



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PERİTON DİYALİZİ VE HEMODİYALİZ ALAN
SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA DENOSUMAB'IN
KAS GÜCÜNE ETKİSİ

DR. ZHALA HUMMATLI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ

2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PERİTON DİYALİZİ VE HEMODİYALİZ ALAN
SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA DENOSUMAB'IN
KAS GÜCÜNE ETKİSİ

DR. ZHALA HUMMATLI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERKAN DERVİŞOĞLU
YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SİBEL GÖKÇAY BEK

KOCAELİ

2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve mesleki bilgilerini bizlerle paylaşan İç Hastalıkları Anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Berrin Çetin Arslan’a,

Eğitimim süresince bizlerle bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta tez danışman hocam Prof. Dr. Erkan Dervişoğlu ve yardımcı tez hocam Doç. Dr. Sibel Gökçay Bek olmakla tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Klinikte beraber birçok güzel anılar paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmam süresi boyunca hastalara ve verilere ulaşmamda bana çok yardımcı olan Periton ve Hemodiyaliz ünitesinde çalışan tüm hemşirelere,

Beni yetiştiren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemi sağlayan canım annem, babam ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimimin bana kattığı, hiç unutmayacağım güzel zamanlar geçirdiğimiz canım arkadaşlarım Dr. Hazal Avcı, Dr. Nurlana Garajayeva, Dr. Gulşan Gurbanova, değerli arkadaşım Aynur Abdulova ve tüm diğer arkadaşlarıma,

Her zaman sabırla beni destekleyen ve yanımda olan arkadaşım Dr. Koray Osmanoğlu’na

İçtenlikle teşekkür ederim...

Dr. Zhala Hummatlı

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KBH VE SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞI.....	4
2.1.1. TANIM.....	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.1.3. ETİYOLOJİ.....	5
2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.1.5. ETİYOPATOGENEZ	7
2.1.6. EVRELEME	9
2.1.7. KLİNİK VE BULGULAR	11
2.1.8. TEDAVİ	15
2.2. KBH VE DİYALİZ.....	16
2.2.1. HEMODİYALİZ	17
2.2.2. PERİTON DİYALİZİ	20
2.2.3. DİYALİZ TEDAVİSİ.....	21
2.3. KBH VE KEMİK-MİNERAL METABOLİZMA BOZUKLUKLARI... 23	
2.3.1. TANIM.....	23
2.3.2. RENAL OSTEODİSTROFİ VE PATOGENEZİ	23
2.4. OSTEOPOROZ	26
2.4.1. TANIM.....	26
2.4.2. PATOFİZYOLOJİ.....	27
2.4.3. EPİDEMİYOLOJİ	28
2.4.4. TANI.....	29

2.4.5. SINIFLAMA	32
2.4.6. TARAMA.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEME	40
4. BULGULAR	40
4.1. HASTA SAYISI.....	40
4.2. DİYALİZ TİPİ VE CİNSİYET	41
4.3. OLGULARIN KOMORBİD HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ	41
4.4. OLGULARDA DİYALİZ VE KBH SÜRESİ	42
4.5. OLGULARIN DENOSUMAB SONRASI KALSİYUM PREPARATI... KULLANIMIYLA İLİŞKİSİ	42
4.6. OLGULARIN DENOSUMAB ÖNCESİ VE SONRASI PARAMETRİK VE	43
NON PARAMETRİK DEĞERLERLE İLİŞKİSİ.....	43
4.7. HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİ ALAN HASTALARDA ÜST VE ALT EKSTREMİTE KAS GÜCÜ KARŞILAŞTIRILMASI	45
4.8. OLGULARDA HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİ ALAN HASTALARDA KBH, DİYALİZ SÜRELERİNİN, KMD VE KAS GÜCÜ.. KARŞILAŞTIRILMASI.....	46
5. TARTIŞMA.....	48
5. SONUÇ	54
6. ÖZET	55
6. ABSTRACT	59
8. KAYNAKÇA.....	63

KISALTMALAR

KBH	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDİGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
MBD	Kemik ve mineral bozuklukları
ADB	Adinamik kemik hastalığı
VKİ	Vücut kitle indeksi
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
DEXA	Dual Enerji X- Ray Absorbsiyometri
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRC	Medical Research Council
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
OHA	Orak hücreli anemi
RAA	Renin-anjiyotensin-aldosteron
ARB	Anjiyotensin reseptör blokörleri
ACE İ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ROD	Renal osteodistrofi
ADB	Adinamik kemik hastalığı
DKK	Doruk kemik kitlesi
RANK	Nükleer faktör- κ β 'nın reseptör aktivatörü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ALP	Alkalen Fosfataz
HB	Hemoglobin
DMAB	Denosumab
MRC	Medical Research Council
ODPBH	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Son dönem yetersizliği aşamasına ulaşmış bir böbreğin makroskopik (A) ve mikroskopik (B) görünümü.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 2. Hemodiyaliz işlemi.....	19
Şekil 3. Hemodiyaliz makinesi	19
Şekil 4. Periton diyalizi işlemi.....	20
Şekil 5. Parathormon'un kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki etkileri.....	25
Şekil 6. Normal ve osteoporotik kemik mikrografları.....	28

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. KBH evrelemesi (KDİGO)	10
Tablo 2. KBH’ da albüminüri kategorileri	10
Tablo 3. KBH ve komplikasyonları	12
Tablo 4. Diyalizin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları	17
Tablo 5. DEXA’ nın değerlendirilmesi.....	30
Tablo 6. Vertebral görüntüleme endikasyonları	31
Tablo 7. Frax skoru hesaplama parametreleri	32
Tablo 8. Sekonder osteoporoz yapan nedenler	33
Tablo 9. 50 yaş altı kadın ve erkeklerde osteoporoz taraması	34
Tablo 10. Olgular ve hasta sayısı	41
Tablo 11. Olguların Diyaliz tipi ve cinsiyete göre dağılımı.....	41
Tablo 12. Olguların komorbid hastalıklarla ilişkisi	42
Tablo 13. Olguların Diyaliz ve KBH süresiyle ilişkisi	42
Tablo 14. Olguların Denosumab sonrası kalsiyum preparatı kullanımıyla ilişkisi	43
Tablo 15. Olguların Denosumab öncesi/sonrası non parametrik değerlerinin değişimi.....	44
Tablo 16. Olguların Denosumab öncesi/sonrası parametrik değerlerinin değişimi ...	45
Tablo 17. Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastalarda kas gücü karşılaştırması	45
Tablo 18. Olgularda Periton diyalizi ve Hemodiyaliz alan hastalarda KBH süresi, Diyaliz süresi, KMD ve kas gücü karşılaştırması.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) nedenine bağlı olmaksızın 3 ay veya daha fazla süren böbrek hasarının varlığı veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFH) 60 ml/dk/1.73 m² 'den düşük olması olarak tanımlanır (Khan vd., 2016). Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) kılavuzuna göre KBH beş evrede sınıflandırılmıştır. Evre 5 GFH'ın 15 ml/dk/1,73 m² 'nin altında olduğu Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) aşamasıdır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavileri uygulanmaktadır. Renal replasman tedavileri periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyondur(Wilkinson vd., 2020).

Diyaliz tedavisi, vücutta artan üre gibi toksik maddelerin ve aşırı suyun bir membran aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. Yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Periton diyalizinde büyük, hemodiyalizde ise küçük moleküler ağırlıklı maddeler daha iyi diyalize edilir.

KBH sistemik bir hastalık olup, klinik seyri boyunca birçok sistemi etkilemektedir. Bunlar; kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, hematolojik sistem, gastrointestinal sistem, endokrin sistem, immün sistem ve aynı zamanda kas-iskelet sistemidir. KBH' da kemik fraktürleri ve artmış kardiyovasküler olaylara yol açan önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri de kemik ve mineral metabolizma bozukluklarıdır. Bu bozukluk KBH'ın kemik ve mineral bozuklukları (KBH-MBD) olarak tanımlanmaktadır. Hastaların yaşam kalitesini bozmakla beraber hastane yatış sıklığını arttırıp önemli bir ekonomik soruna da yol açmaktadır. Kemik ve mineral bozuklukları spektrumu içinde, osteitis fibrosa, adinamik kemik hastalığı (ADB), osteomalazi, miks üremik osteodistrofi ve osteoporoz dahil olmak üzere belirgin anormal kemik patolojileri vardır(Aguilar vd., 2023).

Kronik böbrek hastalarındaki mineral kemik bozukluklarından bir diğeri ise osteoporozdur. Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimari yapısının bozulması ile karakterize kemiğin yapısal yetmezliğidir. Kemik yapısının bozulmasına bağlı kemik frajil hale gelip kırılması kolaylaşmaktadır. Osteoporoz yaşlı hastalarda önemli bir sağlık sorunudur. Ciddi kas-iskelet ağrıları, fiziksel

kapasitede de sınırlanma, artmış kırık riski nedeniyle hastaların hayat kalitesini negatif yönde etkilemektedir. Beyaz ırk, kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), meslek, sosyoekonomik durum, geçirilmiş fragilite kırığı öyküsü, beslenme tarzı, çay, kahve, sigara gibi alışkanlıklar, sedanter yaşam, kronik hastalıklar, aterosklerozis, steroid kullanımı gibi ek medikasyonlar osteoporoz için risk oluşturmaktadır. Evre3-5 KBH'lı 70 yaş üzeri hastalarda da osteoporozun sıklığı %53 olarak tespit edilmiştir ve sıklığı gittikçe artmaktadır. 2009 KDIGO'da Evre 4 ve Evre 5 KBH olan hastalarda kemik mineral dansite ölçümü önerilmemektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda osteoporozun önemli bir morbidite nedeni olması ve yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması nedeni ile tanısal yaklaşım değişmiştir. 2017 KDIGO kılavuzunda KBH tanılı hastalara osteoporoz için risk faktörleri varsa kemik mineral dansite (KMD) ölçümü yapılması önerilmektedir. Böylece bu hastalarda kırık riski öngörülebilmektedir.

Osteoporoz için tanısal testler olarak Dual Enerji X- Ray Absorbsiyometri (DEXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT), heel ultrasonografi, kemik biyopsisi kullanılabilir. Kemik biyopsisi altın standart olmasına rağmen, düşük maliyet, kesin tanı, kısa görüntü zamanı, düşük radyasyon dozu kullanımı gibi avantajları nedeni ile DEXA tanısal testler içinde en yaygın kullanılanıdır. Özellikle SDBH'da sıklıkla kas kütlesi eksikliği ve zayıf kas gücünden oluşan sistemik bir durum olan sarkopeni vardır. Kas tonusunun ve kuvvetinin iyileştirilmesi ve dengenin iyileştirilmesi, tüm osteoporoz hastalarının ve özellikle de KBH'lı hastaların genel tedavisine dahil edilmesi gereken önemli farmakolojik olmayan müdahalelerdir. Bu hastalarda, kas gücü ve kas kütlesi değerlendirilmesi de önemlidir. Kas zayıflığı olan hastalarda, hastayı kuvvet oluşturma yetenekleri açısından geniş bir şekilde değerlendirmek önemlidir. Nörolojik muayene sonrası birçok kasların (proksimal, distal, kraniyal sinirleri innerve eden kaslar vs) muayenesi yapılmalıdır.

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız, periton diyalizi ve hemodiyaliz yapan ve aynı zamanda osteoporoz tanısı olan hasta grubunda Denosumab'ın kas gücüne olan etkisini Manuel kas testi yapılarak MRC (Medical Research Council) skalası ile değerlendirmektir.

MRC skalasına göre değerlendirme:

1. Normal (5/5): Yerçekimine karşı maksimum direnç ile normal eklem hareketlerini tamamlar.
2. İyi (4/5): Kas yerçekimine karşı maksimum dirençten daha az bir dirençle normal eklem hareketleri tamamlar.
3. Orta (3/5): Kas yerçekimine karşı direnç göstermeden normal eklem hareketleri tamamlar.
4. Zayıf (2/5): Kas yerçekiminin elimine edildiği pozisyonda normal eklem hareketleri tamamlar.
5. Eser (1/5): Eklemde hareket açığa çıkmadan kontraksiyon hissedilir.
6. Tam paralizi (0/5): Kasta kontraksiyon hissedilmez.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KBH VE SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. TANIM

Kronik böbrek hastalığı(KBH), KDOQI ve KDIGO kılavuzlarındaki tanımlamaya göre, nedene bakılmaksızın üç ay ve daha fazla süren böbrek hasarının veya azalmış GFH'nın <60 ml/dk olması ile tanımlanır(Khan vd., 2016). Kronik böbrek hasarı veya böbrek fonksiyon bozukluğunun en az 3 ay devam etmesi gerekmektedir ve akut böbrek hasarından ayrılmalıdır. Primer olayın tedavi edilebildiği ve böbrek hasarının çok ilerlemediği bazı hastalarda, bu kronik değişikliklere rağmen, böbrekler vücudun gereksinimlerini karşılayabilir ve böbrek hastalığına bağlı herhangi bir klinik veya biyokimyasal anormallik gözlenmez. KBH genellikle erken evrelerinde semptomsuzdur. Kronik böbrek hastalıklarının pek çoğu ilerleyici bir şekilde seyreder ve zamanla nefron sayısı giderek azalır. Bir süre sonra da hastada böbrek yetersizliğinin biyokimyasal ve klinik bulguları ortaya çıkar. Semptomlar daha sonraki aşamalarda komplikasyonlarla birlikte ortaya çıkar. Primer olayın ilerlemesi durdurulabilirse hasta yaşamını oldukça uzun bir süre bu böbrek fonksiyonu ile sürdürür. Ancak, çoğu olguda hastalığın kritik bir düzeye ilerlemesiyle nefronların sayısı iyice azalır ve kanda hastanın hayatını tehdit edecek düzeyde toksik maddeler birikir(Schnaper, 2014). Böbreklerin vücudun gereksinimlerini artık hiçbir şekilde karşılayamadığı bu döneme son dönem veya terminal böbrek yetmezliği denir. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) terimi ise GFH'nın 1,73 m2 başına 15 mL/dakika ve altında, diyaliz veya transplantasyonla tedavi edilen Kronik böbrek yetmezliğinin son aşaması ve böbrek fonksiyonlarında ciddi azalma olarak tanımlanır. Terminal döneme gelince hastayı hayatta tutabilmek için replasman tedavileri adı verilen kronik düzenli hemodiyaliz, kronik periton diyalizi veya böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemlerinden birini uygulamak şarttır(Gusev vd., 2021).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde KBH büyüyen bir sağlık sorunudur. Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan KBH Prevalans Çalışması (CREDIT) Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması ile ülkemizde genel erişkin popülasyonda KBH prevalansının %15,7 olduğu saptanmıştır. Türkiye’de her 6 kişiden birinde KBH olduğu belirtilmektedir. Düşük GFH <60ml/dk olan hasta oranı ise %5,1 olup her 20 yetişkinin birisinde kritik düzeyde KBH olduğu saptanmıştır. CREDIT çalışmasında KBH’nın bayanlarda (%18,4) erkeklere (%12,8) oranla daha fazla görüldüğü, yaşla birlikte riskin belirgin bir şekilde arttığı, kırsal kesimde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu, ayrıca Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda KBH riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle KBH’da evrelerinin bilinmesi, risk grubundaki kişilerin tespit edilmesi Son dönem böbrek yetmezliğinin gelişmesini önlemek ve diyaliz endikasyonunu geciktirmek açısından önemlidir. SDBH prevalansı gittikçe artmasına rağmen insidans stabil seyretmektedir(Uzm. Dr. Hasan IRMAK vd., 2018).

United States Renal Data System verilerine göre 2023 yılında 117,632 hasta diyaliz tedavisine başlamış olup, insidans oranı %0,352 yıl olarak tahmin edilmektedir. KBH ve SDBH mortalite riskleri artmış olan iki durumdur. Her iki hastalıkta da mortaliteden sorumlu olan kardiyovasküler hastalıklardır. 65 yaş üstü diyalize giren hastalardaki mortalite genel popülasyona göre 7 kat daha fazladır(Stats, 2023).

2.1.3. ETİYOLOJİ

Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan REGİSTRY çalışmasına göre ülkemizde KBH etyolojisine baktığımız zaman en sık neden Diyabetik nefropatidir. Hemodiyaliz yapan hastaların %39,1’de Diyabetes mellitus saptanmıştır. 2.sırada yer alan neden Hipertansiyondur. 3. olarak karşımıza çıkan en sık neden ise Glomerülonefrittir.

KBH sebepleri:

1. Diyabetes mellitus (KBH'ın en sık nedeni Tip 2 DM'dir)
2. Hipertansiyon (2.en sık neden)
3. Glomerülonefrit (3.en sık neden)
4. Otozomal dominant polistik böbrek hastalığı (ODPBH)
5. Kronik piyelonefrit
6. Diğer kistik ve tübulo-interstisyel hastalıklar
7. Vezikoüreteral reflü (çocuklarda en sık)

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

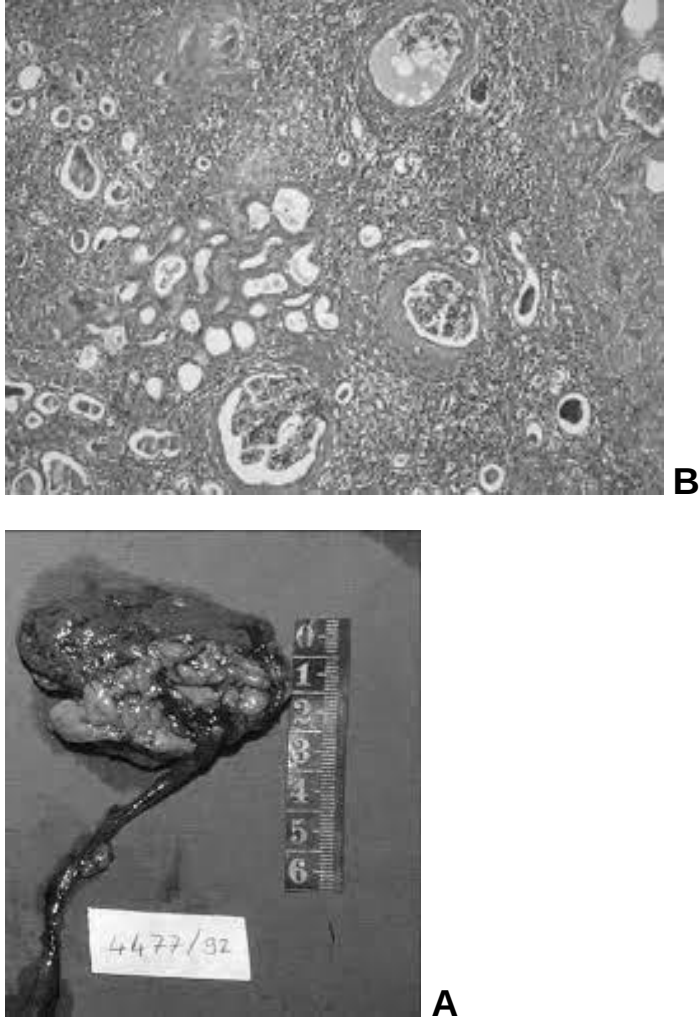
1. İleri yaş
2. Irk ve etnisite (Kafkasyalı olmayan, Kanada, Yerli Amerikalılar ve Avustralya Aborjinleri)
3. Genetik (APOL-1)
4. Diyabet, sistemik hipertansiyon ve KVVH
5. Dislipidemi
6. Sigara
7. Düşük sosyoekonomik durum
8. Albüminüri, proteinüri, idrar sedimenti(Kazancıoğlu, 2013).
9. HIV, Hepatit C veya diğer kronik viral enfeksiyonlar
10. Malignite
11. Nefrotoksik ilaçlar: Steroid olmayan anti-inflamatuar ajanlar, lityum, analjezikler, ağır metaller vs gibi nefrotoksik ilaçların kronik kullanımı
12. Akut Böbrek hasarı atağı geçirme öyküsü(R. K. Hsu & Hsu, 2016).
13. Obezite ve metabolik sendrom:
Gözlemsel çalışmalar obezitenin KBH ile de ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Ancak obezitesi olan hastaları genellikle başka endikasyonlar olmadığı sürece rutin olarak KBH açısından değerlendirilmiyorlar.
14. Çocukluk döneminde böbrek hastalığı öyküsü olan kişiler arasında SDBH riskinin arttığını göstermiştir (Luyckx vd., 2017).

15. Orak hücre anemisi:

Gözlemsel çalışmalar, OHA'li yetişkinlerin KBH riskinin, OHA'i olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. (Nath & Hebbel, 2016).

2.1.5. ETİYOPATOGENEZ

KBH'a doğumsal veya edinsel bir şekilde ortaya çıkan ve böbrek parankimasını ilerleyici şekilde harap eden böbrek hastalıkları yol açabilir. Bu hastalıklar inflamatuvar (örneğin; kronik glomerülonefrit), infeksiyöz (örneğin; kronik piyelonefrit) veya dejeneratif karakterli (örneğin; amiloidoz) olabilir. Bazen ise doğumsal hastalıklar (örneğin; polikistik böbrek hastalığı) kronik böbrek hastalığına ve yetersizliğine yol açar. Gelişmiş ülkelerde ve Türkiye'de diyabetik nefropati kronik böbrek yetersizliğinin en sık rastlanılan nedenidir. Bunu, hipertansiyonun yol açtığı primer (hipertansif) nefroskleroz, kronik glomerülonefrit ve diğer nedenler izler. Kronik böbrek hastalığında böbrek yetersizliğine ilerlemenin patogenezi yukarıda sayılan hastalıkların hepsinde böbrekler (birkaç istisna dışında) küçülür; böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun almasıyla nefron sayısı giderek azalır. Altta yatan hastalığa göre değişen bir sürenin sonunda böbrekler vücudun gereksinimlerini artık karşılayamaz ve üremik sendrom ortaya çıkar. KBH'ı bulunan hastaların uzun süreli takiplerinde böbrekler belli bir ölçüde hasara uğradıktan ve parankimasının kritik bir miktarı kaybedildikten sonra, primer hastalık tamamen iyileşse bile, Son dönem böbrek yetersizliğine (Şekil 1) gidiş önlenemez. Bu düzey çoğu kez eGFR'nin 30-35 ml/dak altına inmesidir. Bu döneme gelmiş böbreklerin histopatolojik incelenmesinde primer olaya bağlı olmaksızın pek çok ortak bulgu saptanır. Glomerüller sklerotik hale gelir; renal interstisyumda fibröz doku gelişir, lenfosit ve makrofajlardan oluşan kronik inflamasyon ortaya çıkar. Tübülerin çoğu atrofik ve bazıları dilatedir. Bu bulgulara dayanarak primer olayın ne olduğu anlaşılamaz(Karada, 2010).



Şekil 1. Son dönem yetersizliği aşamasına ulaşmış bir böbreğin makroskopik (A) ve mikroskopik (B) görünümü

Histopatolojik görünümün SDBH'nın tümünde bu kadar benzer olması böbrek hastalığının ilerlemesinde pek çok ortak fizyopatolojik mekanizmanın rol oynadığını gösterir; bu olaylar şu şekilde özetlenebilir:

Hemodinamik faktörler: Her gün için vücuttan atılması gereken sabit bir metabolik toksik madde yükü vardır. Bu yük, sağlıklı insanlarda yaklaşık iki milyon nefron tarafından vücuttan atılır. Eğer hastada altta yatan herhangi bir böbrek parankim kaybı yaratacak renal hastalık varsa skleroza uğramış glomerüller devreden çıkacak ve böylece diğer nefronların yükü artacaktır. Nefronlarda ilk olarak hipertrofi ve sonrasında her bir nefrona düşen plazma akımının artması

(hiperperfüzyon) görülecektir. Hiperperfüzyonun sebebi afferent arteriyolün dilate olmasıdır. Nefron plazma akımının artışı glomerüler filtrasyonunun artmasıyla (hiperfiltrasyon) sonuçlanır. Glomerüllere gelen kan hacminin artması intraglomerüler hipertansiyona neden olacaktır. Bu hipertansiyon glomerül kapillerlerinde endotel hasarına ve mikroanevrizma oluşumuna yol açar. Endotel hasarı ile koagülasyon uyarılır ve intraglomerüler tromboz, fibröz ve glomerüloskleroz ortaya çıkar. Skleroza uğramış glomerüllerden sonra geride kalan ve halen fonksiyonel olan glomerüllerin yükü daha da artar. Etiyopatogeneizde renin-angiotensin-aldosteron (RAA) sisteminin aktivasyonu da önemli rol oynuyor. Bu sistemin etkisi ile: İlk olarak sistemik kan basıncı artar; sonuçta intraglomerüler basınç daha fazla yükselir. Daha sonrasında, efferent arteriyol konstrüksiyonu ile intraglomerüler basınç artışı belirgin hale gelir(KORKMAZ & TOPBAŞ, 2023).

Humoral faktörler: Glomerüloskleroz gelişimine glomerüllerde hücre ve matriks artışı da katkıda bulunur. Bu durum pek çok hormon, büyüme faktörü, lipidler, sitokinler, vazoaktif maddeler ve growth faktörlerin etkisi ile ortaya çıkar. RAA sisteminin aktivasyonu sonucunda plazma düzeyinde angiotensin-II artar. Angiotensin-II çok etkili bir büyüme faktörü olmakla beraber glomerüldeki endotel hücrelerinin ve mezengial hücrelerin proliferasyonunu artırır. Özetle, primer hastalıktan bağımsız bir şekilde yalnızca mekanik ve hormonal olaylar sonucunda bile böbrek yetersizliği ilerler(SEVER, 2009)

2.1.6. EVRELEME

KBH evrelemesi, ortaya çıkma nedenine bakılmaksızın KDIGO evrelemesine göre eGFH (5 evre) ve albüminüri (3 evre) düzeyine göre yapılmaktadır. (Tablo 1 ve Tablo 2) Albüminürinin evrelemede yer almasının nedeni direkt olarak kardiyovasküler mortaliteyi arttırması ve KBH progresyonunu hızlandırmasıdır. SDBH'nda eGFH'dan bağımsız olarak albüminüri için yüksek risk mevcuttur. eGFH >60 ml/dk'dan yüksek olsa bile Evre A2 (mikroalbuminüri) albüminüriye sahip olmak böbrek hasarı açısından önemli bir bulgudur(Lameire vd., 2021). KDIGO

evrelemesinde Evre 3 hastalık 2 alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar 3a ve 3b diye isimlendirilmiştir. İkiye ayrılmasının nedeni kardiyovasküler hastalık riski ve KBH'nın ilerleme hızında farklılıklar olmasıdır.

Tablo 1. KBH evrelemesi (KDİGO)

KDİGO KBH EVRELENDİRİLMESİ (mL/dak/1,73 ^{m2})		
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 2. KBH' da albüminüri kategorileri

Albüminüri aşamaları	AER (mg/gün)	Terim
A1	<30	Normal ila hafif artmış (risk tahmini için alt bölümlere ayrılabilir)
A2	30 ila 300	Orta derecede arttı
A3	>300	Ciddi derecede artmış (ayırıcı tanı, tedavi ve risk tahmini için nefrotik ve nefrotik olmayan olarak alt bölümlere ayrılabilir)

Hafif -Orta Böbrek Yetmezliği Evresi: Bu dönemde GFH 30-60 ml/dk arasında, üre-kreatinin değerleri belirgin şekilde yüksektir. İdrar konsantrasyon yeteneğinde azalma, poliüri, hafif anemi ve arter basıncında yükselme vardır. Bu dönemin önemli özelliği böbreğin ekstra yüke karşı dayanıksızlığıdır. GFH'da kalp

yetersizliği, dehidratasyon gibi faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilecek azalmalar, ani ve geri dönüşümlü üre, kreatinin yükselmelerine neden olabilir(Murton vd., 2021).

Belirgin Böbrek Yetmezliği ve Üremi Evresi: Bu dönemde GFH 10-30 ml/dk olup, üre-kreatinin değerleri önemli ölçüde ve kalıcı olarak yükselmiş, anemi belirginleşmiş, poliüri yerleşmiş, hafif metabolik asidoz, hipokalsemi ve hiperfosfate mi eğilimi ortaya çıkmıştır. Üremi tablosu kliniği oluşmuştur. Üremi, tedavi altında veya tedavi edilmemiş akut veya KBY'nin sonucu oluşan, organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik bir sendromdur(Katrachanca & Koleske, 2017).

Son Dönem Böbrek Yetersizliği veya Terminal Üremi Evresi: Böbrek fonksiyonlarının progresif bir şekilde bozulması sonucu, GFH'nin 10- 15 ml/dk seviyelerinin altına inmesi, hayatı tehdit eden üremiden korunmak için renal replasman tedavi ihtiyacının ortaya çıktığı dönemdir. Üreminin bütün belirti ve bulguları şiddetlenmiş, idrar miktarında azalma, sıvı yüklenmesi, hipertansiyon, kalp yetersizliği, perikardit, kanamalar, konvülsiyonlar, metabolik asidoz ve komaya kadar gidebilen bilinç bozuklukları tabloya eklenmiştir. Terminal üremi, konservatif tedavi ve diyet önlemlerinin yetersiz kaldığı ve replasman tedavilerine gereksiniminin kesin olarak ortaya çıkmış olduğu dönemdir(Gusev vd., 2021).

2.1.7. KLİNİK VE BULGULAR

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi, gelişme hızı ile yakında ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinde özellikle SDBY'de kanda biriken azotlu maddeler nedeniyle çeşitli semptomlar ve bulgular ortaya çıkar. Bu maddeler üre, ürik asit, kreatinin, çeşitli peptidler, poliaminler, indoller, miyoinozitol, fenoller, aromatik aminler, guanidinler olup üreminin yarattığı klinik ve laboratuvar bulgularının temel nedenidir. KBH, başlangıç aşamasında genellikle asemptomatik seyreder. GFH azalmayla beraber hastalarda ödem ve hipertansiyon gibi doğrudan böbrek fonksiyonlarından kaynaklanan semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir. Asemptomatik olan hastalarda

KBH serum kreatinin değerinde yükselme, glomerüler filtrasyon hızında azalma, başka bir nedenle yapılan görüntülemelerde kronik böbrek hastalığını düşündüren radyolojik bulguların saptanması üzerine tespit edilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların başvuru semptomları: yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, beslenmede azalma şeklinde genel semptomlar olabileceği gibi; ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar; kaşıntı, ekimoz gibi deri bulguları; üremiye bağlı periferik nöropati, kardiyak tamponad ile komplike olmuş ya da olmamış perikardit, koma ve ölümlerle sonuçlana bilecek ensefalopati de görülebilir. (Tablo 3) Üremiye bağlı laboratuvar bulgularında, üremik hastalarda paratiroid hormon, fosfor, luteinizan hormon, prolaktin, büyüme hormonu gibi bazı hormon düzeylerinde, mast hücre sayısı ve histamin düzeylerinde artış görülebilir(Morrow, 2022).

Tablo 3. KBH ve komplikasyonları

Kemik	Artrit, D vitamini metabolizması bozuklukları, amiloidoz, hiperparatiroidi, üremik kemik hastalığı
Endokrin Sistem ve metabolik bozukluk	Hiperprolaktinemi, malnütrisyon, hiperürisemi, libido azalması, impotans, hipogonadizm, büyüme geriliği, hiperparatiroidi, hiperlipidemi, glukoz intoleransı
Cilt	Nekroz, ülserasyon, üremik döküntü, hiperpigmentasyon, tırnak atrofisi, solukluk, gecikmiş yara iyileşmesi, kaşıntı
Pulmoner Sistem	Akciğer ödemi, üremik akciğer, plevral efüzyon
Kardiyovasküler Sistem	Kapak hastalığı, aritmi, hızlanmış ateroskleroz, kardiyomyopati, hipertansiyon, ödem, perikardit
Hematoloji	Mikrositer anemi, kanser, immün hastalıkların yatışması, infeksiyonlara yatkınlık, lenfopeni, kanama, eritrosit fragilitesinde artış, normokrom normositer anemi
Gastrointestinal Sistem	Asit, perforasyon, intestinal obstruksiyon, motilite bozuklukları, kronik hepatit, gastrointestinal kanama, kusma, bulantı, ülser, pankreatit, stomatit, iştahsızlık
Sinir Sistemi	Ruhsal bozukluklar,tremor, tik, huzursuz bacak sendromu, yorgunluk,kramp, irritabilite, sersemlik, baş ağrısı, polinöropati, konvülsiyon, demans, uyku bozuklukları, konuşma bozuklukları, koma, stupor
Sıvı-Elektrolit	Hipermagnezemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hipopotasemi, hiperpotasemi, hiponatremi, hipernatremi, hipervolemi, hipovolemi
Diğer	Noktüri, karpal tünel sendromu, akkiz renal kistik hastalık, yumuşak doku kalsifikasyonu, miyopati, üremik ağız kokusu, hipotermi, kilo kaybı, susuzluk

Sıvı ve volüm bozukluğu: Sağlıklı kişilerde böbrekten su ıtrahı hidrojen iyon düzeyine göre dakikada 20-1500 ml iken, KBH olanlarda hidrojen iyonunun yeterince atılamamasından dolayı su atılımı sınırlanmıştır. GFR azalması ile böbreğin sodyum alma miktarıyla sodyum atma kapasitesi dengelenmediği için extrasellüler sıvı volümü artar ve ödem, hipertansiyon gelişir. Bu hastalarda extrasellüler sıvının artmasına bağlı pretibial ödem, nefes darlığı ve hipertansiyon gelişir. Volüm değişikliğine bağlı hastalarda hiperkalemi, hipermagnezemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi, hipokalsemi bazen hipernatremi görülür(Bello vd., 2017).

Anemi: Kronik böbrek yetmezliğinde aneminin primer sebebi eritropoetin salınımındaki yetersizliktir. Anemi, böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla ilişkili semptomların çoğunun temelini oluşturur ve artan mortalite ve hastaneye yatışlarla ilişkilidir. Bu hastalarda kemik iliğinde üremik toksinlerin birikmesi, demir eksikliği, vitamin B12, folik asit eksikliği, hiperparatiroidizme sekonder kemik iliği fibrozisi gelişmesi, kronik kan kaybı (diyaliz sırasında veya trombositlerde fonksiyon bozukluğuna bağlı) diğer anemi nedenleridir. Kronik böbrek hastalarında genelde kronik hastalık anemisine bağlı normokrom normositer ve hipoproliferatif anemi görülür. Bu hastalarda beyaz kan hücreleri ve trombosit sayısı etkilenmez(Portolés vd., 2021).

İnsulin düzeyinde artış: KBH'da insulin karşıtı hormonların artması ve metabolik asidoz sonucu insulin direncinde artış görülür. Bu durum, artmış insulin direnci nedeniyle karbonhidrat toleransında bozulmaya sebep olur. Diyabeti ve böbrek yetmezliği olan hastalar insulinin böbreklerden atılımında ve yıkımında azalma olması nedeni hipoglisemiye meyilli oluyorlar. Bu nedenle, bu hastalarda kullanılan insulin dozlarının azaltılması gerekebilir(Thomas vd., 2016).

Kanamaya eğilim: Bu hastalarda guanidosüksinik asit birikimi ile trombosit agregasyon bozukluğu ve pıhtılaşma faktörlerinde değişiklikler sonucu kanamaya eğilim artıyor ve hastalarda ekimoz, purpura, epistaksis, mukozalarda kanama görülmesine neden oluyor. Asemptomatik hastalarda spesifik bir tedaviye gerek yoktur(Gäckler vd., 2019).

Dislipidemi: Kronik böbrek yetmezliğinde özellikle ilerleyen evrelerinde lipoprotein metabolizmasında bozukluk ortaya çıkar. Total kolesterol genellikle normal seviyelerde olabilir, hatta malnütrisyonu sekonder düşük de olabilir.

Hipertrigliseridemi ise bu hastalarda sık rastlanan bir lipid metabolizma bozukluğudur. Tüm KBH hastaları dislipidemi açısından değerlendirilmeli ve potansiyel olarak tedavi edilmelidir(Dušejská vd., 2020).

Asit-baz dengesinde bozukluk: KBH'ın erken evrelerinde genelde asit-baz bozukluğu görülmez. KBH'da çalışan nefronların sayısı azaldıkça, asit atılımı başlangıçta nefron başına atılan amonyumun artmasıyla sağlanır. GFH %50 oranında azalana kadar, asit-baz dengesini belirleyen belirteçler normal ya da normale yakındır. KBH'da metabolik asidozun patogeneğinde böbrekler tarafından bikarbonatın geri emiliminde azalma ve idrarda bikarbonat atılımının artması, hidrojen iyonunun yeterince atılamaması rol oynuyor. GFH 40 ila 50 ml/dakikanın altına düştüğünde toplam amonyum atılımı azalma ve hidrojen iyonlarının tutulmasında artmaya yol açar. Hidrojen iyonlarının yeterince atılamaması nedeniyle anyon açığı artar ve bu da artmış anyon açıklı metabolik asidoza yol açar(Kim, 2021).

Elektrolit bozukluğu: KBH olanlarda hipervolemiye bağlı hiperkalemi, hiperfosfatem, hipermagnezemi, hipokalsemi ve hipernatremi görülebilir(Dhondup & Qian, 2017).

Sodyum metabolizmasında bozukluk: KBH'da böbrek fonksiyonlarının kaybıyla beraber nefronlarda hipertrofi görülür. Glomerül ve proksimal tübülerdeki hipertrofi birbirine benzer, distal nefrondaki hipertrofi proksimale göre daha azdır. Sağlam nefronlarda, anjiyotensin-II'nin etkisiyle glomerül arteriyellerindeki düzenlemeye bağlı olarak filtrasyon fraksiyonu artar ve böylece glomerülotübüler denge korunur. Hipertrofik sağlam nefronlarda, genişlemiş glomerüllerden daha fazla sodyum süzülür. Bu artan filtrasyon, proksimal tübülerdeki hipertrofi ile birleşerek sodyumun geri emilimini artırır. Bu nedenle proksimal tübülden gelen sodyum miktarı artar ve distal nefrona daha az sodyum geçer. Distal nefronun hipertrofisi proksimale göre daha az olduğundan, burada sodyumun geri emilimi daha kısıtlıdır ve proksimal tübülden gelen sodyumun önemli bir kısmı idrarla atılır. Sonuç olarak, KBH durumunda glomerülden süzülen sodyumun büyük bir kısmı idrarla atılırken, sağlıklı bireylerde idrarla atılan sodyum miktarı çok daha düşük görülür(Thakar & Paller, 2019).

Potasyum metabolizmasında bozukluk: Normal bireylerde, diyetle alınan potasyum bağırsaklardan emilir ve daha sonra büyük ölçüde idrarla atılır. KBH'nın erken evrelerinde bu denge Na-K ATPaz enziminde ve distal tübül hücrelerindeki hipertrofi artışına bağlı korunur ancak GFH 60'ın altına ve özellikle 30 ml/dak/1,73 m²'nin altına düştüğünde hastalarda çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir. GFH 50 ml/dk'nın altına düşmeye başladığında, aldosteron yükselmeye başlar. Normalde glomerülden geçen K⁺'nin %90'ı proksimal tübül, henle kıvrımından geri emilir. Distal tübülde toplayıcı kanallardan pasif olarak salgılanır. İdrarla ıtrah edilen potasyumu distal tübülden salgılanan potasyum belirler. GFH 20 ml/dk'nın üzerinde olduğu KBH hastalarında hipoaldosteronizm veya tübüler fonksiyon bozukluğu olmaksızın hiperpotaseminin saptanması; aşırı potasyum alınması, oligüri, hiperpotasemi yapabilecek ilaçların kullanımı, mineralokortikoid metabolizma bozukluğu yönünden araştırmayı gerektirir. Özellikle oligürisi olan hastaların yiyecek içecek veya çeşitli ilaçlarla aşırı potasyum alması da hiperpotasemiye neden olabilir. Böbrek fonksiyonları ile aldosteron düzeyinin arasındaki ilişki negatif yöndedir. Erken dönemde hiperpotasemi ile seyreden KBH'lı hastalarda potasyum salgılanmasında sorun vardır ve genellikle hidrojen iyon dengesizliği ile birlikte olur. Bu durum obstrüktif üropati veya tübülointersitisyel hastalıklarda da görülebilir(Yamada & Inaba, 2021).

Fosfor metabolizmasında bozukluk: SDBH'da anyon açığının artmasına bağlı fosfat, sülfat ve diğer organik anyonlar birikir. KBH'da hiperfosfatemi nispeten geç evrelerde ortaya çıkar(Tsuchiya & Akihisa, 2021).

2.1.8. TEDAVİ

KBH tanısı alan hastalarda hastalık evreleri ve varsa komorbidite durumları farklılık göstereceğinden, her hasta için bireysel yaklaşılmalı ve genel tedavi prensiplerine uyum gösterilmelidir. Böbrek yetmezliği tedavisindeki amaç, zararlı maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. KBH tedavisi iki ana tedaviden ibarettir: konservatif tedavi ve replasman tedavisi. Konservatif tedavinin temel prensibi üreminin diğer organ ve sistemlerde

oluşturduğu semptomların tedavisi, diyet düzenlenmesidir. Altta yatan nedene bağlı tedavi planı yapılmalı, nefrotoksik etkili ilaçlar değiştirilmelidir. Hipertansiyonu olan KBH hastalarında ilk aşamada tuz kısıtlaması önerilir. Medikal tedavide etiyolojiye yönelik antihipertansif ilaçlar olarak anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) veya anjiotensin reseptör blokörleri (ARB'ler) sıklıkla tercih edilir. Özellikle Tip 2 DM tanılı hastalarda mikroalbuminüri için ACEİ kullanılmalıdır. Primer sebepten belirsiz, proteinürinin kendisi ve bu durumun yol açtığı hiperlipidemi ve hipovolemi böbrek hastalığının seyrini olumsuz etkiler. Bu nedenle, KBH'ın temel tedavisi yanı sıra ACEİ veya ARB gibi ilaçlar kullanılarak proteinürinin etkileri azaltılabilir. KBH ve hipervolemisi olan hastalara diyetle sodyum kısıtlaması (sodyum alımının <2 g/gün ile sınırlandırılması) ve diüretik tedavi kombinasyonu önerilir. KBH'lı hastalarda hiperkalemi genellikle oligürik olan ve yüksek potasyumlu diyet ve hipoaldosteronizm (ACEİ veya ARB kullanımına bağlı) nedenli gelişebilir. Bu hastalarda hiperkaleminin önlenmesi için potasyum kısıtlı diyet (40-70 meq/gün) yapılması, NSAİ gibi serum potasyum değerini yükselten ilaçlardan kaçınılması gerekir. Replasman tedavisinde ise tedavi seçeneğimiz diyaliz ve transplantasyondur (Chen vd., 2019; Morrow, 2022; Vassalotti vd., 2016)

2.2. KBH VE DİYALİZ

SDBH'nın uzun dönem tedavisinde hemodiyaliz veya periton diyalizi yapılır. Diyaliz tedavisi, vücutta artan üre gibi toksik maddelerin ve aşırı suyun bir membran aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. Yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Periton diyalizinde büyük, hemodiyalizde ise küçük moleküler ağırlıklı maddeler daha iyi diyalize edilir (Wu vd., 2011).

Kronik (idame) Diyaliz endikasyonları:

1. Üremik komplikasyonlar: Perikardit, plörit, ensefalopati, nöropati, üremik akciğer, kanama
2. Tedaviye dirençli metabolik asidoz

3. Refrakter (medikal tedaviye dirençli) hiperpotasemi ($K > 6.5$ mEq/l)
4. Diüretik tedavisine rezistan hipervolemi
5. Üre azotu > 100 mg/dl ve Kreatinin > 10 mg/dl olması
6. Son dönem böbrek hastalarında

Hem Hemodiyaliz hem de Periton diyalizinin Tablo 4'te gösterildiği gibi bazı mutlak ve rölatif kontrendikasyonları vardır.

Tablo 4. Diyalizin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları

	Mutlak	Rölatif
Periton diyalizi	-Batin içi adezyonlar -Yetersiz klirens nedeniyle olan periton fonksiyon kaybı -Uygun yardımcı olmaması, sıvı değişiminin yapılamaması -Ostomiler -Diyafragmatik sıvı kaçağı -3.trimester gebelik -Akut iskemik bağırsak hastalığı	-Abdominal duvar ve cilt enfeksiyonu -Morbid obezite -Ventriküloperitoneal şant -Yakın zamanda abdominal aortik greft -İBH, Divertikülit, Abdominal herni -Ciddi malnütrisyon
Hemodiyaliz	-Vasküler giriş yolu sağlanamaması	-İleri kalp yetmezliği -Damar yolu zor açılması -Koagülopati

2.2.1. HEMODİYALİZ

Hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir(Jordan vd., 2021). Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (erişkinde genellikle yaklaşık dakikada 200-600 ml) ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. (Şekil 2) Suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük molekül ağırlıklı maddeler hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılırlar. Yeterli kan akımının sağlanması için kalıcı

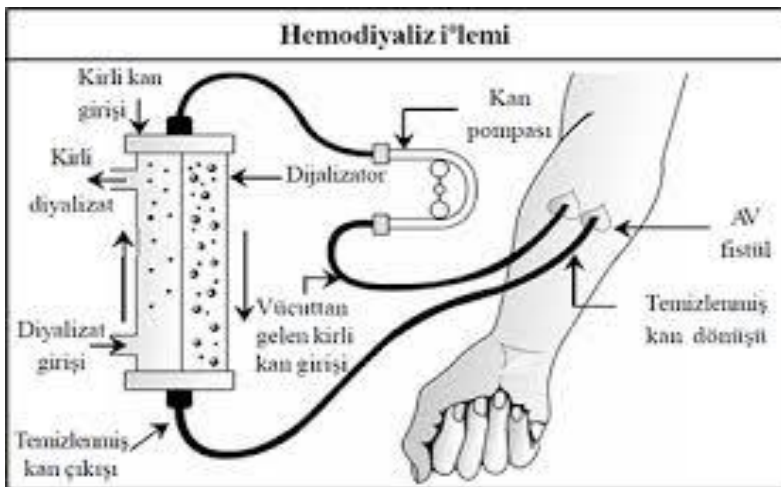
veya geçici vasküler giriş yolu sağlanmalıdır. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için günümüzde kullanılan en yaygın yöntem çift lümenli bir kateterin femoral, subklavyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları başlıca üç tanedir;

1. Arteriyovenöz greft

2.Arteriyovenöz fistül: Arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak önkol ve kol kullanılır. Açılan fistülün olgunlaşıp kullanılabilir hale gelmesi için ortalama 2-3 hafta, tercihen 4-6 hafta beklemek gerekir. Genelde en fazla tercih edilen yöntemdir ancak birçok hastada başarılı bir arteriyovenöz fistül yaratmak mümkün olmayabilir.

3. Kalıcı kateter: Yeterli kan dolaşımı sağlanması ve dış ortamda olan setler ile diyalizerde kanın pıhtılaşmaması için sistem içindeki kanın antikoagüle edilmesi gerekebilir. Antikoagülasyon hasta için risk taşıyorsa sistem sık serum fizyolojik ile yıkanarak diyaliz yapılabilir.

Diyaliz membranının (diyalizer) bir yüzünde hastanın kanı diğer yüzünde ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Diyalizin etkinliğini artırmak amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Membranlar hollow fiber (içi boş kapillerler) veya paralel plate (paralel tabakalar) yapısında olabilirler.



Şekil 2. Hemodiyaliz işlemi

Membranların kimyasal içeriği sellülöz, substituted sellülöz, sentetik sellülöz veya sentetik olabilir. Sellülöz membranlar en ucuz membranlardır; ancak diyaliz işlemi esnasındaki bazı yan etkilerden ve diyaliz amiloidozundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Sentetik membranlar daha etkin diyaliz yapılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle günümüzde sentetik membranların kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Her diyaliz seansında ayrı diyalizer kullanılmaktadır, aynı diyalizer ile ikinci bir diyaliz yapılmamaktadır. Anca yeniden kullanım (reuse) uygulaması ile bir diyalizerle birden fazla diyaliz yapmak olanağı vardır.



Şekil 3. Hemodiyaliz makinesi

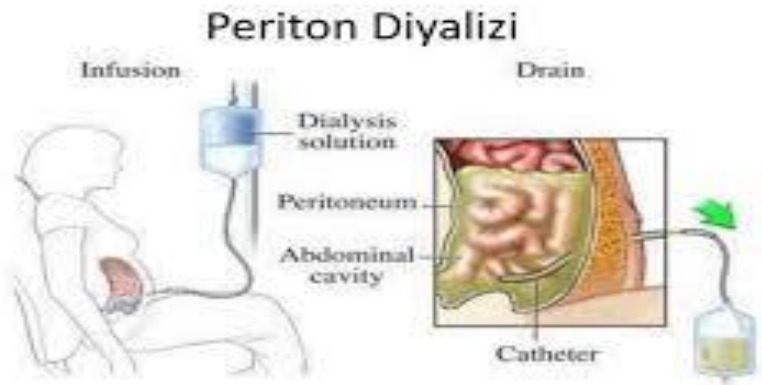
Hemodiyaliz makinesinin (Şekil 3) çeşitli fonksiyonları vardır:

1. Kan pompası: Diyalizere yeterli ve dengeli kan akımı gelmesini sağlar
2. Diyalizat hazırlanması: Su sisteminden gelen su (bir diyaliz işlemi esnasında yaklaşık 150-200 litre su harcanır) ile konsantre diyalizatı uygun oranlarda yapar
3. Monitörler aracılığıyla sistemin değişik kısımlarında basınç, konduktive ve ısıyı ölçer, hava dedektörü aracılığı ile sisteme kaçmış havayı saptar
4. Heparin pompası, bikarbonatlı diyaliz, sodyum ayarlanması, ultrafiltrasyon kontrolü ve tek iğne ile diyaliz gibi seçenekler sunar.

Diyaliz esnasında kullanılan suyun steril olması zorunlu değildir ancak saflaştırılmış su olması gereklidir. Hasta kanı ile temasa geçen, hazırlanmış diyalizatta bakteri sayısı mililitrede 2000 koloniden az olmalıdır. Diyalizatlar içerdikleri tampon maddeye göre ikiye ayrılırlar; asetat ve bikarbonat. Hemodiyaliz işlemi esnasındaki hipotansiyondan sorumlu tutulan faktörlerden birisi asetatır. Bikarbonat diyalizi daha fizyolojiktir. Bu sebeple günümüzde diyaliz merkezlerinde bikarbonat diyalizi tercih edilmektedir.

2.2.2. PERİTON DİYALİZİ

Periton diyalizini gerçekleştiren periton membranı; kapiller endotel, bazal membran, gevşek destek dokusu ve mezotel hücrelerinden oluşur ve bu membranın yüzeyi erişkinde yaklaşık 2.2 m²'dir. (Şekil 4) Peritonun kan akımının 70-110 ml/dakika olması ve kan basıncı düşünce kan akımının korunması peritonun diyaliz için uygun bir membran olmasını sağlar(Xieyi vd., 2021)(Worsey, 2019).



Şekil 4. Periton diyalizi işlemi

Diyalizatin peritona verilmeden önce vücut ısısına getirilmesi periton diyalizinin üre klirensini yaklaşık %35 artırır. Akut peritonitte de su ve solüt geçirgenliği artar. Periton diyalizinin gerçekleşmesi için 3 temel unsura gereksinim vardır; kateter, uygun formülde diyalizat sıvısı ve kateter ile diyalizat arasında bağlantı sistemi.

2.2.3. DİYALİZ TEDAVİSİ

Diyaliz tedavisi akut veya kronik olarak uygulanabilir. Akut diyalizde hemodiyaliz, periton diyalizi veya yavaş-sürekli yöntemler uygulanabilir. Kronik diyaliz tedavisinde ise hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanabilir. Kronik hemodiyaliz tedavisi hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olmak üzere haftada 2-3 kez 4-6 saat süre ile uygulanır (standart tedavi haftada 3 kez 4 saattir). Yetersiz diyaliz bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir nedendir. En yaygın kronik periton diyalizi yöntemi Sürekli Ayaktan Periton Diyalizidir (SAPD). SAPD, periton boşluğuna doldurulan diyalizatın birkaç saatlik bir dengelenme süresinden sonra, yenisi ile değiştirildiği basit bir yöntemdir. Genellikle günde dört kez yapılan işlem, hasta tarafından ve hastane dışında gerçekleştirildiği için, SAPD tedavisinin başarısı eğitimi de içeren alt yapının yeterliliğine bağlıdır. Devamlı periton diyalizi SAPD dışında da bir makine kullanılarak değişik şekillerde uygulanabilir. Bunlardan başlıca iki tanesi aşağıda belirtilmiştir(Aggarwal vd., 2016).

1. CCPD (Continuous cyclic peritoneal dialysis, Devamlı devirli PD): Hastanın bir makine aracılığı ile gece 1-2 saat aralarla diyalizatı değiştirilir, gündüz karnı boş veya dolu olabilir. Bu diyaliz Automated peritoneal dialysis (otomatik periton diyalizi) olarak da isimlendirilebilir(Worsey, 2019).

2. IPD (Intermittant peritoneal dialysis, Aralıklı PD): Haftada 3-4 kez, 8-12 saat, 1-2 saat aralarla diyalizat değiştirilir ve diyalizat değişimi için bir makine kullanılır.

Akut diyalizde tedavi seçimi: Günümüzde, akut diyaliz tedavisinde tercih edilen diyaliz yöntemi genellikle hemodiyalizdir. Hemodiyaliz, plazma sıvı ve solüt kompozisyonunu periton diyalizinden 4-8 kat daha hızlı düzeltir. Bu durum hemodinamik açıdan dengesiz hastalarda problem yaratabilir. Günümüzde akut periton diyalizi sadece hemodinamik açıdan dengesiz hastalarda uygulanabilir. Akut diyaliz tedavisinde alternatiflerden birisi de yavaş-sürekli yöntemlerdir; böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda sorun üre, kreatinin gibi artık toksik maddelerden ziyade sıvı birikimi olabilir. Hastalar parenteral beslenme, antibiyotik uygulaması, kan transfüzyonu gibi nedenlerle günde 3-5 litre sıvı alabilirler ve bu hastalarda bir hemodiyaliz seansı esnasında 3-5 litre sıvının uzaklaştırılması sorun yaratabilir.

Kronik diyalizde tedavi seçimi: Hastanın tıbbi, demografik ve psikososyal durumu göz önünde bulundurularak kronik diyaliz tedavisi planlanır. Diyaliz tedavisi uygulanan hastalar içinde SAPD tedavisi uygulanan hasta oranı ülkelere göre değişmektedir. Günümüzde daha yaygın olarak uygulanan kronik diyaliz yöntemi hemodiyaliz tedavisidir ama periton diyalizinin birçok hastada iyi bir alternatif olduğu unutulmamalı, uygun hastalara periton diyalizi seçeneği her zaman sunulmalıdır. Periton diyalizinin rezidüel böbrek işlevlerini daha iyi koruması büyük avantajdır(Abraham vd., 2015).

Hemodiyaliz tedavisinin avantajları şunlardır;

1. Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2-3 kez 4-6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması
2. Metabolik dengeyi daha az etkilediği için obezitenin daha az sorun olması
3. Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması
4. Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması
5. Batına ait komplikasyonların görülmemesidir.

Periton diyalizi tedavisinin avantajları şunlardır;

1. Haftada 3 kez yapılan standart hemodiyalize kıyasla, orta ve büyük molekülü üremik toksinlerin haftalık klirenslerinin daha yüksek olması
2. Hastaların önemli bir çoğunluğunda eritrosit kütlelerinde artış sağlayarak, hemoglobin konsantrasyonunu artırması
3. Daha az diyet ve sıvı kısıtlaması, buna karşılık hipertansiyonun daha etkili

kontrolü

4. Hastaların daha bağımsız olması
5. Hepatit C ve diğer viral ajan bulaşı riskinin daha az olması
6. Rezidüel böbrek işlevlerini daha iyi korumasıdır.

2.3. KBH VE KEMİK-MİNERAL METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

2.3.1. TANIM

Renal osteodistrofi (ROD), sıklıkla erken dönemde böbrek fonksiyon kaybıyla başlayan, Son dönem böbrek hastalığının yaygın bir komplikasyonudur ve KBH olan hastaların tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır(Hou vd., 2018)(Lewis, 2012).

2.3.2. RENAL OSTEODİSTROFİ VE PATOGENEZİ

KBH'ı olan hemen hemen her hastada kemiklerde değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler başlarda asemptomatiktir fakat böbrek yetmezliği ilerledikçe kemik ağrıları ve fraktürler ortaya çıkabilir. ROD, hipokalsemi, hiperfosfatemi, vitamin D eksikliği, FGF-23 (fibroblast growth factor) artışı, sekonder hiperparatiroidizm ile karakterize mineral metabolizması bozukluğu ve kemik yapısında bozulma ile beraber vasküler veya yumuşak doku kalsifikasyonları bileşenlerinden oluşan klinik tablodur. Böbrek hasarı sonucu çalışan nefron sayıları azalınca FGF23 ve PTH86 etkisi altında kalan nefronlarda filtrelenen fosfatın yeniden emilimi azaltılarak fosfat atılımı korunur. FGF-23 bir fosfatonindir ve artan serum fosforunu normal düzeye indirmeye çalışır. Klotho adlı reseptörle beraber renal fosfat ekskresyonunu artırır, 1-alfa hidroksilaz enzimini inhibe eder ve 1.25(OH)₂ D₃ sentezini azaltarak bağırsaktan fosfor absorpsiyonunu azaltır. Sonuç olarak, PTH sekresyonu inhibe olur. PTH, fosfat homeostazını koruyan önemli bir adaptif mekanizma haline gelir. Evre 4-5 KBH' da (GFR<30), bu adaptasyon artık yeterli değildir ve yüksek PTH ve FGF23 düzeylerine rağmen hiperfosfatemi gelişir. Böbrekler, bağırsaklardan emilen fakat kemik yapımında kullanılmayan kalsiyumu

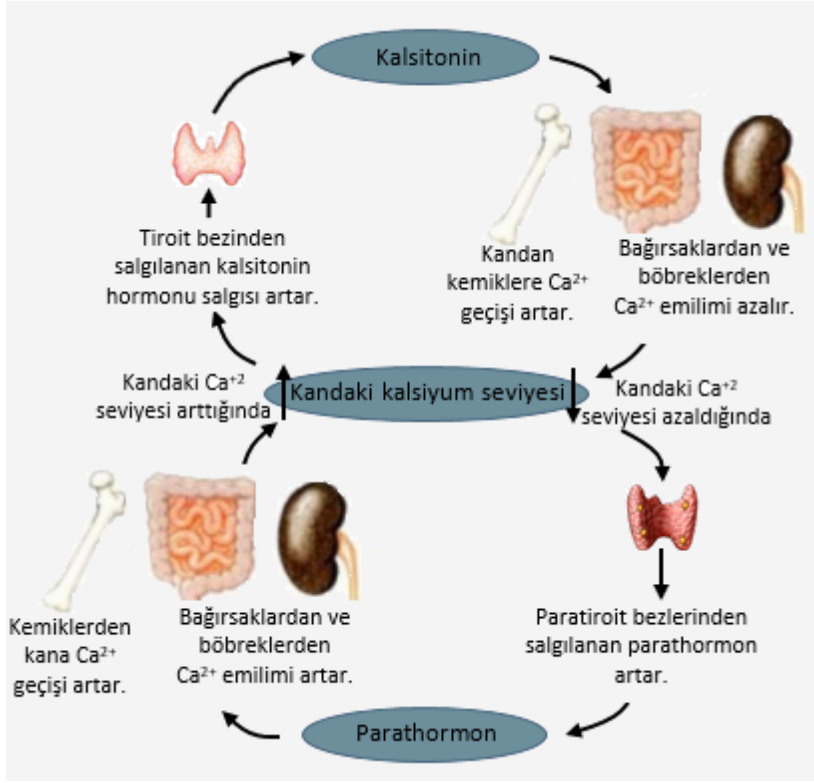
atarak kalsiyum dengesinin korur. Plazma kalsiyum ve fosfat dengesinin sağlanmasında önemli rolü PTH ve Vitamin D oynar. Erken KBH' da osteositten FGF23 salgılanmasının fizyolojik etkileri arasında 1-alfa-hidroksilazın inhibisyonu ve proksimal renal tübüllerde 24-hidroksilazın uyarılması yer alır, böylece kalsitriol üretimi azalır ve 25-hidroksi vitamin D eksikliği ortaya çıkar. KBH ilerledikçe, hiperfosfatemide ve artan FGF23 seviyeleri ile fonksiyonel nefron kütleindeki azalma, kalsitriol (1,25-hidroksi vitamin D₃) eksikliğine de yol açar. Kalsitriol eksikliği bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltarak hipokalsemiye yol açar ve D vitamini reseptörlerinin doku düzeylerini azaltır; bu da paratiroid bezinde kalsitriol aracılı regülasyona dirençle sonuçlanır ve PTH salgısının uyarılmasına yol açarak sekonder hiperparatiroidizme sebep olur.

Hipokalsemi paratiroid bezinde bulunan kalsiyuma duyarlı reseptörler tarafından algılanır ve PTH salgısının artmasına neden olur (Şekil 5). Parathormon, böbrekte kalsitriolün (vitamin D aktif metaboliti olan 1.25 -dihidroksi kolekalsiferol) sentezini uyararak kalsiyumun bağırsaklardan emilimini sağlar. Yeterli miktarda kalsitriolün varlığında kemik rezorpsiyonunu uyarır ve kalsiyum ve fosfat hücre dışı sıvıya salınır. Aynı zamanda PTH, kalsiyumun distal tübülden aktif olarak geri emilimini uyarır. Parathormon salgılanması için primer fizyolojik uyarı hipokalsemidir. Kalsitriol kalsiyum ve fosfor metabolizmasında bağırsaklardan kalsiyum ve fosfatın emilimini artırır, PTH ile kemik rezorpsiyonunu uyarır, kalsiyum ve fosfatın hücre dışı sıvıya salınımını artırır ve üriner kalsiyum ve fosfat atılımını azaltarak etki eder. Kalsitriol üretimini sağlayan ve fizyolojik uyarı hipokalsemi ve hipofosfatemidir. Paratiroid bezinde hiperfosfatemide, kalsiyum ve kalsitriol düzeylerinden bağımsız paratiroid hücrelerini ve parathormon sekresyonunu uyarır, paratiroid bezinde nodüler hiperplaziye sebep olur.

