch-Zwierz W. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG), and RANKL/OPG ratio in nephrotic children. Pediatric nephrology. 2010 Oct;25(10):2067–75.
43. Shimizu C, Fujita T, Fuke Y, Yabuki M, Kajiwarra M, Hemmi S, et al. Effects of cyclosporine on bone mineral density in patients with glucocorticoid-dependent nephrotic syndrome in remission. International urology and nephrology. 2013 Jun;45(3):803–8.
44. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Int Med. 1999; 130:461-70
45. Karahan G, Yaraman N, Karaoğlu B. Hastanemize başvuran kadın hastalarda spinal ve femoral kemik mineral yoğunluğunun birbirleriyle ve yaşla ilişkisi. Osteoporoz Dünyasından. 2004;10:102–6.
46. Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX):Applications in Clinical Practice. Journal of Women's Health. 2011;20(4):525–31.

47. Deal CL. Recent recommendations on steroid-induced osteoporosis: more targeted, but more complicated. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2013 Feb;80(2):117–25.
48. Manning LI, Briggs AM, Van Doornum S, Kale A, Kantor S, Wark JD. Glucocorticoid-induced bone loss is associated with abnormal intravertebral areal bone mineral density distribution. *International journal of endocrinology*. 2013 Jan;2013:768579.
49. Massry SG and GDA. Calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome:A state wih vitamin D deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1978;31:1572–80.
50. Kurt M, Cömertoğlu İ, Sarp Ü, Yalçın P, Dinçer G. Osteoporozlu Hastalarda D Vitamini Düzeyleri. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2011;68–70.
51. Obi Y, Hamano T, Ichimaru N, Tomida K, Matsui I, Fujii N, Okumi M, Kaimori JY, Yazawa K, Kokado Y, Nonomura N, Rakugi H, Takahara S, Isaka Y TY. Vitamin D Deficiency Predicts Decline in Kidney Allograft Function: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013-2421

9. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 30 10
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erişkin nefrotik sendromlu hastalarda osteoporoz prevalansı ve osteoporoz gelişimi ile ilgili risk faktörleri			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şehsuvar Ertürk			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Kesitsel Prevalans Çalışması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:10-410-13	Tarih: 24 Haziran 2013		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Gülsüm ASLAN	Arkeoloji	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU