



Kemik Sağlığı ve Renal Replasman Tedavileri: En İyisi Hangisi?

Bone Health and Renal Replacement Therapies: Which are the Best?

Vural Taner YILMAZ¹, Sebahat ÖZDEM², Levent DÖNMEZ³, Ramazan ÇETİNKAYA¹, Gültekin SÜLEYMANLAR¹, F. Fevzi ERSOY¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

F. Fevzi ERSOY
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye
E-posta: ersoy@akdeniz.edu.tr

ÖZ

Amaç: Çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında renal replasman tedavilerinin kemik sağlığı açısından etkinlik ve güvenilirliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 27 hemodiyaliz (HD, Grup 1), 51 periton diyalizi (PD, Grup 2), 25 böbrek nakli (Rtx, Grup 3) hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu (Grup 4) alındı. Hastalar ve kontrol grubunun intakt parathormon (iPTH), fibroblast growth faktor 23 (FGF-23), osteoprotegerin (OPG), osteokalsin (OK), prokollagen tip-1 N terminal propeptid (PINP), beta- crosslaps (beta CTx), tartarat rezistan asid fosfataz (TRAF5b), kemik alkalin fosfataz (KAF), 1,25(OH)D₃ ve 25(OH)D₃ düzeyleri ölçüldü. α-Klotho gen mutasyonu (F352V) gerçek zaman PCR ve yüksek çözünürlüklü erime yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: α- klotho gen polimorfizmi (wild/heterezigot/mutasyon: 22(%81,5)/ 0(%0)/ 5(%18,5)) ve FGF23 düzeylerinin (G1-2-3-4 sırayla; 1252±310/ 872±526/ 34,6(1,3-986)/ 82(23-991)) HD hastalarında diğer tüm gruplardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. 1,25(OH)D₃ ve 25(OH)D₃ düzeylerinin HD ve PD hastalarında diğer gruplardan daha düşük, G3-G4 arasında benzer olduğu görüldü. iPTH, FGF-23, OPG, OC ve TRAP5b düzeylerinin G1 ve G2 hastalarında diğer gruplardan daha yüksek, PINP ve beta CTx düzeylerinin G1'de en yüksek, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ise G1'de en düşük iken G2-G3, G2-G4 ve G3-G4 arasında benzer olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda böbrek naklinin; son dönem böbrek yetmezliği hastaları için kemik sağlığı (α-klotho gen polimorfizmi, FGF23 düzeyleri, kemik metabolizma markırları ve kemik mineral yoğunluğu) açısından en etkin ve güvenilir renal replasman tedavisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Periton diyalizi, Hemodiyaliz, Böbrek nakli, FGF-23, α- klotho gen polimorfizmi, Kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of renal replacement therapy modalities in terms of bone health for end-stage renal disease patients.

Material and Methods: We included 27 hemodialysis (group 1), 51 chronic peritoneal dialysis (group 2), and 25 renal transplant patients (group 3) and 40 healthy subjects (control, group 4) in the study. Intact parathormone (iPTH), fibroblast growth factor 23 (FGF-23), osteoprotegerin (OPG), osteocalcin (OC), procollagen type-1 N terminal propeptide (PINP), beta- crosslaps (beta CTx), tartarate resistant acid phosphatase (TRAP5b), bone alkaline phosphatase (BAP), 1,25(OH)D₃ and 25(OH)D₃ levels were measured in the patients and the control group. The α-Klotho gen mutation (F352V) was evaluated by real-time PCR and the high-resolution melting method.

Results: The α-Klotho gene polymorphism rates (wild/heterozygote/mutation: 22 (81.5%) / 0 (0%) / 5 (18.5%)) and FGF23 levels (G1-2-3-4 1252±310 / 872±526 / 34.6 (1.3-986) / 82 (23-991) respectively) were significantly higher in group 1. The 1,25(OH)D₃ and 25(OH)D₃ levels were lower in groups 1 and 2 but similar in group 3 and 4. The iPTH, FGF-23, OPG, OC and TRAP5b levels were significantly higher in Group 1 and 2. The PINP and beta CTx levels were highest in group 1. BMD level was lowest in group 1 and similar in groups 2-3, groups 2 and 4 and groups 3-4.

DOI: 10.17954/amj.2015.04

Conclusion: This study showed that renal transplantation is the most effective and safe renal replacement therapy modality in terms of bone health (α -Klotho gene polymorphism, FGF-23 levels, indicators of bone metabolism and bone mineral density) for end-stage renal disease patients.

Key Words: Peritoneal dialysis, Hemodialysis, Renal transplantation, FGF-23, α -Klotho gene polymorphism, Bone mineral density

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığında görülen mineral ve kemik bozuklukları (KBH-MKB) oldukça kompleks ve multifaktöriyel durumlardır. Parathormon KBH-MKB gelişimi sürecinde en iyi bilinen belirteç olmasına rağmen günümüzde bu alanda çok sayıda endokrin, parakrin ve otokrin faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bunların en önemlilerinden biri, hiperfosfatemiye yanıt olarak osteositlerde üretilen, inorganik fosfatın idrarla atılımını arttıran, böbrekte $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ sentezini inhibe eden, normal kişilerde ve KBH'larında hiperfosfateminin hafifletilmesine yardımcı olan fibroblast growth faktor-23 (FGF-23)'dür (1-3). KBH hastalarında FGF-23 düzeylerinin giderek arttığı ve mortalite ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5). Klotho FGF-23'ün reseptör aktivasyonu için gerekli olan bir ko-reseptördür. Klotho geni böbrek, beyin ve paratiroid bezde eksprese olmaktadır. Klotho FGF-23'ün hücre membranında bulunan reseptörlerine kuvvetli bir şekilde bağlanır ve çok sayıda hücrenel iyon ve transport kanallarının fonksiyonlarını düzenler (6). FGF23 genel popülasyon ve erken dönem kronik böbrek hastalarında dahi arteriyel kalınlık, sol ventrikül hipertrofi ve endotelial disfonksiyon gibi birçok kardiyovasküler risk faktörüyle bağımsız olarak ilişkili bir biomarkırdır (7). Klotho geninin bazı yaşlanmayı engelleyici ve aterosklerozu önleyici özelliklerinin olduğu bilinmektedir (8-10). Klotho gen polimorfizminin KBH hastalarında böbrek yetmezliğinin şiddeti ve karotid arter intima media kalınlığı, düşük dansiteli lipoprotein ve ürik asit düzeyleri gibi yaşlanma belirteçleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (11-13). Klotho gen mutasyonları hemodiyaliz hastalarının damar giriş yollarında erken disfonksiyon ve tromboza neden olabilirler (14). Bundan dolayı klotho gen polimorfizmi KBH hastalarında mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu kadar tüm FGF-23 ilişkili KBH-MBD parametrelerini de etkileyebilir.

Hemodiyaliz süresi uzun olan 161 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada FGF23 düzeyi ile vasküler kalsifikasyon skoru ve 1 yıllık mortalite arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (15). Diyaliz süresi uzadıkça rezidüel renal fonksiyonların azaldığı, serum fosfor ve FGF23 düzeylerinin ise arttığı bilinmektedir. 103 diyaliz hastası (35 periton diyalizi, 68 hemodiyaliz) üzerinde yapılan bir çalışmada diyaliz hastalarının büyük bir kısmında serum FGF23 düzeyinin; diyaliz süresi, Kt/V, diyetdeki fosfor oranı, aktive vitamin D tedavisi, serum kalsiyum ve fosfor seviyesinden bağımsız olarak rezidüel renal fonksiyonlarla ters ilişkili olduğu gös-

terilmiştir. Aynı çalışmada 38 anürik hastadaki serum fosfor düzeylerinin diğer hastalarla benzerken serum FGF23 düzeyinin diğerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiş ve RRF ile FGF23 düzeyi arasında diğer tüm determinantlardan bağımsız olarak anlamlı bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır (16). 227 diyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada FGF23 düzeyinin GFR azalmasıyla birlikte arttığı ve kortikosteroid tedavisinin FGF23 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (17). 69 böbrek nakli hastası üzerinde yapılan bir çalışmada artmış nakil öncesi PTH ve FGF23 düzeyi olan hastalarda erken nakil sonrası dönemde hipofosfatemi gelişme oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (18). 112 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %71'inde $25(\text{OH})\text{D}$ düzeylerinin düşük, bu düşüklüğün $i\text{PTH}<150$ pg/ml olanlarda daha belirgin olduğu, $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi ile kemik ALP ve $i\text{PTH}$ düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu ayrıca vitamin-D replasmanı almayanlarda plazma beta CTx düzeyinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (19). 47 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, plazma osteoprotegerin düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyonun progresyonunun gösterilmesinde oldukça önemli bir markır olduğu ve bu nedenle diyaliz hastalarının kötü sonuçlarının ve kardiyovasküler komplikasyonlarının gösterilmesinde bir biomarkır olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (20). Başka bir çalışmada, serum osteoprotegerin düzeylerinin böbrek nakli yapılan hastalarda diyaliz hastalarından daha düşük olduğu gösterilmiştir (21).

209 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada serum PINP düzeylerinin diyaliz süresinden etkilenmeksizin osteoblastik fonksiyonların gösterilmesinde en önemli markır olduğu ve distal radius kemik kaybının belirlenmesinde oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir (22). Diyabetik ve diyabetik olmayan diyaliz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada serum PTH düzeylerinin diyabetiklerde daha yüksek, serum osteoklasin ve deoxypridinoline düzeylerinin düşük kemik döngüsünün gösterilmesinde oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir (23). Hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada KAF düzeyleri ile kısa dönem mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu ve klinik pratikte tedaviye yanıtın gösterilmesinde kullanılabileceği vurgulanmıştır (24). Üremik hastalarda kemik metabolizmasının düzenlenmesinde diğer önemli faktör RANKL (the receptor activator of nuclear factor- κB ligand) –RANK yolağıdır. $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu artırır; OPG sentezini indükler, buna karşın osteoklastogenezis ve osteoklast aktivi-

tesini inhibe eder (25). Diğer bir değişle, osteoblastik kemik yapımı ve osteoklastik kemik yıkımı gibi kemik aktiviteleri çok sayıda metabolik faktörün aktivitesiyle yakından ilişkilidir. Bu yüzden, kemik kuvveti ve mineral içeriği ile yakından ilişkili olan kemik rezorpsiyonu ve yapımı arasındaki denge birçok metabolik belirteç arasındaki etkileşimlerle ilişkilidir.