Renal osteodistrofi spektrumu içinde, osteitis fibrosa, adinamik kemik hastalığı (ADB), osteomalazi, miks üremik osteodistrofi ve osteoporoz dahil olmak üzere belirgin anormal kemik patolojileri vardır. Osteitis fibroza sistika yüksek kemik döngülü, osteomalazi ve ADB ise düşük kemik döngülü kemik hastalığıdır.

Osteitis fibrozis sistika: Patofizyolojisinde sekonder hiperparatiroidizm rol oynuyor. Kemik döngüsü arttığı ve osteoklast osteoblast sayısının ve döngüsünün arttığı, kemik iliğinde fibrozis görülen bir durumdur. Kemikte ağrı, Brown tümörü ve

kemik iliğinde fibrozis görülür. Diyaliz öncesi bu hastalarda ilk olarak fosfor kısıtlanması yapılması gerekmektedir. Oral fosfat bağlayıcılar ve kalsitriol replasmanı direk olarak PTH sekresyonunu baskıladığı için tedavi seçeneğinde yer alır.



Şekil 5. Parathormon'un kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki etkileri

Osteomalazi: Osteomalazi, epifiz plaklarının kapanmasından sonra gelişen matür kemik hastalığıdır. Genellikle yaşlılarda ve orta yaş kadınlarda görülür. Erişkinde yeni oluşan osteodin azalmış mineralizasyonu ve mineralize olmamış osteodin kemikte birikimi ile karakterize olur. Bu durum, proksimal tübülde, 1 alfa-hidroksilaz enziminin azalması sonucu aktif vitamin D üretiminin azalmasıyla ilişkilidir. Osteomalazinin nedenleri, vitamin D metabolizma bozuklukları, fosfat eksikliği ve mineralizasyon bozukluklarıdır. Osteomalazi tanısı hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre koyulur. Bu hastalarda, hipokalemi, hipofosfatem ve artmış alkalen fosfataz (ALP) düzeyi görülür. ALP yüksekliği laboratuvar olarak en erken ortaya çıkan ve en sık görülen bulgudur. Klinik olarak hastalarda yaygın kemik ve eklem ağrısı kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu gibi

semptomlara neden ola bilir. Osteomalazide kemik ağrılarına ek olarak spontan kırıklar da görülebilir. Tedavisi altta yatan hastalığa göre değişir. Vitamin D eksikliğine bağlıysa, tedavide D vitamini suplementasyonu önerilir. Genelde 6-8 hafta süreyle oral 50 000 IU vitamin D/ haftada kullanılır. Altta yatan hastalık malabsorbsiyona bağlıysa, tedavide ek olarak 1500 mg kalsiyum/gün ve 10 000-50 000 IU/gün vitamin D verilebilir. Karaciğer hastalığı olan hastalarda kalsidiol, KBH olan hastalarda ise aktif vitamin D (kalsitriol) verilir(Moe vd., 2006).

Adinamik kemik hastalığı: ADB, bastırılmış kemik oluşumu, düşük hücresellik ve ince osteoid dikişlerle karakterize edilir. Diyalize giren hastaların %45 ten fazlası etkilenmektedir. Paratiroid bezlerin aşırı bir şekilde baskılanmasına bağlı olarak gelişir. Evre 5 KBH hastalarında PTH <100 pg/l-mL olması adinamik kemik hastalığını düşündürür. ADB’de normal kemik mineralizasyonu ile beraber düşük kemik döngüsü de görülür. ADB patogeneğinde yaşlanma, diyabet ve genetik faktörler yatmaktadır. Sinakalset ve kalsitriol tedavileri ile ortaya çıkan hipoparatiroidizm, yetersiz beslenme, gonadal fonksiyon bozukluğu ve üremik toksinler de adinamik kemik hastalığına zemin oluşturur. Hastalarda kemikte ağrı ve kırık riski artar, vasküler ve kardiyak kalsifikasyon riski artar. Dolaşımdaki yüksek düzeyde bulunan kalsiyum PTH’nın düşük olması nedeniyle kemikte çökmez ve kemik dışı yapılarda kalsifikasyona neden olur(Bover vd., 2014).

Miks üremik osteodistrofi: Anormal kemik mineralizasyonu ile düşük veya yüksek döngülü kemik hastalığının olmasıdır.

2.4. OSTEOPOROZ

2.4.1. TANIM

Osteoporoz: Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır(C. Y. Hsu vd., 2020).

2.4.2. PATOFİZYOLOJİ

Kemik dokusu sürekli olarak yapım ve yıkım halinde olmakla birlikte, erişkinlerde iskeletin boyutunda azalma veya artma şeklinde herhangi bir değişiklik meydana gelmez. Çünkü kemik rezorbe eden hücrelerin net aktivitesiyle kemik yapıcı hücrelerin net aktivitesi birbirine eşit seyretmektedir. Normal kemik döngüsü, osteoklastların asidifikasyon ve proteolitik sindirim yoluyla kemiği uzaklaştırdığı ve osteoblastların rezorpsiyon boşluğuna osteoid (kemiğin organik matriksi) salgıladığı kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu süreçleri arasında bir denge sağlar. Kemik yapımını sınırlayan veya kemik yıkımını hızlandıran etkenlerin varlığı ise ilerleyen dönemde osteoporozla karşılaşılması ihtimalini arttırır. Osteoporoz, normal kemiğin yeniden şekillenmesindeki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Şekil 6). Kemiğin yeniden şekillenmesi, kemik rezorpsiyonu ile başlar ve kemik oluşumu ile sona erer. Yeniden şekillenme, mekanik gücü, yapısal bütünlüğü ve eski ve hasarlı kemiği yeni kemikle değiştirerek mineralizasyonu korumak için gerekli olan bir süreçtir. Bununla birlikte, yeniden şekillenmenin hormon sinyalleri, parakrin ve otokrin faktörler ve mekanik yüklemenin fiziksel baskısı dahil olmak üzere bir dizi faktöre yanıt olarak gerçekleştiği bilinmektedir. Ayrıca, yeniden şekillenmenin düzenlenmesinde endokrin, bağışıklık, sinir sistemi ve daha fazlası olmak üzere birçok sistem yer almaktadır. Çevresel ve genetik faktörler bu süreci daha da etkiler; menopoza, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), güneş ışığı eksikliği, düşük egzersiz, yetersiz beslenme, hastalık ve bazı ilaçlar kemik mikro yapısında hasara ve osteoporozla yol açar. Osteoporozun patogenezi incelendiğinde, Doruk kemik kitlesi (DKK), kemik yapım-yıkım hızı ve kemiğin organik matriksindeki değişimler olmak üzere üç faktörün temel olarak etkin olduğu görülmektedir. DKK, normal büyüme seyri sonunda elde edilen ve kemik yıkımının başlangıcından önce ulaşılan DKK olarak tanımlanmaktadır. Ulaşılan DKK; sonrasında yaşanacak kemik kaybı, kırık riski ve osteoporoz bakımından belirteç görevi görmektedir. En erken 17-18 yaş, en geç 35 yaş itibarıyla DKK'ne ulaşıldığı kabul edilmektedir(Aguilar vd., 2023)(Hou vd., 2018)(Miller, 2014).



Şekil 6. Normal ve osteoporotik kemik mikrografları.

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(Aguilar vd., 2023)(Tasnim vd., 2021).

2.4.3. EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin ediliyor. Dünya genelinde; 60 yaşındaki kadınların yaklaşık onda biri, 70 yaşındaki kadınların beşte biri, 80 yaşındaki kadınların beşte ikisi ve 90 yaşındaki kadınların üçte ikisi olmak üzere osteoporozun tahmini 200 milyon kadını etkilediği tahmin edilmektedir. Nüfusun hızla yaşlanması ve yaşam tarzı alışkanlıklarındaki değişikliklerle birlikte, osteoporoz ve buna bağlı kırıkların görülme sıklığı önemli

ölçüde artmıştır ve gelecekte de belirgin şekilde artmaya devam edecektir. Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50’sinde osteopeni ve %25’inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üstü kadınlarda %12,9 ve erkeklerde %7,5’tir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) osteoporozla ilişkin tanı kriterleri kullanılarak gerçekleştirilen bir araştırmada 2010 yılı itibariyle Avrupa Birliği’ne dahil 27 ülkede 50-84 yaş aralığındaki erkeklerin %6’sı ve kadınların %21’i olmak üzere 27,6 milyon kişinin osteoporoz hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Yine aynı araştırmada, 610 000 kalça kırığı, 520 000 omurga kırığı, 560 000 önkol kırığı ve 1 800 000 diğer kırıklar (yani pelvis, kaburga, humerus, tibia, fibula, klavikula, skapula, sternum ve diğer femur kırıkları) olmak üzere 3,5 milyon yeni fragilite kırığı meydana geldiği öngörülmüştür. Kırıkların minimal travmalarla veya travmasız, özellikle yaşlılarda görülme sıklığı fazladır(Tasnim vd., 2021).

Kalça kırıkları osteoporozun en önemli komplikasyonudur. Kalça kırıklarında mortalite kırık sonrası ilk 2 yılda %12-20’dir. Mortalite oranı erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazladır. Hayatta kalanların %50’si bağımsız yaşama dönemezler ve birçoğu uzun süreli bakıma muhtaç olurlar. Türkiye’de kalça kırığı insidansı ve osteoporoz prevalansını yönelik yapılan FRAKTÜRK çalışmasında, ülkemizde osteoporoz prevalansının 50 yaş üzerindeki kadınlarda %12,9 ve erkeklerde ise %7,5 olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yine Türkiye’de 50 yaş ve üstü bireylerin %50’sinde osteopeni, %25’inde ise osteoporoz saptandığı ifade edilmektedir. FRAKTÜRK araştırmasına göre 2010 yılı itibariyle %73’ü kadın olmak üzere 1 045 000 osteoporozlu birey olduğu tahmin edilmektedir. 2035 yılında ise bu sayının % 64 oranında artış ile 870 000 erkek ve 1 841 000 kadına ulaşacağı öngörülmüyordur(Dr. Tuğba AYDIN, 2019).

2.4.4. TANI

Osteoporoz, kırık oluşuncaya kadar sessiz seyreden bir hastalıktır. Buna bağlı, osteoporozun değerlendirilmesinde detaylı bir anamnezin alınması önemlidir. Öncelikle, osteoporozda etiyoloji ve risk faktörlerine yönelik değerlendirme yapılmalıdır. İkinci olarak, hastanın fiziki muayenesi yapılarak dorsal kifozdaki artış, boy kısalması gibi postür değişikliklerinin olup olmadığı kontrol edilmeli ve

araştırılmalıdır. Daha sonra radyolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Osteoporozda tanı kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nun DEXA ile ölçülerek konulmaktadır. KMY ölçümü en sık olarak kalça ve lomber vertebra üzerinde yapılmakta. Ölçülen yerde tespit edilen düşük kemik yoğunluğu osteoporoza bağlı kırık meydana gelebileceğine ilişkin gösterge olarak kabul edilmekle birlikte, kalça kemikleri üzerinde gerçekleştirilen ölçümler aracılığıyla elde edilen neticelerin gerek kalça gerekse vücut genelinde osteoporoza bağlı olarak ileride meydana gelebilecek kırık riskinin belirlenmesinde, vertebra ölçümlerine göre daha üstün olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte morbid obezite vs gibi sebeplerle kalça veya vertebra KMY ölçümünün yapılamadığı durumlarda radius ölçümü yapılabılır.

Tablo 5. DEXA' nın değerlendirilmesi

Sınıflanma	KMY	T skoru
Normal	Genç erişkin popülasyonun ortalama standardının 1 altında veya üstünde olmak	-1 ve üzeri
Osteopeni	Genç erişkin popülasyonun ortalama standardının 1 ve 2,5 SD altında kalmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç erişkin popülasyonun ortalama standardının 2,5 SD altında kalmak	- 2.5 ya da altında
Ciddi ya da ilerlemiş osteoporoz	Genç erişkin popülasyonun ortalama standardının 2,5 SD ya da daha fazla altında kalmak ve eşlik eden fragilite kırığı olmak	-2.5 ya da altında eşlik eden bir ya da daha fazla kırık olması

Osteoporoz tanısının konmasına yönelik yapılan değerlendirmede T ve Z skorları dikkate alınmaktadır (Tablo 5). T-skoru, görüntüleme yapılan hastanın KMY'sinin aynı cinsiyetten genç erişkinlere ait KMY ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifade etmekte iken, Z-skoru, hastaya ait

KMY'nin aynı yaşı cinsiyet ve etnik kökene sahip yetişkin referans nüfusun KMY ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ortaya koymaktadır. T-skoru postmenopozal kadınlar ile elli yaş üzeri erkek hastalar bakımından osteoporoz tanısında, Z-skoru ise premenopozal kadınlar ile elli yaş altı erkek hastaların osteoporoz tanısında referans alınır. DSÖ tarafından, genç erişkin referans popülasyon ortalamasının -1 üzerindeki T skoru normal değer olarak kabul edilmekteyken, -1 ile -2,5 arasında T skoruna sahip hastaların düşük kemik kütlesine sahip olduğu ifade edilmektedir. T skoru -2,5 altındaki hastalara ise osteoporoz tanısı konmaktadır. T skoru -2,5 altında T- skoruna sahip olan ve aynı zamanda kırık öyküsü bulunan hastalar için ise yerleşmiş osteoporoz tanısı konmaktadır(Lewiecki, 2021).

Hastalarda vertebral görüntülemeye tanı ve tedavi için önemlidir. Vertebral kırıkların çoğu uzun bir süre asemptomatik olarak seyreder ve bu nedenle hastalar uzun süre tanısız kalırlar. Vertebral kırıklar radyolojik olarak lateral direk grafiyle değerlendirilirler. Vertebral görüntüleme için endikasyonlar tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Vertebral görüntüleme endikasyonları

Vertebral görüntüleme endikasyonları	
Kadın ≥ 70 yaş Erkek ≥ 80 yaş	Vertebra, total kalça ya da Femur boynu, T skoru < -1 ise
Kadın 65-69 yaş Erkek 70-79 yaş arası	Vertebra, total kalça ya da Femur boynu, T skoru < -1.5 ise
Erkek ≥ 50 yaş Postmenopozal kadın	Düşük travmalı kırık öyküsü, Boy kısalması öyküsü ≥ 4 cm Takipte boy kısalması ≥ 2 cm Yakın zamanlı ya da devam eden glukokortikoid tedavisi

Kemik kırıklarının çoğu T skoru:-2.5'den daha iyi olan KMD değerlerinde meydana geldiği için mutlak fraktür riski değerlendirme aracı (FRAX) skoru geliştirilmiştir. Bu skor sayesinde sonraki 10 yılda kırık riski tahmin edilebilir. FRAX skoru hesaplarken dikkat edeceğimiz parametreler: (Tablo 7)

Tablo 7. Frax skoru hesaplama parametreleri

FRAX skoru parametreleri	
Yaş	Kırık öyküsü
Cinsiyet	Ebeveynde kalça fraktür öyküsü
Boy	Steroid kullanımı
Vücut ağırlığı	Romatoid artrit varlığı
Alkol kullanımı	Sekonder osteoporoz nedenleri
Sigara kullanımı	Femur boynu KMD T skoru

2.4.5. SINIFLAMA

Osteoporoz, kırık oluşuncaya kadar sessiz seyreden bir hastalıktır. Kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılıyor. Erkeklerde ve menopoza sonrası kadınlarda altta yatan bir hastalık olmaksızın yaşla ilişkili hallerde ortaya çıkan kemik kırılabilirliği ve kırılmaya yatkınlık hali primer osteoporoz olarak adlandırılmaktadır. Buna karşılık, altta yatan bir hastalık veya ilaç tedavisi neticesinde kemiklerde fragilitate ve kırıklara sebep olan kemiğin mikro mimari yapısındaki değişiklikler ve düşük kemik kütlelerinin söz konusu olduğu haller sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmaktadır. (Tablo 8). Sekonder osteoporoz menopoza öncesi ve sonrası kadınlarda ve erkeklerde görülebilir. Menopoza sonrası kadınların %30' unda ve erkeklerin %50-80' inde, hastalığın altta yatan nedenlerine yönelik bir değerlendirme yapıldığında osteoporoz katkıda bulunan faktörler tespit edilmektedir. Postmenopozal östrojen eksikliği

osteoporozun birincil nedeni olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, primer osteoporozun gerekçeleri arasında yer alan postmenopozal östrojen eksikliği veya ileri yaş dışında, sekonder osteoporozda görülen, sigara ya da aşırı alkol kullanımı, tip I diyabet, hipertiroidizm, kronik karaciğer hastalığı ve yetersiz beslenme gibi bazı ikincil risk faktörlerinin de mevcut bulunduğu görülmüştür(Yamamoto vd., 2020).

Tablo 8. Sekonder osteoporoz yapan nedenler

Yaşam stili değişiklikleri:	Gastrointestinal hastalıklar:
-Sigara kullanımı	-Çölyak hastalığı
-İmmobilizasyon	-İnflamatuvar barsak hastalığı
-Düşük Ca alımı	-Malabsorbsiyon
-Vitamin D eksikliği	-Primer biliyer siroz
-Alkol kullanımı	Romatolojik ve Otoimmun hastalıklar:
-Aşırı zayıflık	-Ankilozan spondilit
Genetik hastalıklar:	-Romatoid artrit
-Kistik Fibrozis	-Sistemik lupus
-Ehler Danlos hastalığı	Nörolojik ve kas-iskelet hastalıkları:
-Gliken depo hastalığı	-Epilepsi
-Marfan hastalığı	-Multipl skleroz
-Hemakromatozis	-Parkinson hastalığı
Hipogonadal durumlar:	-Muskuler distrofi
-Androjen insensitivitesi	İlaçlar:
-Anoreksiya nervosa	-Aromataz inhibitörleri
-Hiperprolaktinemi	-Antikonvülzan
-Panhipopituitarizm	-Kemoterapötikler
-Erken menopoz	-Glükokortikoidler(>5mg/g prednizon/>3 ay)
Endokrin hastalıklar:	-Antikoagülanlar
-Cushing sendromu	-Proton pompa inhibitörleri
-Diabetes mellitus(tip 1 ve tip 2)	-Tamoksifen
-Hiperparatiroidi	-Tiroid hormon fazlalığı
-Tirotoksikoz	Diğer durumlar:
Hematolojik hastalıklar:	-Depresyon
-Hemofili	-Böbrek yetmezliği
-Lösemi, Lenfoma	-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
-Multipl myelom	-Amloidoz
-Talasemi	-Sarkoidoz

2.4.6. TARAMA

65 yaş üstü tüm kadınlar ve 70 yaş üstü tüm erkekler ortada herhangi bir risk faktörü olmasa bile osteoporoz için taranmalıdır. Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde tablodaki risk faktörlerinin birinin varlığında osteoporoz açısından taranmalıdır. (Tablo 9).

Tablo 9. 50 yaş altı kadın ve erkeklerde osteoporoz taraması

50 yaş altı kadın ve erkeklerde osteoporoz taraması:	En az 3ay >5mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı
Hipogonadizm veya erken menopoz	Düşük beden kütle indeksi (vki:<20 kg/m ²)
Frajilite kırığı	Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanımı
Ramatoid artrit	Sigara ve alkol kullanımı
Direkt grafide kırık varlığı	Sekonder osteoporoz varlığı

2.4.7. TEDAVİ

Osteoporozun tedavisiyle, kemik gücünü artırılarak kırıkları meydana gelmesine engel olunması, kırıklara veya iskelet deformitesine bağlı olarak meydana gelen semptomların, hastalığa bağlı ağrıların azalmasını sağlamak ve mortalite ile morbiditenin önüne geçilmesi hedeflenmektedir. Osteoporozun tedavisinde hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yöntemlere başvurulduğu görülmektedir.

Non-farmakolojik tedavi yöntemleri osteoporoz tedavisinde ve önlenmesinde önemli yere sahiptir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve diğer non-farmakolojik tedavilerle kemiğin güçlenmesi ve kırık riskinin azaltılması sağlanabilir. Kemiğin sağlıklı

gelişmesine yönelik faktörler çocukluk çağında başlar ve erişkin döneme kadar devam eder. Bu faktörler; beslenme, puberteye giriş zamanı, mobilite durumu ve bazı ilaçların kullanımı vs ile ilişkilidir. Bu faktörlerle alakalı gelişen herhangi bir durum kemik ve kütlesini etkiler. Bu nedenle, non-farmakolojik yöntemlerin doğru planlanması ve uygulanması gerekmektedir. Non-farmakolojik tedavide en başlıca tedavi beslenmedir. Çünkü, düşük vücut kütlesi ($<20 \text{ kg/m}^2$) osteoporoz ve kırık için önemli risk faktörlerindendir. Hastaların düşük kalorili beslenmesi, hızlı ve normalden fazla kilo kaybetmesi kemik kaybına neden olmaktadır. Osteoporoz gelişimini önlemek için özel bir diyet ya da besin desteği olmamakla beraber hastalara dengeli beslenme önerilmektedir. Kemik sağlığı için, çocukluktan başlayarak tüm diğer yaş gruplarında yeterli miktarda kalsiyum alınması gerekmektedir. Çünkü kalsiyum osteoporozu önlemesi ve tedavisinde önemli rol oynuyor. Kalsiyumdan zengin gıdalar: ıspanak, lahana, turp, kivi, hurma, karpuz, dut vs.dir. Her yaş gruplarına göre ihtiyaç duyulan kalsiyum miktarı vardır. 50 yaş ve üzeri olan erişkinlerde ortalama kalsiyum ihtiyacı 600-700 mg/gündür. Kalsiyum alımının 1200-1500 mg/gün ve üzeri olması bu hastalarda böbrek taşı, kardiyovasküler olay ve inme riskini arttırabilir. Diyetle yeteri kadar kalsiyum alabilmeyen hastalara destek tedavisi verilir. Çoğunlukla medikal tedavi olarak kalsiyum karbonat kullanılmaktadır. Sağlıklı kemik yapısı ve osteoporozu önlemede kalsiyum kadar değerli olan bir diğer etken D vitamini'dir. Beslenme ile D vitamini alımı yetersizdir. Kemik yapısını korumak için 800-1500 IU/gün D vitamini alımı önerilmektedir. Serum 25(OH)D düzeyinin normal aralığı 20-50 ng/ml olarak hedeflenir. Bu değerin, $<20 \text{ ng/ml}$ olanlarda, ilk 8 hafta yükleme tedavisi olarak 50 000 IU/gün vitamin D3 kullanması, ardından idame tedavi 1500-2000 IU/gün olarak devamı önerilir. Sigara, kafein ve alkolün kemik üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. Buna yönelik hastalara alkol alımının 30 g/gün miktarını geçirmemelerini, kafein tüketimini $<200 \text{ mg/gün}$ düzeyinde olması ve sigaranın bırakılması önerilmektedir. Düşmenin engellenmesi, düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz kırık riskini önlemede ve kemik kütlesinin korunması için bir diğer önemli non-farmakolojik faktörlerdendir.

Osteoporoz saptanan hastalara farmakolojik tedavi başlamak için hastalardan ilk olarak öykü alınır, risk faktörleri değerlendirilir, fizik muayenede osteoporozu

yönelik bulgu ve belirtiler aranır, diyet ve beslenme özellikleri sorgulanır ve hastaların kırık riskini öngörebilmek için FRAX risk skorlaması hesaplanır. Eğer bu hastalarda semptomatik veya asemptomatik kalça veya vertebra kırığı varsa, DEXA görüntülemesinde T skorları $< -2,5$ ise, FRAX skoruna göre 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ ve 10 yıllık herhangi majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise, hasta tercihi de dikkate alınarak medikal tedaviye başlanabilir (Gregson vd., 2022)

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar (Compston vd., 2019):

1. Bifosfonatlar (Alendronat, Alendronat ve D3 kombinasyonu, İbandronat, Zolendronik asit)
2. Kalsitonin
3. Östrojenler (Östrojen ve Hormon tedavisi)
4. Raloksifen
5. Paratiroid hormonu (Teriparatid) ve Parathormon ilişkili protein analogu (Abaloparatide)
6. Denosumab (RANKL inhibitörü)
7. Romosozumab (Monoklonal anti-sclerostin analogu)

Bu ilaçlardan, Teriparatide, Abaloparatide ve Romosozumab dışındaki diğer tüm ilaçlar anti-rezorptif etkilidir. Ancak, bu ilaçların etkileri aynı olmamakla beraber kırık riskini değişik derecelerde azaltmaktadır. Hekim her hastaya verilecek tedaviyi planlarken, seçtiği ilacın potansiyel yarar ve zarar oranlarını, vertebral ve non-vertebral kırık risklerini göz önünde bulundurmalıdır.

Bifosfanatlar: Osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur. Bu ilaçlar, pirifosfat analogu olup osteoklastların fonksiyonlarını ve çoğalmalarını inhibe ederek osteoklast apoptozisini artırır. Bu ilaçların oral biyoyararlılığı %1-3 arasında olmasına rağmen çok uzun süre kemik retansiyonu devam eder. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda özellikle GFR < 35 ml/dk' sa alendronat ve zolendronik asit, GFR < 30 ml/dk ise risedronat ve ibandronat kontrendikedir. Uzun kemik retansiyon süresi nedeniyle gebe kalma isteği veya fertil kadınlara önerilmemektedir. Nadir görülen komplikasyonlarından çene osteonekrozu ve subtrokanterik femur kırığı gösterilebilir.