Kemik kütlelerinde azalma, SDBH hastalarındaki osteoporoz çok sayıdaki metabolik kemik problemlerinden bazılarıdır. Bu yüzden bu hastaların tanı ve tedavileri hala tartışmalıdır. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) normal kişiler ve SDBH'larında kemik mineral eksikliklerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. SDBH'larında DEXA sonuçlarıyla ilgili oldukça farklı çalışmalar vardır. Periton diyaliz hastalarında yapılan DEXA bazlı bazı kemik mineral yoğunluğunun (KMY) değerlendirildiği çalışmalarda, osteoporoz oranı sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmasına karşın başka çalışmalarda daha yüksek bulunmuştur (26-28). Hemodiyaliz hastalarında, DEXA ile yapılan bazı çalışmalarda KMY'nun rutin ölçümü için güvenilir olmayan sonuçlar elde edilmiştir (29). HD hastalarında osteoporoz sıklığı yaklaşık %50, radius ortasında %80, femur boynunda %16-47 arasında, lomber vertebralarda %13-29 ve aynı yaş grubu normal kişilerle karşılaştırıldığında tüm vücutta yaklaşık olarak %50 olarak tespit edilmiştir. PD hastalarında DEXA bazlı yapılan çalışmalarda osteoporoz oranı %19, osteopeni oranı %36 olarak tespit edilmiş, ayrıca hastaların %55'inde kemik kütlelerinin normalin altında olduğu gösterilmiştir (30-34).

Böbrek yetmezliği hastalarında kemik mineral dansite bozuklukları zamanında teşhis ve tedavi edilmelidir. Özellikle böbrek nakli düşünülen hastalarda nakil öncesi dönemde sekonder hiperparatiroidi, renal osteodistrofi, dinamik kemik hastalığı gibi bozukluklar mutlaka araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Kemik mineralizasyon bozuklukları genellikle nakil sonrası birkaç ay içerisinde gelişmekte ve/veya progresse olmaktadır. Bu durum greftin sağkalımını etkileyen faktörler içerisinde yer almaktadır. Glukokortikoidler (GC) özellikle nakil sonrası 3 aylık dönemde ve rejeksiyon ataklarında yüksek dozda kullanılmaktadırlar. Bu nedenlerle GC bağımlı kemik kaybı oranı nakil sonrası ilk 3-12 aylık süreçte daha belirgin olmaktadır. Daha çok trabeküler alan etkilenmektedir. Kalsinörin inhibitörlerinin etkin kullanımı sonucu GC kullanımı azalmış, hatta GC'siz rejimler kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede ilaç ilişkili kemik kaybı oranları azalmıştır. GC'lerin kemikler üzerindeki temel etkileri osteoblastların replikasyon ve diferansiyasyonunun azalması, apoptozisin artması sonucu kemik formasyonunun azalması şeklinde olmaktadır. Ayrıca intestinal ve renal kalsiyum emilimini azaltmakta ve hiperparatiroidiye neden olmaktadır. Osteoblastik gende tip 1 kollagen ve osteokalsin dahil dawn regülasyon olmaktadır. Bu etkileriyle nakil sonrası dönemde fraktür riskinde hızlı bir artışa neden olmaktadır. Kalsinörin inhibitörlerinin kemik

döngüsünü arttırdığı, kemik kaybı oranlarının takrolimusda siklosporinden daha az olduğu ve bununla birlikte steroidsiz immünosupresif rejimlerde kemik kaybının çok daha az olduğu gösterilmiştir. Böbrek nakli yapılmış hastalar mutlaka kemik mineralizasyonu açısından değerlendirilmeli ve kalsiyum preparatları, aktif D vitamin analogları ve bifosfonatlarla tedavi edilmelidirler. Bifosfonatlarla tedavi aktif D vitamin analoglarından daha etkilidir ve rejeksiyon oranlarının azalmasıyla da ilişkili bulunmuşlardır (35-37).

Bu çalışmada PD, HD, Rtx ve sağlıklı kontrol grubunda klothogen polimorfizmi ve KMY ile birlikte diğer bazı önemli kemik döngüsü ve metabolizma belirteçleri (iPTH, FGF-23, OPG, OK, PINP, beta CTx, TRAF, KAF, 1-25(OH)D₃, 25(OH)D₃) değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimizde takip etmekte olduğumuz 27 (%18,9) hemodiyaliz (Grup 1), 51 (%35,7) periton diyalizi (Grup 2), 25 (%17,5) böbrek nakli yapılmış hasta (Grup 3) ve 40 (%28) sağlıklı kontrol grubu (Grup 4) alındı. Grup 1 ve Grup 2 kendi aralarında iPTH düzeylerine göre <300 pg/ml ve ≥300 pg/ml olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırmalı analizler yapıldı. Ortalama hemodiyaliz süresi 52,4±49 ay, periton diyaliz süresi 43,3±40 ay, böbrek nakli süresi ise 21,8±3,8 aydı. Grupların yaş dağılımları sırasıyla G1-2-3-4; 48±15/50±16/ 40±12/ 46±11 yıl (G1-2 benzer, tüm gruplar kontrol grubuyla benzer, G1-2'de G3'den fazla). Cinsiyet dağılımları tüm gruplar arasında benzerdi (G1-2-3-4 sırasıyla K/E: 9/18-19/32- 8/17- 22/18). BMI tüm gruplar arasında benzerken sadece G2'de G4'den yüksek bulundu.

Kontrol grubuna sağlıklı, bilinen hiçbir risk faktörü olmayan ve taramalarda da tespit edilmeyen kişiler alındı. Böbrek nakli hastalarında kullanılan immünosupresif ilaç protokolü olarak 10 hastada tacrolimus+mikofenolik asid (MFA)+ prednizolon, 9 hastada siklosporin+ MFA+ prednizolon, 2'şer hastada ise tacrolimus+ sirolimus, tacrolimus+ everolimus, siklosporin+ sirolimus kullanılmaktaydı. Tüm protokollerde prednisolone postoperatif 0.günden itibaren 1000 mg/g, 500 mg/g, 250 mg/g, 160 mg/g, 80 mg/g, 40 mg/g ve 20 mg/g olarak, 1.ayın sonuna kadar 20 mg/g, 1-3 ay arasında 15 mg/g, 3-6 ay 10 mg/g, 6-12 ay 7,5 mg/g ve 1.yıldan sonra ise 5 mg/g olarak kullanılmıştır. Tacrolimus 0,15 mg/kg/g, siklosporin 6-8 mg/kg/g, everolimus 2x0,75 mg/g, sirolimus 2 mg/g dozunda başlanmış ve hedef plazma düzeylerine göre doz ayarlanması yapılmıştır. Mikofenolat mofetil 2x1 gr, mikofenolat sodyum ise 2x720 mg/g başlanmış, m-TORi kombinasyonunda %25 doz redüksiyonu ile tedaviye devam edilmiştir. Paratiroidektomi öyküsü, aktif enfeksiyon, başka bir organ nakli olanlar ve akut rejeksiyon geçiren hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların laboratuvar değerleri, kullandıkları ilaçlar, medikal özgeçmişleri sorgulanmış ve kayıt altına alınmıştır.

α -Klotho gen mutasyonu (fonksiyonel polimorfizm, F352V (rs9536314)) hastalar ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden gerçek zaman PCR ve yüksek çözünürlüklü erime metodu kullanılarak elde edilen DNA örneklerinden çalışıldı. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların iPTH, FGF-23, OPG, OK, PINP, beta CTx, TRAF, KAF, 1-25(OH)D₃, 25(OH)D₃, kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri ölçüldü. Tüm venöz kan örnekleri -80 derecede testler çalışılıncaya kadar bekletildi. TRAP 5b için ELISA bazlı teknikler (Immunodiagnostic Systems, IDS Ltd., Boldon, Tyne & Wear, NE35, 9PD); KAF (Immunodiagnostic Systems, IDS Ltd., Boldon, Tyne & Wear, NE35, 9PD); OPG (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria); C-Terminal FGF; (ALPCO Diagnostics, Salem, NH 03079, USA) kullanıldı. 1,25(OH)D₃ düzeyleri radyoimmünassay tekniği ile ölçüldü (Biosource Europe S.A, Niveles, Belgium). OK, beta CTx, 25(OH)D₃, PINP düzeylerinin ölçümü için ise Elektrokemoluminesans Immünassay (EKLİA) tekniği kullanıldı (Roche Modular Analytics E170 Immunoassay Analyser, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). KMY, DEXA ile değerlendirildi (GE Healthcare, Lunar DPX Bone Densitometer).

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

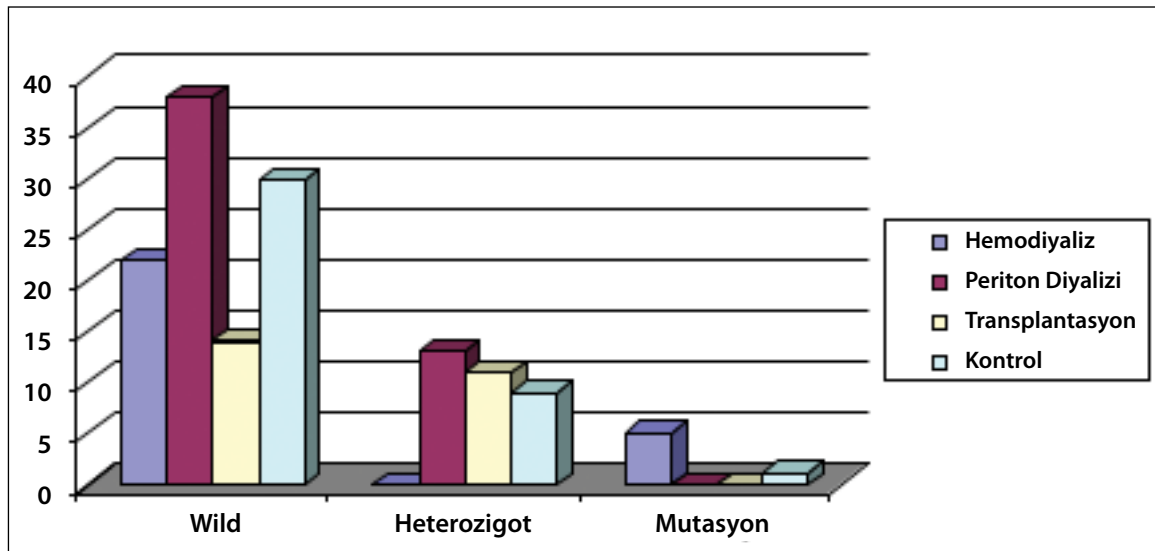
Çalışma verileri SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Science) programında analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, ordinal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında; normal dağılıma uyanlarda Student-T testi, normal dağılıma uymayanlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için iki grubun karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanıldı. Normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile

yapıldı. Tüm hipotezler çift yönlü kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grupların demografik verileri, klotho gen polimorfizm dağılımları, kemik turnover markırları ve mineral dansitesi ile ilgili veriler Tablo I'de verilmiştir. Klotho gen polimorfizminin hemodiyaliz hastalarında (wild/heterezigot/mutasyon: 22(%81,5)/ 0(%0) / 5(%18,5)) diğer tüm gruplardan anlamlı derecede daha yüksek, G3 ve G4 arasında benzer, ayrıca periton diyalizi hastalarıyla G3 ve G4 arasında da benzer olduğu görüldü (Şekil 1). FGF23 düzeyinin hemodiyaliz hastalarında diğer tüm gruplardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (G1-2-3-4 sırayla; 1252±310/ 872±526/ 34,6(1,3-986)/ 82(23-991)) (Şekil 2). FGF23 düzeyi periton diyalizi hastalarında iPTH <300 g/ml olanlarda >300 pg/ml olanlardan anlamlı derecede düşük iken (688±518/ 1158±406, p:0,004) hemodiyaliz hastalarında benzerdi (1221±330/ 1319±138, p:0,577). 1,25(OH)D₃ ve 25(OH)D₃ düzeylerinin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında diğer gruplardan daha düşük olduğu, G3-G4 arasında ise benzer olduğu görüldü. iPTH, FGF-23, OPG, OC ve TRAP5b düzeylerinin G1 ve G2 hastalarında diğer gruplardan daha yüksek, PINP ve beta CTx düzeylerinin G1'de en yüksek olduğu (Şekil 3), BMD ise G1'de en düşük iken G2-G3, G2-G4 ve G3-G4 arasında benzer olduğu görüldü. Tüm vücut ve bölgesel kemik mineral dansiteleri periton diyalizi hastalarında iPTH <300 g/ml olanlarda >300 pg/ml olanlardan anlamlı derecede yüksek iken hemodiyaliz hastalarında benzer bulundu.

Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastaları kendi aralarında karşılaştırıldığında yaş, VKİ ve cinsiyet dağılımının benzer olduğu görüldü. Klotho gen mutasyonu (Grup 1-2 sırayla: %18,5-%0; p: 0,001) ve FGF23 düzeyleri (Grup 1-2 sırayla: 1252±310/ 872±526; p: 0,004) hemodiyaliz hastalarında



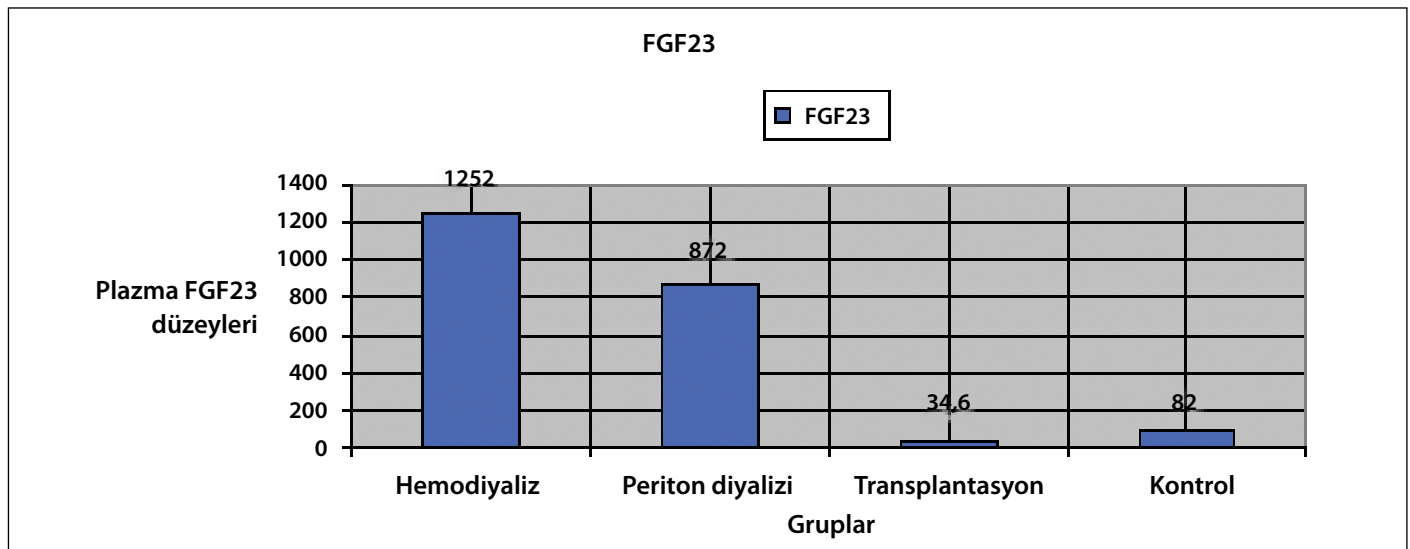
Şekil 1: Klotho gen polimorfizmi açısından grupların karşılaştırılması.

anlamli derecede daha yuksekti. Plazma fosfor, iPTH, BAP, Total ALP, OPG, OC, TRAP5b duzeyleri gruplar arasin-da benzer, PINP (Grup 1-2 sirayla: 830±751,7/ 429±422; p:0,006) ve β-CL (Grup 1-2 sirayla: 3,33±2,3/2,24±2,19,

p:0,032) duzeyleri 1.grupda daha yuksek, 1,25diOHD₃ duzeyleri (Grup 1-2 sirayla: 2,6±1,1/ 7,8±4,9; p:0,000) 2.grupda, 25OHD₃ duzeyleri ise (Grup 1-2 sirayla: 15,6±8,3/9,6±6,4; p:0,010) 1.grupda daha yuksek bulundu.

Tablo I: Grupların demografik özellikleri, klotho gen polimorfizm (Wild, heterozigot, F352V mutasyonu) dağılımları, kemik turnover markırları ve mineral dansitesi ölçütleri.

	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	Rtx	Kontrol
Sayı	27 (%18,9)	51 (%35,7)	25 (%17,5)	40 (%28)
Yaş	48±15	50±16	40±12	46±11
Cins(K/E)	9/18	19/32	8/17	22/18
BMI	26,3±5,1	24,7±4,2	25,4±3,6	24,5±2,7
Klotho				
Wild	22 (% 81,5)	38 (%74,5)	14 (% 56)	30 (%75)
Heterozigot	0 (%0)	13 (%25,5)	11 (%44)	9 (%22,5)
Mutasyon	5 (%18,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,5)
FGF23	1252±310	872±526	34,6 (1,3-986)	82 (23-991)
Ca	8,9±0,5	9,3±0,6	9,6±0,6	9,6±0,3
P	4,5±2	4,8±1,2	3,1±0,8	3,8±0,5
PTH	268 (19-2481)	249 (2,9-1635)	61,3 (21-640)	39±16
1,25diOHD₃	2,6±1,1	7,8±4,9	32,8±25	28,5±11
25OHD₃	15,6±8,3	9,6±6,4	16,8±6,8	20,6±9,2
Homosistein	20,9±13,8	23,9±13,7	16±5,3	10,8±3,1
KAF	42,1±36,1	33,2±29,2	26,6±13,5	12,2±5
Total AF	334±225	334±207	240±107	198±55
Osteoprotogerin	48,9 (18,6-115)	53,8 (2,3-1338)	31,9±22	28,7±24
Osteokalsin	252 (48,5-3000)	110 (20,7-1500)	51,5±24	23,7 (13,3-300)
PINP	830±751,7	429±422	120±70	49,5±19
β-KL	3,33±2,3	2,24±2,19	0,58±0,36	0,24±0,15
TRAF5b	2±1,6	1,88±1,3	2,9±2,6	1±0,5
Tüm vücut KMY (g/cm²)	1±0,1	1,12±0,1	1,1±0,09	1,16±0,1
T skor	-2 (-5,9/ 1,7)	-0,6 (-4,4/ 2,2)	-1,2 (-2,7/ 1,3)	-0,5 (-2,1/ 1,9)

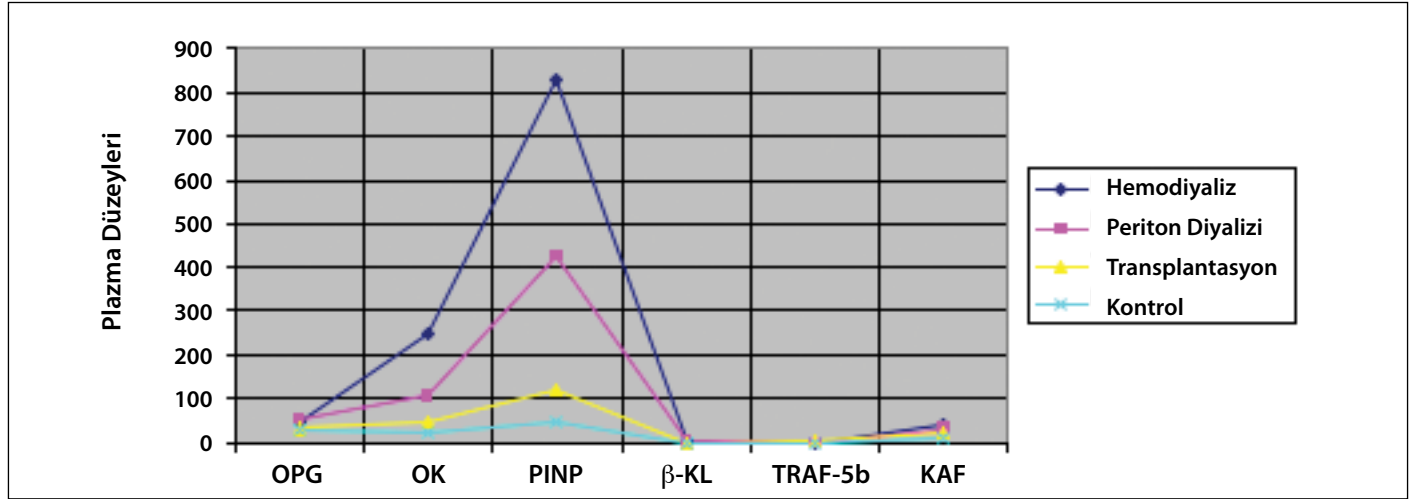


Şekil 2: FGF23 düzeylerine göre grupların karşılaştırılması.

Kemik mineral dansitesi (Grup 1-2 sırayla: $1\pm 0,1 / 1,12\pm 0,1$; $p: 0,015$) ve tüm vücut T skorunun (Grup 1-2 sırayla: $-2(-5,9 / 1,7) / -0,6(-4,4 / 2,2)$; $p: 0,026$) 1.grupda anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo II).

Hemodiyaliz ve transplant hastaları karşılaştırıldıklarında kloθο gen mutasyonu (Grup 1-3 sırayla: %18,5-%0; $p: 0,008$)

ve FGF23 (Grup 1-3 sırayla: $1288 (275-1579) / 34,6(1,3-986)$; $p: 0,000$) düzeylerinin 1.grupta anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. 25OHD₃, BAP, TRAP5b ve tüm vücut T skorunun gruplar arasında benzer; P_iPTH, Total ALP, OPG, OC, PINP ve β-CL düzeylerinin 1.grupta daha yüksek, 1,25diOHD₃ ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğunun ise 1.grupta daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo III).



Şekil 3: Grupların kemik turnover markır düzeylerine göre dağılımı.

Tablo II: Grup 1 ve Grup 2 kloθο gen polimorfizm (Wild, heterozigot, F352V mutasyonu) dağılımları, kemik turnover markırları ve mineral yoğunluğu ölçütleri.

	Hemodiyaliz	Periton Diyaliz	P değeri
Sayı	27	51	
Yaş	48±15	50±16	0,979
Cins(K/E)	9/18	19/32	0,733
Kloθο gen;			
Mutasyon	5 (%18,5)	0	0,001
Heterozigot	0 (%0)	13 (%25,5)	0,000
Wild	22 (%81,5)	38 (%74,5)	0,481
FGF23	1252±310	872±526	0,004
Ca	8,9±0,5	9,3±0,6	0,007
P	4,5±2	4,8±1,2	0,511
iPTH	268 (19-2481)	249 (2,9-1635)	0,904
1,25diOHD₃	2,6±1,1	7,8±4,9	0,000
25OHD₃	15,6±8,3	9,6±6,4	0,010
Homosistein	20,9±13,8	23,9±13,7	0,261
KAF	42,1±36,1	33,2±29,2	0,453
Total AF	334±225	334±207	0,726
Osteoprotogerin	48,9 (18,6-115)	53,8 (2,3-1338)	0,729
Osteokalsin	252 (48,5-3000)	110 (20,7-1500)	0,112
PINP	830±751,7	429±422	0,006
β-KL	3,33±2,3	2,24±2,19	0,032
TRAF5b	2±1,6	1,88±1,3	0,858
KMY	1±0,1	1,12±0,1	0,015
T skoru	-2 (-5,9 / 1,7)	-0,6 (-4,4 / 2,2)	0,026

Periton diyaliz hastaları ile böbrek nakli yapılmış hastalar karşılaştırıldıklarında klotho gen mutasyonu olmadığı, FGF23 düzeylerinin (Grup 2-3 sırayla: 872±526/ 34,6(1,3-986); p:0,000) Grup 2'de daha yüksek olduğu görüldü. P, iPTH, Total ALP, OPG, OC, PINP ve β -CL düzeylerinin Grup 2'de daha yüksek olduğu, BAP, TRAP5b, tüm vücut BMD ve T skorunun gruplar arasında benzer, 1,25diOHD₃ ve 25OHD₃ düzeylerinin ise Grup 3'de daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo IV).

Tüm hasta grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet dağılımının gruplar arasında benzer olduğu görüldü. Klotho gen mutasyonunun sadece hemodiyaliz hastalarında kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek(p:0,023), Grup 2-3 ile kontrol grubu arasında ise benzer olduğu görüldü. FGF23, P, iPTH, BAP, OC, PINP, β -CL, TRAP5b düzeylerinin tüm gruplarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu, 1,25diOHD₃ ve 25OHD₃ düzeylerinin grup 1-2'de kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük iken transplant ve kontrol grubu arasında benzer olduğu, total ALP ve OPG düzeylerinin grup 1-2'de kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek iken transplant ve kontrol grubu arasında benzer olduğu tespit edildi. Tüm vücut BMD hemodiyaliz hastalarında kontrol grubundan daha düşük iken

(p: 0,000) Grup 2-3 ile kontrol grubu arasında ise benzerdi. Tüm vücut T skoru periton diyaliz hastalarıyla kontrol grubu arasında benzerken transplant ve hemodiyaliz hastalarında kontrol grubundan daha düşük (p değerleri sırayla: 0,025/ 0,006) bulundu (Tablo V).

Hemodiyaliz hastaları iPTH< 300 pg/ml ve >300 pg/ml olarak 2 gruba ayrıldığında yaş, cinsiyet dağılımı, BMI, hemodiyaliz süreleri, kalsitriol kullanım oranlarının benzer, BAP, OC, PINP ve β -CL düzeylerinin iPTH> 300 olanlarda daha yüksek, FGF23, OPG, TRAP5b, 25diOHD₃, 25OHD₃, Ca, P, CaXP, tüm vücut ve bölgesel KMY ve klotho gen polimorfizminin gruplar arasında benzer olduğu görüldü (Tablo VI).

Periton diyaliz hastaları iPTH< 300 pg/ml ve > 300 pg/ml olarak 2 gruba ayrıldığında cinsiyet dağılımı, VKİ ve kalsitriol kullanma oranlarının benzer olduğu, OPG, TRAP5b, 1,25(OH)D₃ (pg/mL) ve klotho gen polimorfizm oranlarının benzer, FGF23, BAP, OK, PINP, Beta CTx, P ve CaXP'nın iPTH > 300 olan grupta daha yüksek olduğu, tüm vücut ve bölgesel BMD oranlarının ve 25(OH)D₃ (ng/mL) düzeylerinin iPTH > 300 olanlarda daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo VII). Periton diyaliz hastaları kalsitriol

Tablo III: Grup 1 ve Grup 3 klotho gen polimorfizm (Wild, heterozigot, F352V mutasyonu) dağılımları, kemik turnover markırları ve mineral dansitesi ölçütleri.

	Hemodiyaliz	Rtx	P değeri
Sayı	27	25	
Yaş	48±15	40±12	0,019
Cins(K/E)	9/18	8/17	0,919
Klotho gen; Mutasyon	5 (%18,5)	0 (%0)	0,008
Heterozigot	0 (%0)	11 (%44)	0,000
Wild	22 (%81,5)	14 (%56)	0,045
FGF23	5 (%18,5)	34,6(1,3-986)	0,000
Ca	0 (%0)	9,6±0,6	0,000
P	22 (%81,5)	3,1±0,8	0,000
PTH	0 (%0)	61,3 (21-640)	0,000
1,25diOHD₃	11 (%44)	32,8±25	0,000
25OHD₃	14 (%56)	16,8±6,8	0,447
Homosistein	0,008	16±5,3	0,148
KAF	0,000	26,6±13,5	0,405
Total AF	0,045	240±107	0,037
Osteoprotogerin	48,9 (18,6-115)	31,9±22	0,001
Osteokalsin	252 (48,5-3000)	51,5±24	0,000
PINP	830±751,7	120±70	0,000
β-KL	3,33±2,3	0,58±0,36	0,000
TRAF5b	2±1,6	2,9±2,6	0,117
KMY	1±0,1	1,1±0,09	0,037
T skoru	-2 (-5,9/ 1,7)	-1,2 (-2,7/ 1,3)	0,343

Tablo IV: Grup 2 ve Grup 3 klotho gen polimorfizm (Wild, heterozigot, F352V mutasyonu) dağılımları, kemik turnover markırları ve mineral yoğunluğu ölçütleri

	Periton Diyaliz	Rtx	P değeri
Sayı	51	25	
Yaş	50±16	40±12	0,005
Cins(K/E)	19/32	8/17	0,655
Klotho gen;			
Mutasyon	0 (%0)	0 (%0)	None
Heterozigot	13 (%25,5)	11 (%44)	0,107
Wild	38 (%74,5)	14 (%56)	0,107
FGF23	872±526	34,6 (1,3-986)	0,000
Ca	9,3±0,6	9,6±0,6	0,029
P	4,8±1,2	3,1±0,8	0,000
PTH	249 (2,9-1635)	61,3 (21-640)	0,000
1,25diOHD₃	7,8±4,9	32,8±25	0,000
25OHD₃	9,6±6,4	16,8±6,8	0,000
Homosistein	23,9±13,7	16±5,3	0,007
KAF	33,2±29,2	26,6±13,5	0,996
Total AF	334±207	240±107	0,009
Osteoprotogerin	53,8 (2,3-1338)	31,9±22	0,000
Osteokalsin	110 (20,7-1500)	51,5±24	0,000
PINP	429±422	120±70	0,000
β-KL	2,24±2,19	0,58±0,36	0,000
TRAF5b	1,88±1,3	2,9±2,6	0,065
KMY	1,12±0,1	1,1±0,09	0,489
T skoru	-0,6 (-4,4/ 2,2)	-1,2 (-2,7/ 1,3)	0,209

kullanıcılar ve kullanılmayanlar olarak gruplandırıldığında iPTH ve FGF23 düzeylerinin kalsitriol kullananlarda daha yüksek olduğu ve diğer tüm parametreler açısından gruplar arasında fark olmadığı görüldü (Tablo VIII).

KMY açısından gruplar karşılaştırıldıklarında genel olarak en dezavantajlı grubun hemodiyaliz hastaları olduğu görüldü. Gruplar arasında femur bölgesel KMY dağılımının (özellikle femur üst boyun ve wards) diğer vücut bölgeleri KMY dağılımından daha anlamlı sonuçlara sahip olduğu görüldü. Grup1, 2, 3'de tüm femur bölgesel KMY değerleri kontrol grubundan daha düşük, femur üst boyun ve wards KMY değerleri hemodiyaliz hastalarında transplant hastalarından daha düşük, diğer alanlar ise gruplar arasında benzer bulundu. Gruplar tüm KMY bölgeleri açısından değerlendirildiğinde genel olarak en iyi grubun transplant, en kötü grubun ise hemodiyaliz hastaları olduğu, periton diyaliz ve transplant hastaları arasında tüm bölgelerin benzer dağılıma sahip olduğu, Grup 1-2 arasında sadece kranial KMY'nin hemodiyalizde düşük diğer bölgelerin benzer olduğu, vertebral KMY değerlerinin hemodiyaliz ve transplant hastalarında kontrol grubundan daha düşük iken diğer gruplar arasında benzer olduğu tespit edildi (Tablo IX, X, Şekil 4).

TARTIŞMA

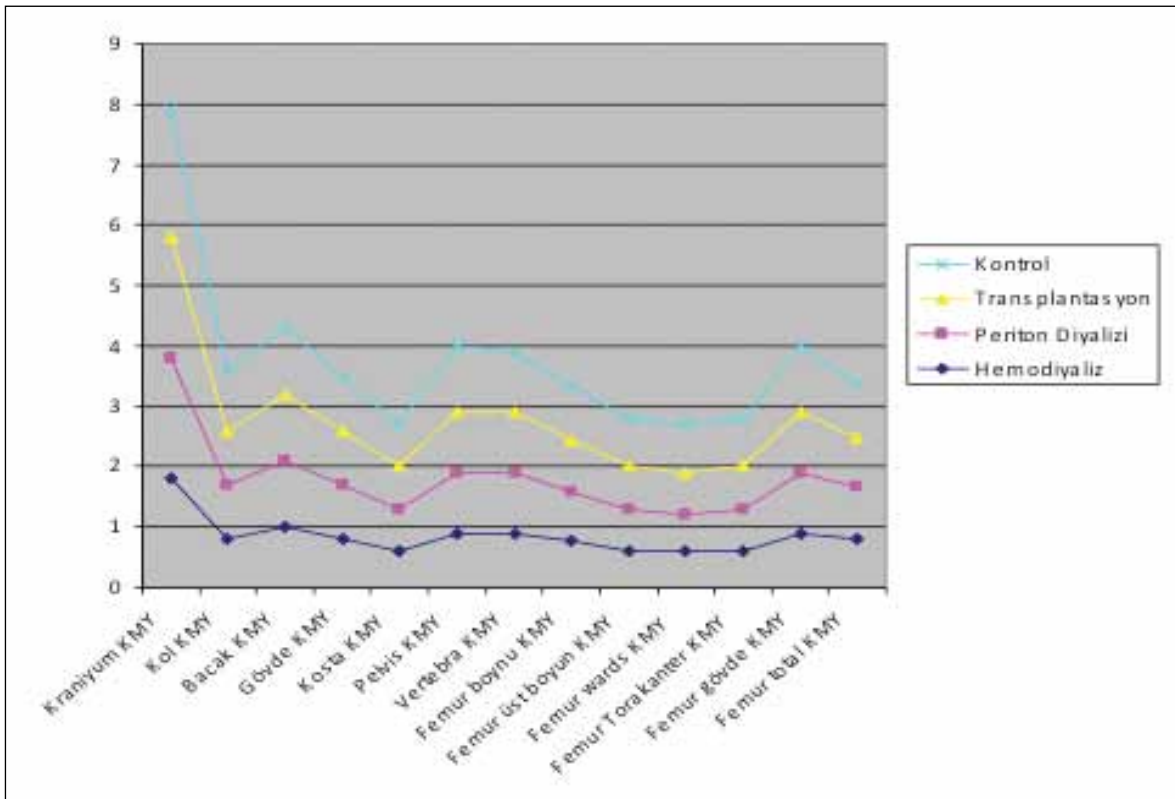
Çalışmamızda α- klotho gen polimorfizminin hemodiyaliz hastalarında diğer tüm gruplardan anlamlı derecede daha yüksek, transplant ve kontrol grupları arasında ve periton diyalizi hastalarıyla transplant ve kontrol grubu arasında benzer, FGF23 düzeyinin hemodiyaliz hastalarında diğer tüm gruplardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu, FGF23 düzeyinin periton diyalizi hastalarında iPTH düzeyi ile korele olarak artarken hemodiyaliz hastalarında değişmediği, 1,25(OH)D₃ ve 25(OH)D₃ düzeylerinin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında diğer gruplardan daha düşük olduğu, transplant ve kontrol grupları arasında ise benzer olduğu, iPTH, FGF-23, OPG, OC ve TRAP5b düzeylerinin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında diğer gruplardan daha yüksek, PINP ve beta CTx düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında en yüksek olduğu, BMD ise hemodiyaliz grubunda en düşük iken G2-G3, G2-G4 ve G3-G4 arasında benzer, tüm vücut ve bölgesel kemik mineral dansitelerinin periton diyalizi hastalarında iPTH düzeyi ile ters korelasyon gösterirken hemodiyaliz hastalarında benzer olduğu gösterildi.

Kronik böbrek hastalığından en çok etkilenen sistemlerden birisi de iskelet sistemidir. Bir çok faktöre bağlı olarak serum

Tablo V: Grup 1-2-3 ile Grup 4 arasında klotho gen polimorfizm (Wild, heterozigot, F352V mutasyonu) dağılımları, kemik turnover markırları ve mineral dansitesi ölçütlerinin karşılaştırılması

	HD	PD	Rtx	Kontrol	P ¹	P ²	P ³
Yaş	48±15	50±16	40±12	46±11	0,378	0,171	0,073
Cins(K/E)	9/18	19/32	8/17	22/18	0,083	0,093	0,073
Klotho gen;							
Mutasyon	5 (%18,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,5)	0,023	0,198	0,322
Heterozigot	0 (%0)	13 (%25,5)	11 (%44)	9 (%22,5)	0,001	0,740	0,070
Wild	22 (%81,5)	38 (%74,5)	14 (%56)	30 (%75)	0,529	0,957	0,113
FGF23	1252±310	872±526	34,6 (1,3-986)	82 (23-991)	0,000	0,000	0,000
Ca	8,9±0,5	9,3±0,6	9,6±0,6	9,6±0,3	0,000	0,021	0,665
P	4,5±2	4,8±1,2	3,1±0,8	3,8±0,5	0,000	0,000	0,000
PTH	268 (19-2481)	249 (2,9-1635)	61,3 (21-640)	39±16	0,000	0,000	0,000
1,25diOHD₃	2,6±1,1	7,8±4,9	32,8±25	28,5±11	0,000	0,000	0,951
25OHD₃	15,6±8,3	9,6±6,4	16,8±6,8	20,6±9,2	0,029	0,000	0,191
Homosistein	20,9±13,8	23,9±13,7	16±5,3	10,8±3,1	0,000	0,000	0,000
KAF	42,1±36,1	33,2±29,2	26,6±13,5	12,2±5	0,000	0,000	0,000
Total AF	334±225	334±207	240±107	198±55	0,000	0,000	0,227
Osteoprotogerin	48,9 (18,6-115)	53,8 (2,3-1338)	31,9±22	28,7±24	0,000	0,000	0,305
Osteokalsin	252 (48,5-3000)	110 (20,7-1500)	51,5±24	23,7 (13,3-300)	0,000	0,000	0,000
PINP	830±751,7	429±422	120±70	49,5±19	0,000	0,000	0,000
β-KL	3,33±2,3	2,24±2,19	0,58±0,36	0,24±0,15	0,000	0,000	0,000
TRAF5b	2±1,6	1,88±1,3	2,9±2,6	1±0,5	0,010	0,000	0,000
KMY	1±0,1	1,12±0,1	1,1±0,09	1,16±0,1	0,000	0,276	0,057
T skor	-2 (-5,9/ 1,7)	-0,6 (-4,4/ 2,2)	-1,2 (-2,7/ 1,3)	-0,5 (-2,1/ 1,9)	0,006	0,844	0,025

P¹:HD-kontrol grubu P²:PD-kontrol grubu P³:TX-kontrol grubu.



Şekil 4: Gruplar arasında bölgesel KMY değerlerinin dağılımı.

kalsiyum, fosfor, iPTH dengesi bozulmakta ve sonuçta kemik mineral yoğunluğu ve kemik turnoverini etkileyen sorunlar ortaya çıkmaktadır. Serum fosfor ve iPTH düzeyleri sorunun şiddeti ile korele olarak artmakta, nadiren ise kemik turnoverinin oldukça azaldığı ve oldukça morbid bir durum olan adinamik kemik hastalığı meydana gelmektedir. Kemik döngüsünü etkileyen faktörler arasında klotho gen ve onun

koreseptörü olan FGF23 önemli rol almaktadır. Klotho gen aynı zamanda antiaterosklerotik ve yaşlanmaya karşı bir gen olup temelde böbrekte eksprese olmakta ve bu ekspresyon kronik böbrek hastalığında bozulmaktadır. Klotho gen mutasyonu ateroskleroz ile birlikte endotelial disfonksiyon ve tromboz ile de ilişkilidir. Klotho G395A polimorfizmi ile hemodiyaliz hastalarının damar yolundaki (arteriovenöz

Tablo VI: Hemodiyaliz hastalarının iPTH düzeylerine göre klotho gen polimorfizm (Wild, heterozigot, F352V mutasyonu) dağılımları, kemik turnover markırları ve mineral dansitesi ölçütleri.

	PTH<300 pg/mL n=16	PTH>300 pg/mL n= 11	P değeri
Yaş (Yıl)	50±17	44±15	0,121
Cins (Kadın/Erkek)	4±12	5±6	0,270
HD süresi (ay)	28 (4-189)	35 (9-130)	0,680
i-PTH (pg/mL)	146±98	824±612	0,000
Kalsitriol kullanımı (+/-)	1±15	2±9	0,271
FGF- 23 (RU/mL)	1221±330	1319±138	0,577
KAF (U/L)	27±14	64,5±44	0,006
OPG (pg/mL)	62,4±33,4	50,7±25	0,231
OK (ng/mL)	163 (56-789)	383 (166-3000)	0,002
PINP (ng/mL)	468±387	1317±863	0,015
Beta CTx (ng/mL)	1,96±1	5,2±2,2	0,000
TRAF5b (U/L)	2,6±2	1,66±0,9	0,680
1,25(OH)D₃ (pg/mL)	2,8±1,3	2,7±1	0,318
25(OH)D₃ (ng/mL)	12,9±7,7	17,1±8,8	0,212
Ca (mg/dL)	9±0,6	9±0,4	0,790
Pi (mg/dL)	3,8±1,7	5±2,4	0,981
CaXPi (mg²/dL²)	34,3±15	45,8±23	0,716
Tüm vücut KMY (g/cm²)	1±0,16	1±0,06	0,865
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	24,4±4,5	25,7±3,6	0,207
Klotho gen polimorfizmi			
Wild	13 (%81,2)	9 (%81,8)	P ¹ :0,970
heterozigot	0 (%0)	0 (%0)	P ² :None
mutasyon	3 (%18,8)	2 (%18,2)	P ³ :0,970
Kranium KMY	1,79±0,2	1,8±0,3	0,880
Kol KMY	0,8±0,2	0,8±0,1	0,566
Bacak KMY	1±0,2	1±0,1	0,449
Gövde KMY	0,8±0,1	0,8±0,06	0,695
Kosta KMY	0,6±0,09	0,65±0,06	0,525
Pelvis KMY	0,9±0,1	0,9±0,08	0,928
Vertebra KMY	0,9±0,1	0,9±0,1	0,608
Femur boynu KMY	0,7±0,2	0,8±0,1	0,651
Femur üst boyun KMY	0,6±0,2	0,6±0,1	0,316
Femur wards KMY	0,6±0,2	0,6±0,1	0,449
Femur trokanter KMY	0,6±0,2	0,6±0,1	0,695
Femur gövde KMY	0,9±0,2	0,9±0,1	0,695
Femur total KMY	0,8±0,2	0,8±0,1	0,740

P¹:Wild P²: Heterozigot P³: Mutasyon.

fistül) erken disfonksiyon arasında önemli bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir. FGF23, hiperfosfatemi ve 1-25 di-OHvitaminD₃'e yanıt olarak osteosit ve osteoblastlardan salınan, fosfatürik etkili, 1-alfa hidroksilazı inhibe eden ve osteomalazi/ricketse neden olabilen bir hormondur. Aslında bir reseptör kompleksidir; Klotho/ FGF reseptör-1c (38,39). FGF23 bu kompleks üzerinden PTH gen ekspresyonunu ve

PTH sekresyonunu baskılamaktadır. KBH'da düzeyi artmakta ve böylece hiperfosfatemi kontrolüne yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu özellikleriyle kalsitriol tedavisine yanıtın takibinde kullanılabilir. Böbrek nakli sonrası fonksiyone böbrek varlığında ise FGF23 düzeyi normale dönmektedir. FGF23/klotho'nun moleküler etkileşimi fosfat dengesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Klotho yokluğunda

Tablo VII: Periton diyalizi hastalarının iPTH düzeylerine göre klotho gen polimorfizm (Wild, heterozigot, F352V mutasyonu) dağılımları, kemik turnover markırları ve mineral dansitesi ölçütleri.

Parametreler	PTH<300 pg/mL(n=31)	PTH>300 pg/mL(n= 20)	P değeri
Yaş (Yıl)	58±14	43±15	0,007
Cins (Kadın/Erkek)	9/22	10/10	0,112
HD süresi (ay)	28,8±22	65,9±50	0,004
i-PTH (pg/mL)	160±86	718±416	0,000
Kalcitriol kullanımı (+/-)	11/20	12/8	0,089
FGF- 23 (RU/mL)	688±518	1158±406	0,004
KAF (U/L)	21±9	52±37	0,000
OPG (pg/mL)	55,5 (2,3-338)	55 (2,8-136)	0,692
OK (ng/mL)	95,6 (20-879)	380 (20-1500)	0,000
PINP (ng/mL)	270 (7,4-1200)	700 (97-1829)	0,001
β-KL (ng/mL)	1,2±0,87	3,8±2,6	0,000
TRAP5b (U/L)	1,7±1	2,2±1,6	0,390
1,25(OH)D ₃ (pg/mL)	7,6±44	7,7±5,7	0,877
25(OH)D ₃ (ng/mL)	11±6,4	8,7±8,7	0,028
Ca (mg/dL)	9,3±0,5	9,2±0,7	0,862
Pi (mg/dL)	4,4±0,4	5,4±1,3	0,018
CaXPi (mg ² /dL ²)	40,6±8,4	51±10	0,009
Tüm vücut KMY (g/cm ²)	1,17±0,1	1±0,12	0,000
VKİ (kg/m ²)	27,4±5	25,4±5	0,356
Klotho gen polimorfizmi			
Wild	24 (63,2%)	14 (36,8%)	P ¹ :0,555
heterozigot	7 (53,8%)	6 (46,2%)	P ² :0,555
mutasyon	0 (%0)	0 (%0)	P ³ :Yok
Kranium KMY	2,2±0,3	1,8±0,3	0,002
Kol KMY	0,9±0,1	0,8±0,1	0,001
Bacak KMY	1,2±0,1	1±0,1	0,000
Gövde KMY	0,9±0,1	0,8±0,1	0,001
Kosta KMY	0,7±0,1	0,6±0,07	0,013
Pelvis KMY	1±0,1	0,9±0,1	0,003
Vertebra KMY	1±0,1	0,9±0,1	0,000
Femur boynu KMY	0,86±0,1	0,73±0,1	0,014
Femur üst boyun KMY	0,74±0,17	0,63±0,14	0,020
Femur wards KMY	0,71±0,17	0,57±0,18	0,012
Femur trokanter KMY	0,76±0,14	0,64±0,13	0,003
Femur gövde KMY	1,1±0,16	0,93±0,21	0,003
Femur total KMY	0,92±9,14	0,78±0,15	0,003

P¹:Wild P²: Heterozigot P³: Mutasyon.

ya da gen polimorfizmi varlığında FGF23 fonksiyon göremez. FGF23/klotho fosfat ile birlikte parathormon ve D vitamini aktivitesini etkilemektedir. KBH ile birlikte birçok akkiz ve genetik hastalıkta bu sistemde bozukluk saptanmıştır. Kronik böbrek hastalarında olduğu gibi böbrek nakli sonrasında da allogreft fonksiyon kaybı ile paratiroid dokusunda FGF23 etkisine direnç geliştiği bilinmektedir (40,41). FGF23, PTH gen ekspresyonunu ve direkt hormon salınımını azaltır. Viaene L. ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, FGF23 düzeyinin diğer tüm parametrelerden bağımsız olarak rezidüel renal

fonksiyonlarla ilişkili olduğu, glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla FGF23 düzeyi artışının paralel seyrettiği gösterilmiştir (16). Çalışmamızda klotho gen polimorfizmi ve FGF23 düzeyinin hemodiyaliz hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Klotho gen polimorfizminin periton diyalizi hastalarıyla kontrol ve transplant grubu arasında benzer düzeyde olduğu, ayrıca kontrol grubuyla transplant hastalarında da arada fark olmadığı gösterildi. Hemodiyaliz hastalarında tablonun daha kötü olmasının özellikle rezidüel renal fonksiyonların daha

Tablo VIII: Periton diyaliz hastalarından kalsitriol kullanan ve kullanmayanların kemik turnover markırları ve mineral dansitesi ölçütleri.

	Kalsitriol kullananlar (n=23)	Kalsitriol kullanmayanlar (n=28)	p değerleri
Yaş (Yıl)	11(%47,8)/ 12(%52,2)	8(%28,6)/ 20(%71,4)	0,157
Cins (Kadın/Erkek)	46±15	54±16	0,182
PD süresi (ay)	42 (6-173)	22,5 (6-131)	0,020
i-PTH (pg/ml)	330 (2,9-1635)	198 (10,8-1514)	0,039
FGF- 23 (RU/mL)	1133±418	659±516	0,002
Ca (mg/dL)	9,3±0,5	9,2±0,6	0,271
Pi (mg/dL)	4,8±0,9	4,7±1,4	0,526
CaXPi (mg²/dL²)	45.7±8,9	43.5±11,8	0.307
KAF (U/L)	40±31	27,5±24	0,176
1,25(OH)D₃ (pg/mL)	9,3±6,7	6,9±3,4	0,508
25(OH)D₃ (ng/mL)	9,9±8,6	10,3±6,1	0,391
OPG (pg/mL)	45,8 (2,8-133)	57,8 (2,3-1338)	0,147
OK (ng/mL)	285 (20-1500)	98,5 (31-895)	0,056
PINP (ng/mL)	603±523	294±263	0,135
β-KL (ng/mL)	2,9±2,6	1,72±1,6	0,291
TRAF5b (U/L)	1,7±1,2	2±1,4	0,670
Tüm vücut KMY (g/cm²)	1±0,1	1,13±0,1	0,335

Tablo IX: Gruplar arasında bölgesel BMD değerlerinin dağılımı.

	PD	HD	Rtx	Kontrol
Kranium	2±0,3	1,8±0,2	2±0,3	2,1±0,2
Kol	0,9±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1	1±0,2
Bacak	1,1±0,1	1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,09
Gövde	0,89±0,1	0,8±0,1	0,89±0,07	0,9±0,08
Kosta	0,7±0,08	0,6±0,08	0,7±0,06	0,7±0,1
Pelvis	1±0,1	0,9±0,1	1±0,1	1,1±0,1
Vertebra	1±0,1	0,9±0,1	0,99±0,1	1±0,1
Femur boynu	0,8±0,1	0,78±0,1	0,85±0,1	0,9±0,1
Femur üst boyun	0,7±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1
Femur wards	0,6±0,19	0,6±0,2	0,7±0,1	0,8±0,1
Femur trokanter	0,7±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1
Femur gövde	1±0,2	0,9±0,2	1±0,1	1,1±0,1
Femur total	0,87±0,1	0,8±0,18	0,8±0,1	0,9±0,1

Tablo X: Grupların bölgesel BMD karşılaştırmalarının P değerleri.

	PD- Rtx	HD- Rtx	HD-PD	Rtx -Kontrol	PD- Kontrol	HD- Kontrol
Kranium	0,723	0,033	0,003	0,234	0,610	0,001
Kol	0,904	0,044	0,069	0,133	0,175	0,011
Bacak	0,677	0,083	0,074	0,504	0,972	0,060
Gövde	0,950	0,066	0,082	0,267	0,369	0,016
Kosta	0,797	0,119	0,078	0,077	0,182	0,023
Pelvis	0,515	0,049	0,192	0,069	0,025	0,001
Vertebra	0,496	0,570	0,159	0,014	0,151	0,007
Femur boynu	0,241	0,112	0,359	0,001	0,000	0,000
Femur üst boyun	0,197	0,031	0,188	0,001	0,000	0,000
Femur wards	0,139	0,036	0,244	0,005	0,000	0,000
Femur trokanter	0,846	0,087	0,094	0,001	0,000	0,000
Femur gövde	0,982	0,170	0,165	0,003	0,001	0,000
Femur total	0,779	0,137	0,139	0,003	0,000	0,000

erken dönemde kaybı ile ilişkili olduğu, bununla birlikte hasta sayısı ile de ilişkili olabileceği düşünüldü. Periton diyaliz hastalarında FGF23 düzeyinin fosfor ve iPTH düzeyleri benzer olmasına rağmen hemodiyaliz grubundan düşük olması temelde periton diyalizinin RRF'ları daha uzun süre koruması ile ilişkili olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda, ayrıca hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında iPTH düzeyi ile FGF23 düzeyi arasındaki korelasyon incelenmiştir. Periton diyalizi hastalarında FGF23 düzeylerinin iPTH düzeyleriyle korele olarak arttığı buna karşın hemodiyaliz hastalarında iPTH < 300 pg/ml ve \geq 300 pg/ml olanlar arasında benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuç hemodiyaliz hasta sayısı ile ilişkili olabileceği gibi; hemodiyaliz hastalarında RRF'ların daha kısa sürede kaybı ile de ilişkili olabilir. Periton diyaliz hastalarıyla transplant ve kontrol grubu arasında klotho gen polimorfizm oranlarının benzer olması hasta sayılarıyla ilişkili olabileceği gibi periton diyalizi tedavisinin süreyen olması, daha stabil bir üremik toksin klirensi sağlaması ve rezidüel renal fonksiyonları daha uzun süre korumasının etkili olabileceği düşünüldü. FGF23 düzeyinin renal replasman tedavileri içerisinde hemodiyaliz hastalarında en yüksek, transplant hastalarda ise en düşük olduğu görüldü. Bu sonuç kronik böbrek hastalarında kemik turnover ve mineralizasyon hastalıkları açısından da en ideal tedavinin böbrek nakli olduğunu göstermesi açısından oldukça manidardır. FGF23 düzeylerinin önce ve nakil sonrası takip edildiği bir klinik çalışmada başarılı böbrek nakli sonrasında FGF23 düzeylerinin dramatik olarak azaldığı gösterilmiştir (42). Çalışmamızda bu sonucu desteklemiştir. FGF23 düzeyinin transplante böbrek fonksiyonlarının azalması ve rejeksiyon ataklarıyla da korele olduğu pediatrik böbrek nakli hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (43). Çalışmamızda en düşük FGF23 düzeyinin böbrek nakli hastalarında olması en ideal RRT yönteminin böbrek

nakli olmasını göstermesinin yanında greft fonksiyonları ve rejeksiyon oranlarının iyi olduğunu göstermesi açısından da oldukça önemlidir. Başka bir çalışmada böbrek nakli sonrası kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın en fazla ilk 1 yıl içerisinde olduğu ve artmış FGF23 düzeyi ile KMY kaybı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (44). Çalışmamızda transplant hastalardaki tüm vücut KMY'nin hemodiyaliz hastalarından daha iyi iken periton diyalizi ve kontrol grubuyla benzer olduğu görüldü. Bu sonucun hemodiyaliz grubunda RRF'nun daha erken kaybı ve nakil sonrası steroid tedavisine bağlı olduğu düşünüldü.

Osteoprotegerin (OPG), TNF reseptör gen ailesinin bir üyesi olup osteoklast formasyonunu inhibe eden bir proteindir. OPG eksikliği olan farelerde trabeküler ve kortikal kemiklerde poroziteye bağlı total kemik dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Fraktür riski artmaktadır. OPG kemik kütlelerinin regülasyonunda kritik rol oynar. OPG eksikliğinde aorta ve renal arterlerde medial kalsifikasyon geliştiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak OPG eksikliğinde osteoporoz ve arteriel kalsifikasyon riski artmaktadır (45,46). Transplant hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada erken nakil sonrası dönemde bakılan serum OPG düzeyinin uzun dönem tüm sebeplere bağlı mortalite ve kardiyovasküler ölüm açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (47). Ayrıca serum OPG düzeyi ile nakil sonrası koroner arter kalsifikasyonu arasında da anlamlı ilişki olduğu (ilk 1 yıl hariç), böbrek nakli sonrası OPG düzeylerinin düştüğü, OPG/RANKL sisteminin böbrek nakli sonrası gelişen kemik metabolizma bozukluklarının patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (48-50). Çalışmamızda, serum OPG düzeylerinin hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında diğer gruplardan daha yüksek ancak kendi aralarında benzer olduğu, transplant hastalarında ise diğer RRT tiplerinden

daha düşük ve kontrol grubuyla benzer olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemiş ve kemik turnover ve metabolizma bozuklukları açısından böbrek naklinin dezavantajlı olduğunu göstermiştir. Bu sonucun daha çok transplant sonrası kullanılan glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri ve kronik allograft disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Serum beta-CrossLaps (β-CL) ve osteokalsin düzeyleri hiperparatiroidi, hemodiyalize giren KBH hastaları, hipoparatiroidi ve psödohipoparatiroidi ile korelasyon gösterir. Östrojen replasman tedavisi ile düzeyleri azalmıştır. β-CL kemik rezorbsiyonunun ve östrojen tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde faydalıdır. Kemik rezorbsiyon markıdır. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda (hiperparatiroidi, kronik böbrek yetmezliği, artmış kemik döngülü metastatik tümör) β-CL düzeyi artmakta, hipoparatiroidili hastaların %8'inde ise belirgin şekilde azalmaktadır (51). Çalışmamızda β-CL düzeylerinin RRT yöntemleri içerisinde hemodiyaliz grubunda en yüksek iken transplant grubunda en düşük, her üç grupta ise istatistiksel olarak anlamlı derecede sağlıklı kişilerden yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum hemodiyaliz hastalarının kemik metabolizma bozuklukları açısından en kötü sonuçlara sahip olduğunu, buna karşın nakilin en iyi yöntem olduğunu göstermesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca periton diyalizinin hemodiyalizden daha üstün olduğu gerçeğini de desteklemiştir.

Tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) 5b, renal fonksiyon kaybından etkilenmeyen, hemodiyaliz hastalarında kortikal kemik kaybını gösteren önemli bir markıdır. TRAP5b kemik alkalin fosfataz, intakt osteokalsin ve intakt PTH ile korelasyon gösterir. Bunların hepsi ise kemik mineral dansitesi ile koreledir. TRAP5b hızlı kemik kaybının belirlenmesinde sensitivite (%58) ve spesifitesi (%77) yüksek bir markıdır. TRAP5b kemik rezorbsiyonu sırasında osteoklastlardan dolaşıma salınır ve kemik rezorbsiyon markırı olarak kullanılır. Üremik kişilerde serum düzeyleri artmaz (52). Bu yüzden serum düzeyleri diyaliz yeterliliğinden etkilenmez. Çalışmamızda TRAP5b düzeylerinin hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplant hastaları arasında benzer iken her üç grupta da kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç serum TRAP5b düzeylerinin diyaliz yeterliliğinden etkilenmediğini göstermesi açısından önemlidir.

Kronik böbrek hastalığında gelişen metabolizma bozukluklarının sebeplerinden en önemlilerinden birisi de D vitamininin 1 alfa hidroksilasyonunun azalmasına bağlı olarak aktif D vitamini düzeylerinin düşmesidir. Bu durumun tedavisinde aktif vitamin D analogları ya da VDRA tedavileri kullanılmaktadır. 25OHD3 düşüklüğü nakil sonrası da gelişebilmektedir (53). Ayrıca 1,25diOHD3'ün immün sistem üzerine olumlu etkilerinin olduğu, ranal transplant hastalarda enfeksiyon ve

allograft rejeksiyon gelişimini azalttığı da gösterilmiştir (54). Çalışmamızda 25OHD3 düzeylerinin periton diyalizi hastalarında, 1,25diOHD3'ün ise hemodiyaliz hastalarında en düşük düzeylerde olduğu, transplant hastalarında hem 25OHD3 hem de 1,25diOHD3 düzeylerinin daha yüksek ve kontrol grubuyla benzer oranlarda olduğu gösterildi. Bu sonuç hem periton diyalizinde RRF'ların daha uzun süre korunmasına bağlı 1 alfa hidroksilasyonun daha uzun süre devam etmesini hem de en etkin RRT yönteminin nakil olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda periton diyalizi hastalarında kalsitriol tedavisi ile serum 25OHD3, 1,25diOHD3 ve diğer turnover markırları arasındaki korelasyon incelenmiştir. Kalsitriol kullananlarda diyaliz süresi daha uzun, FGF23 ve iPTH düzeylerinin daha yüksek, diğer tüm markırların ise benzer düzeylerde olduğu görüldü. Aktif vitamin D tedavisi ile D vitamin düzeyleri arasında ilişki olmaması hasta sayısı ile ilişkisi olabileceği gibi daha ileri incelemeler yapılmasına da ihtiyaç vardır.

Prokollagen tip-1 N-terminal propeptid, D vitamin eksikliğine bağlı hiperparatiroidili kişilerde ve KBH'lı hastalarda düzeyi artmaktadır (19). Çalışmamızda, PINP düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında en yüksek, transplant hastalarda en düşük, her üç grupta ise kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç da RRT yöntemleri içerisinde ilk tercihin transplant ve sonraki tercihin periton diyalizi olması gerektiği bilgisini desteklemiştir.

iPTH düzeyleri kronik böbrek hastalığında genellikle yükselmekte, hastalığın şiddeti, yetmezliğin derecesi, RRT'nin etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde en sık kullanılan ölçüttür. Tedavi ve yanıt genellikle serum kalsiyum, fosfor ve iPTH düzeylerine göre düzenlenmektedir. Özellikle hiperfosfatem ve hiperparatiroidi tedavinin etkinliğinin kötü göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda, iPTH ve fosfor düzeylerinin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları arasında benzer, bu iki grupta transplant hastalarından yüksek ve tüm RRT alan gruplarda kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum nakilin diğer RRT gruplarına göre daha etkin bir tedavi modalitesi olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte daha fazla hasta ile yapılan kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, ayrıca hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında serum iPTH düzeyleriyle diğer kemik turnover markırları arasında korelasyon olup olmadığı da araştırılmıştır. Hemodiyaliz hastalarında serum iPTH düzeyi yüksek olanlarda KAF, OC, PINP ve β-CL düzeylerinin diğer gruptan daha yüksek olduğu, diğer parametrelerin ise benzer düzeylerde olduğu görülmüştür. FGF23 düzeylerinin benzer olmasının hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yine bu sınıflamada iPTH düzeyi ile tüm vücut ve bölgesel BMD arasında korelasyon saptanmadı. BMD ile iPTH düzeyleri arasında korelasyon olmamasının hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Periton diyalizi hastalarında iPTH düzeylerine göre yapılan karşılaştırmalarda ise

PTH düzeyi yüksek olan hastalarda serum FGF23, BAP, OC, PINP, β -CL, CaXP'nın daha yüksek, 25OHD3 düzeyinin ise daha düşük olduğu gösterildi. Kalsitriol kullanım oranları gruplar arasında benzerdi. KMY dağılımı açısından değerlendirildiğinde ise iPTH düzeyi yüksek olan hastalarda hem tüm vücut total KMY, hem de tüm bölgesel KMY düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar iPTH düzey artışının kemik rezorpsiyonunu arttırdığının ve kemik mineral yoğunluğunu azaltığının önemli bir göstergesi olmuştur.

Kemik mineral yoğunluğu hareketsizlik, D vitamininden fakir beslenme, kronik karaciğer hastalıkları, vaskülitik hastalıklar, kronik böbrek hastalığında ve özellikle uzun süreli immüno-supresif tedavi altında (özellikle kortikosteroid içerikli) artan rezorptif süreç nedeniyle azalmaktadır (55). Bu durum altta yatan primer hastalıkların etkileri, inflamatuvar süreç, akut ve kronik böbrek hastalığındaki birçok sebep ve tedavilerin rezorptif etkileri sonucunda gelişmektedir. Özellikle yoğun immüno-supresif tedavi gerektiren multisistem hastalıklar ve organ nakilleri sonrasında kemik sağlığı ciddi derecede bozulmaktadır (56). KMY düşüklüğü ve artmış fraktür riski renal fonksiyon kaybı ve rezoptif etkileri olan tedavilerle anlamlı korelasyon göstermektedir. Kronik inflamatuvar süreçlerin kemik yapım ve yıkımı arasında lokal ve sistemik bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Kemik sağlığı altta yatan inflamatuvar sürecin tedavisi ile düzelebilmektedir. Birçok bilgi kronik inflamatuvar süreçlerde osteoklastogenezisin kontrolünde osteoprotogerin, NF-kappabeta ligand (RANKL) reseptör aktivatör ve onun çözünebilir decoy reseptörleri arasındaki bozukluğun önemli rolü olduğunu desteklemektedir. Osteoklastogenezisin hızlanması temelde RANKL aracılığıyla olur ve burada temel belirleyici RANKL-osteoprotogerin arasındaki dengedir. Bunlarla birlikte çeşitli inflamatuvar sitokinlerde BMD üzerinde etkili olmaktadır. Örneğin IL-6 osteoklast diferansiyasyonunu sitümüle, IL-1 osteoklast benzeri hücrelerin aktivasyon ve diferansiyasyonunu arttırmakta, IL-1 β ve TNF-alfa osteoblastlarda RANKL gen ekspresyonunu stimüle etmektedirler. İmmüno-supresif ilaçlardan özellikle glukokortikoidler ve kalsinörin inhibitörleri kemik kaybına neden olmaktadır. Antiresorptif ajan olarak kullanılmakta olan bifosfonatlar KMY kaybını önlemekle birlikte fraktür riskini etkilememektedirler (55). Çalışmamızda tüm vücut KMY'nin hemodiyaliz hasta popülasyonunda daha düşük olduğu, diğer gruplar arasında ise benzer olduğu görüldü. Kranium, kol, bacak, gövde, kosta, pelvis ve vertebra KMY açısından gruplar karşılaştırıldıklarında genel olarak hemodiyaliz hasta grubunun daha düşük değerlere sahip olduğu görüldü.

Hemodiyaliz grubunda kranial BMD'nin diğer üç gruptan, kol ve pelvik KMY'nin transplant ve sağlıklı gruptan, diğer bölgelerin ise sadece sağlıklı kişilerden daha düşük olduğu görüldü. Periton diyalizi grubunda tüm bölge BMD'lerinin transplant grubuyla benzer, kranial KMY'nin sadece hemodiyaliz grubundan daha iyi, pelvik bölgenin ise sadece kontrol grubundan düşük ve diğer gruplarla benzer olduğu görüldü. Transplant hasta grubunda ise kranial, kol ve pelvik bölge KMY'lerinin hemodiyaliz grubundan daha iyi, vertebral KMY'nin kontrol grubundan daha düşük ve diğer tüm bölgelerin kontrol ve periton diyalizi hastalarıyla benzer olduğu görüldü. Böbrek nakli sonrası genellikle 1 yıl içerisinde KMY kaybı gelişmektedir. Bu kaybın özellikle lomber vertebra ve pelvis'de geliştiği gösterilmiştir (56). Çalışmamızda ise transplant hastalarında vertebral alandaki KMY'nin kontrol grubundan daha düşük, pelvik bölge KMY'nin ise benzer olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız bölgesel KMY açısından transplant grubunun en iyi ve genelde periton diyalizi hastalarıyla benzer, hemodiyaliz grubunun ise en dezavantajlı RRT tipi olduğunu göstermiştir. Bu sonuçların hasta sayılarıyla ilişkili olabileceği gibi rezidüel renal fonksiyon ve fonksiyonel greft ile de ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda KMY ayrıca femur boyun, üst boyun, wards, trokanter, gövde ve total olarak da gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Her üç grupta da tüm femur bölge KMY'lerinin sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olduğu gösterildi. Periton diyalizi ile hemodiyaliz ve transplant hasta grupları arasında da tüm femur bölge KMY'lerinin benzer, transplant grubunda ise sadece femur üst boyun ve wards KMY'lerinin hemodiyaliz grubundan daha iyi, diğer bölgelerin ise benzer olduğu görüldü. Çalışmamızın bu sonuçlarına göre KMY açısından transplant ve periton diyalizinin hemodiyalizden daha üstün olduğunu söyleyebiliriz. Bu sonuçlar hemodiyaliz hasta sayısının daha fazla olduğu karşılaştırmalı çalışmalarla desteklenmelidir.

Özetle, çalışmamızda son dönem böbrek hastalığının tedavisinde kemik sağlığı açısından en etkin yöntemin böbrek nakli olduğu, hemodiyaliz tedavisinin diğer RRT modellerinden daha kötü sonuçlara sahip olduğu, periton diyalizinin ise birçok yönden hemodiyalizden üstün, ayrıca bazı parametreler açısından nakile benzer sonuçlarının olduğu gösterilmiştir. Böbrek nakli sonrası kullanılan steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin dozlarının azaltılması, steroidsiz rejimlerin kullanılmasıyla bu grup hastalarda kemik sağlığının daha da iyi olacağı düşünüldü. Sonuçta kronik böbrek hastalarında kemik sağlığı açısından ilk tercih edilecek tedavi modalitesi böbrek nakli ve ilk tercih edilecek diyaliz tipi ise periton diyalizi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584-92.
2. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2009;114:S34-42.
3. Damasiewicz MJ, Toussaint ND, Polkinghorne KR. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: New insights and clinical implications. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:261-8.
4. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianesi E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast Growth Factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119:2545-52.
5. Jongbloed F, Galassi A, Cozzolino M, Zietse R, Chiarelli G, Cusi D, Brancaccio D, Gallieni M. Clinical significance of FGF-23 measurement in dialysis patients. *Clin Nephrol* 2011;76:201-9.
6. Huang CL. Regulation of ion channels by secreted Klotho: Mechanisms and implications. *Kidney Int* 2010;77:855-60.
7. Cozzolino M, Galassi A, Apetrii M, Covic A. What would we like to know, and what do we not know about fibroblast growth factor 23. *J Nephrol* 2011;24:696-706.
8. Choi BH, Kim CG, Lim Y, Lee YH, Shin SY. Transcriptional activation of the human Klotho gene by epidermal growth factor in HEK293 cells; role of Egr-1. *Gene* 2010;450:121-7.
9. Adijiang A, Niwa T. An oral sorbent, AST-120, increases Klotho expression and inhibits cell senescence in the kidney of uremic rats. *Am J Nephrol* 2010;31:160-4.
10. Torres PU, Prié D, Molina-Blétry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: An antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007;71:730-7.
11. Bostrom MA, Hicks PJ, Lu L, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW. Association of polymorphisms in the klotho gene with severity of non-diabetic ESRD in African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3348-55.
12. Oguro R, Kamide K, Kokubo Y, Shimaoka I, Congrains A, Horio T, Hanada H, Ohishi M, Katsuya T, Okamura T, Miyata T, Kawano Y, Rakugi H. Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10:311-8.
13. Shimoyama Y, Taki K, Mitsuda Y, Tsuruta Y, Hamajima N, Niwa T. KLOTHO gene polymorphisms G-395A and C1818T are associated with low-density lipoprotein cholesterol and uric acid in Japanese hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009;30:383-8.
14. Kim Y, Jeong SJ, Lee HS, Kim EJ, Song YR, Kim SG, Oh JE, Lee YK, Seo JW, Yoon JW, Koo JR, Kim HJ, Noh JW, Park SH. Polymorphism in the promoter region of the klotho gene (G-395A) is associated with early dysfunction in vascular access in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med* 2008;23:201-7.
15. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: Associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:948-55.
16. Viaene L, Bammens B, Meijers BK, Vanrenterghem Y, Vanderschueren D, Evenepoel P. Residual renal function is an independent determinant of serum FGF-23 levels in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2017-22.
17. Bacchetta J, Dubourg L, Harambat J, Ranchin B, Abou-Jaoude P, Arnaud S, Carlier MC, Richard M, Cochat P. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1741-8.
18. Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, Martin PY, Rizzoli R. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol* 2011;164:839-47.
19. Milinković NLj, Majkić-Singh NT, Mirković DD, Beletić AD, Pejanović SD, Vujančić ST. Relation between 25(OH)-vitamin D deficiency and markers of bone formation and resorption in haemodialysis patients. *Clin Lab* 2009;55:333-9.
20. Kurnatowska I, Grzelak P, Kaczmarek M, Stefańczyk L, Nowicki M. Serum osteoprotegerin is a predictor of progression of atherosclerosis and coronary calcification in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2011;117:297-304.
21. Mesquita M, Demulder A, Wolff F, Mélot C, Damry N, Dratwa M, Bergmann P. Osteoprotegerin and progression of coronary and aortic calcifications in chronic kidney disease. *Transplant Proc* 2010;42:3444-9.
22. Ueda M, Inaba M, Okuno S, Nagasue K, Kitatani K, Ishimura E, Shimizu M, Miki T, Kim M, Nishizawa Y. Clinical usefulness of the serum N-terminal propeptide of type I collagen as a marker of bone formation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:802-9.
23. Inaba M, Okuno S, Nagasue K, Otsoshi T, Kurioka Y, Maekawa K, Kumeda Y, Imanishi Y, Ishimura E, Ohta T, Morii H, Kim M, Nishizawa Y. Impaired secretion of parathyroid hormone is coherent to diabetic hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:139-42.
24. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Krediet RT, Dekker FW, Wanner C, Ketteler M, Boeschoten EW, Brandenburg V; NECOSAD Study Group. Bone alkaline phosphatase and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1752-9.

25. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *J Cell Biochem* 2003;89:771-7.
26. Johnson DW, McIntyre HD, Brown A, Freeman J, Rigby RJ. The role of DEXA bone densitometry in evaluating renal osteodystrophy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996;16:34-40.
27. Baszko-Blaszyk D, Grzegorzewska AE, Horst-Sikorska W, Sowinski J. Bone mass in chronic renal insufficiency patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001;17:109-13.
28. Pasadakis P, Thodis E, Manavis J, Mourvati E, Panagoutsos S, Vargemezis V. The identification of bone mineral density in CAPD in comparison with HD patients. *Adv Perit Dial* 1995;12:247-53.
29. Barnas U, Schmidt A, Seidl G, Kaider A, Pietschmann P, Mayer G. A comparison of quantitative computed tomography and dual x-ray absorptiometry for evaluation of bone mineral density in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1247-52.
30. Fontaine MA, Albert A, Dubois B, Saint-Remy A, Rorive G. Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000;54:218-26.
31. Taal MW, Masud T, Gren D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1922-8.
32. Ureña P, Bernard-Poenu O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de Vernejoul MC. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2325-31.
33. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:287-93.
34. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, Memmos ED, Katopodis PK, Ozener C, Akççek F, Camsari T, Ateş K, Ataman R, Vlachoianis JG, Dombros AN, Utaş C, Akpolat T, Bozfakioğlu S, Wu G, Karayaylali I, Arinsoy T, Stathakis PC, Yavuz M, Tsakiris JD, Dimitriades CA, Yilmaz ME, Gültekin M, Karayalçın B, Yardimsever M, Oreopoulos DG. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2006;24:79-86.
35. Peter R, Ebeling. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:1483-90.
36. Sprague SM, Josephson MA. Bone disease after kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2004;24:82-90.
37. Yu RW, Faull RJ, Coates PT, Coates PS. Calcium supplements lower bone resorption after renal transplant. *Clin Transplant* 2012;26:292-9.
38. Sánchez González MC, Fernandez Giraldez E, Valdivielso Revilla JM. Control of phosphorus and treatment with vitamin D in chronic kidney disease prior to the start of dialysis. *Nefrologia* 2008;28:39-45.
39. Stompór T. An overview of the pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 2007;27:215-22.
40. Krajisnik T, Olauson H, Mirza MA, Hellman P, Akerström G, Westin G, Larsson TE, Björklund P. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2010;78:1024-32. Epub 2010 Aug 4.
41. Komaba H, Koizumi M, Fukagawa M. Parathyroid resistance to FGF23 in kidney transplant recipients: Back to the past or ahead to the future? *Kidney Int* 2010;78:953-5.
42. Economidou D1, Dovas S, Papagianni A, Pateinakis P, Memmos D. FGF-23 Levels before and after Renal Transplantation. *J Transplant* 2009;2009:379082.
43. Wesseling-Perry K, Tsai EW, Ettenger RB, Jüppner H, Salusky IB. Mineral abnormalities and long-term graft function in pediatric renal transplant recipients: A role for FGF-23? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3779-84.
44. Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, Evenepoel P. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1887-92.
45. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
46. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
47. Hjelmeseath J, Ueland T, Flyvbjerg A, Bollerslev J, Leivestad T, Jenssen T, Hansen TK, Thiel S, Sagedal S, Røislien J, Hartmann A. Early posttransplant serum osteoprotegerin levels predict long-term (8-year) patient survival and cardiovascular death in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1746-54.
48. Bargnoux AS, Dupuy AM, Garrigue V, Jaussent I, Gahide G, Badiou S, Szwarc I, Deleuze S, Vernhet H, Cristol JP, Mourad G. Evolution of coronary artery calcifications following kidney transplantation: Relationship with osteoprotegerin levels. *Am J Transplant* 2009;9:2571-9.

49. Malyszko J, Malyszko JS, Wolczynski S, Mysliwiec M. Osteoprotegerin and its correlations with new markers of bone formation and bone resorption in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003;35:2227-9.
50. Bargnoux AS, Dupuy AM, Garrigue V, Deleuze S, Cristol JP, Mourad G. Renal transplantation decreases osteoprotegerin levels. *Transplant Proc* 2006;38:2317-8.
51. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 2001;47:1410-4.
52. Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2008;82:278-87.
53. Marcén R, Ponte B, Rodríguez-Mendiola N, Fernández-Rodríguez A, Galeano C, Villafruela JJ, Teruel JL, Burgos FJ, Ortuño J. Vitamin D deficiency in kidney transplant recipients: risk factors and effects of vitamin D3 supplements. *Transplant Proc* 2009;41:2388-90.
54. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int* 2011;22:2107-18.
55. Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:223-34.
56. Lim DS, Kee TY, Fook-Chong S, Zhang RF, Chandran M. Prevalence and patterns of bone loss in the first year after renal transplant in South East Asian patients. *Transplantation* 2011;92:557-63.