Kalsitonin osteoklast inhibitörü olup özellikle postmenopozal osteoporoz tedavisinde tercih edilir. Vertebral ve non-vertebral kırık riski üzerine etkisi gösterilmemiştir.

Östrojenler anti-rezorptif etkilidirler. Günümüzdeki endikasyonu, postmenopozal osteoporoz önlenmesi içindir.

Raloksifen Selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Kemik üzerindeki etkileri östrojen agonisti şeklindedir. Raloksifen, özellikle postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Paratiroid hormonu ve Parathormon ilişkili protein analogu olan ilaçlardan Teriparatid ve Abaloparatid postmenopozal osteoporoz, glukokortikoid osteoporozu ve erkek osteoporozunda (özellikle diğer tedavilere yanıtız ya da hipogonadizme bağı osteoporoz gibi yüksek risk oluşturan durumlarda) tercih edilebilir. Bu ilaçların kullanımından önce PTH ve 25(OH)D3 düzeylerine bakılarak tedaviye başlamadan önce hastada hiperparatiroidizm ve osteomalazi olmadığı gösterilmelidir. Böbrek yetmezliğı olan hastalarda, primer hiperparatiroidizm veya tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidizm durumlarında, kemik malignitesi olan veya daha önce kemiğe radyoterapi alanlarda kontrendikedir.

Romozumab monoklonal anti-sclerostin analogudur. Sclerostin kemik yapımını inhibe eder ve Romozumab sclerostin üzerine inhibe etki göstererek osteoblast fonksiyonlarını ve kemik yoğunluğunu iyileştirir. Romozumab, osteoporozda birincil tedavide tercih edilmez. Multiple frajilite kırığı olan veya diğer osteoporoz tedavilerinde tedavi başarısızlığı görölmesi üzerine tercih edilebilir.

Denosumab (RANKL inhibitörü) bir osteoklast farklılaştırıcı faktör olan nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüne karşı geliştirilen insan monoklonal bir antikordur. Osteoklast oluşumunu engeller, kemik emilimini azaltır, kemik mineral yoğunluğunu (BMD) artırır ve kırık riskini azaltır. Nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü, kemik emen osteoklastların işlevi için gerekli olan ligandların ve reseptörlerin tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesinin bir üyesidir. RANKL hem osteoklast öncülleri hem de osteoklastlar üzerindeki bir reseptör (RANK) ile etkileşime girer. RANKL/RANK etkileşimi, kemik erimesi sürecini başlatmak üzere osteoklast soyunun hematopoetik hücrelerinin aktivasyonu, göçü, farklılaşması ve füzyonuyla sonuçlanır. RANKL'a

spesifik olarak bağlanan tamamen insan monoklonal bir antikor olan Denosumab, RANKL'ın RANK'a bağlanmasını bloke eder ve böylece osteoklastların oluşumunu, fonksiyonunu ve hayatta kalmasını azaltır, bu da kemik emiliminin azalmasına ve kemik yoğunluğunun artmasına neden olur. Denosumab, diğer osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş ya da bu tedavileri alamayan yüksek kırık riski olan postmenopozal hastalarda, yüksek kırık riskli erkek hastalarda, böbrek yetmezliği olan (özellikle GFR <15 ml/dk) hastalarda, meme kanseri aromataz inhibitör tedavileri alan kadınlarda ve gonadotropin azaltıcı hormon tedavileri alan prostat kanserli erkek hastalarda kemik kütlesini artırmak için kullanılabilir. Bu ilacın 6 ayda bir toplam 3 yıla kadar kullanımı gösterilmiştir. Denosumab'ın en ciddi yan etkisi hipokalsemiye sebep olmasıdır. Bu sebeple tedavi öncesinde hipokalsemi varlığı araştırılmalı ve varsa tedavisi yapıldıktan ve kalsiyum değerleri normale geldikten sonra tedavi başlanmalıdır. Nadir görülen komplikasyonlarından biri de çene osteonekrozu ve atipik femur kırıklarıdır. Bu hastalarda bifosfonat tedavisinden farklı olarak ilaç kesildikten sonra kemik yoğunluğunda hızlı azalma görülür. Bu nedenle ilaç kesildikten sonra kırık riski artmaması için başka bir ilaçla devam edilmesi önerilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul bu tez çalışması 22.02.2024 tarihli KAEK/03.bI.03 karar numarası ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmış, Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

Hasta seçimi ve Hasta materyalleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Periton Diyalizi Polikliniği ve Hemodiyaliz Kliniğinde tedavi gören ve takip edilen hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri olarak 18 yaşından büyük, kemik mineral bozukluğu olan ve hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulayan hastalar alındı. Hastaların hastanemizde aynı yöntem ve cihaz ile yapılan biyokimya parametreleri ve DEXA raporları prospektif olarak incelenmiştir. Hastaların aynı hekim tarafından kas gücü muayenesi yapıldı. Muayene özellikleri olarak, Hemodiyaliz alan hastalar diyaliz bitiminde, periton diyalizi alan hastalar ise

sabah diyaliz sonrası muayene edildi. Kas gücü muayenesi, Manuel kas testi yapılarak MRC (Medical Research Council) skalası ile değerlendirildi.

MRC skalasına göre değerlendirme:

- Normal (5/5): Yerçekimine karşı maksimum direnç ile normal eklem hareketlerini tamamlar.
- İyi (4/5): Kas yerçekimine karşı maksimum dirençten daha az bir dirençle normal eklem hareketleri tamamlar.
- Orta (3/5): Kas yerçekimine karşı direnç göstermeden normal eklem hareketleri tamamlar.
- Zayıf (2/5): Kas yerçekiminin elimine edildiği pozisyonda normal eklem hareketleri tamamlar.
- Eser (1/5): Eklemde hareket açığa çıkmadan kontraksiyon hissedilir.
- Tam paralizi (0/5): Kasta kontraksiyon hissedilmez.

Aynı zamanda hastaların cinsiyeti, komorbid hastalıkları, KBH süresi, Diyalize girme süresi, renal replasman tedavi süresi, Denosumab sonrasında oral veya parantral kalsiyum preparatı kullanıp kullanmadığı değerlendirilmiştir. Biyokimyasal olarak hastaların Kalsiyum, Fosfor, Üre, Kreatinin, GFR, ALP, Hemogloblin değerleri incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Hasta grubu: Osteoporozu olup Hemodiyaliz ve Periton diyalizi tedavisi alan Son dönem böbrek hastaları
- Yukarıdaki tanılara sahip Denosumab kullanan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- Son 6 ay içinde kemik kırığı öyküsü olan hastalar
- Ekstremitte kaybı olan hastalar
- Hamile hastalar
- 18 yaş altı olan hastalar

3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı grup karşılaştırmaları repeated measures ANOVA, Friedman two-way ANOVA ve Wilcoxon signed rank testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni ve Dunn testleri kullanıldı. Nümerik değişkenler arasında ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. Hipotez testlerinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTA SAYISI

Çalışmamıza Periton Diyalizi polikliniğinde ve Hemodiyaliz kliniğinde takipli olup DEXA'sı çekilen toplam 33 hasta alınmıştır. Periton diyalizi grubunda 23 ve Hemodiyaliz grubunda 10 hasta çalışmaya alınmıştır.

Tablo 10. Olgular ve hasta sayısı

Diyaliz	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Hemodiyaliz	10	30.3 %
Periton diyalizi	23	69.7 %

4.2. DİYALİZ TİPİ VE CİNSİYET

Tüm çalışmaya katılan 33 hastanın 22 (66.6%)’u kadın, 11 (33.4%)’i erkektir. Araştırmadaki toplam diyaliz alan hastalardan periton diyalizi yapan 23 (69.7%), Hemodiyaliz yapan 10 (30.3%)’dir. Bunlardan periton diyaliz yapan kadın hasta 15 (65.2%), erkek hasta sayısı 8 (34.8%)’dir. Hemodiyaliz yapan hastaların 7 (70.0%)’i kadın, 3 (30.0%)’ü erkektir.

Tablo 11. Olguların Diyaliz tipi ve cinsiyete göre dağılımı

	Hemodiyaliz	Periton diyalizi	Toplam
Sayı	10 (30.3%)	23 (69.7%)	33 (100%)
Erkek	3 (30.0%)	8 (34.8%)	11 (33.4%)
Kadın	7 (70.0%)	15 (65.2%)	22 (66.6%)

4.3. OLGULARIN KOMORBİD HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Çalışmamıza alınan toplam 33 hastanın 28’de komorbid hastalıklardan Hipertansiyon, 25’de Diyabet, 23’de Hiperlipidemi, 15’de Kardiyovasküler hastalıklar ve 4’de diğer hastalıklar (Romatoid artrit, onkolojik hastalık vs) görülmekte.

Tablo 12. Olguların komorbid hastalıklarla ilişkisi

Ek hastalık	Sayı
Hipertansiyon	28
Diyabetes Mellitus	25
Hiperlipidemi	23
Kardiyovasküler hastalıkları	15
Diğer	4

4.4. OLGULARDA DİYALİZ VE KBH SÜRESİ

Çalışmamıza alınan hemodiyaliz alan 10 hastanın ortalama Kronik böbrek hastalığı süresi 144 ay, Periton diyalizi alan 23 hastanın ortalama Kronik böbrek hastalığı süresi 113 ay olarak görülmüştür. Bu hastaların ortalama diyaliz süresi Hemodiyaliz alan hasta grubunda 12 ay, Periton diyalizi alan hasta grubunda ise 72 ay olarak görülmüştür.

Tablo 13. Olguların Diyaliz ve KBH süresiyle ilişkisi

Diyaliz tipi	Ortalama KBH süresi (Ay)	Ortalama Diyaliz süresi (Ay)
Hemodiyaliz	144	125
Periton diyalizi	113	72

4.5. OLGULARIN DENOSUMAB SONRASI KALSİYUM PREPARATI KULLANIMIYLA İLİŞKİSİ

Çalışma süresince Denosumab kullanan hastaların takipleri sırasında Denosumab kullandıktan 1 hafta sonra başlanan ve 6 ay devam eden toplam 33 hastadan 24 (%72,7)' nün oral kalsiyum; 9 (%27,3)' nun intravenöz kalsiyum preparatı ihtiyacı oldu. Bu hastalardan hemodiyaliz alanların 5 (%50)'ne oral; 5 (%50)'se intravenöz kalsiyum replasmanı yapılmıştır. Periton diyalizi grubundaki hastaların 19 (82.6%)'nun oral kalsiyum ve 4 (17.4%)' nün intravenöz kalsiyum preparatı ihtiyacı olmuştur.

Tablo 14. Olguların Denosumab sonrası kalsiyum preparatı kullanımıyla ilişkisi

	Oral kalsiyum	İntravenöz kalsiyum
Toplam (%)	72.7%	27.3%
Hemodiyaliz	50%	50%
Periton diyalizi	82.6%	17.4%

4.6. OLGULARIN DENOSUMAB ÖNCESİ VE SONRASI PARAMETRİK VE NON PARAMETRİK DEĞERLERLE İLİŞKİSİ

Çalışmamıza alınan hastaların Denosumab öncesi ve sonrasında kalsiyum ve fosforun 3.gün, 2.hafta, 2.ay, 6.ay değerlerine, üre, kreatinin, GFR, ilaç öncesi ve sonrasında 2.hafta, 2.ay ve 6.ay değerlerine ve Hemoglobin, ALP ve sağ üst ekstremitte, sağ alt ekstremitte ve sol üst ekstremitte, sol alt ekstremitte ilaç öncesi ve ilaç sonrasında 6.ay kas gücüne bakılmıştır. Tablo 15'te gösterilen laboratuvar değerler incelendiğinde; Kalsiyum' da ilaç öncesi ve 2.ay arasında ($p<0.001$); 2.ay ve 6.ay arasında ($p<0.001$); 2.hafta ve 6.ay arasında ($p<0.001$) $p<0,05$ olup anlamlı azalma saptanmıştır. İlaç öncesi ve sonrasında 6.ayda bakılan ALP değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. ($p=0.004$). Üre' de: ilaç öncesi ve 6.ay arasında ($p=0.027$); ilaç öncesi ve 2.hafta arasında ($p=0.027$) $p<0,05$ olup anlamlı artma görülmüştür. Sağ üst ekstremitte, sağ alt ekstremitte, sol üst ekstremitte ve sol alt ekstremitte ilaç öncesi ve 6.ay sonrasında bakılan kas gücü ilaç öncesi ve 6.ay sonra

sağ üst ekstremitte (p.0.003) ve sağ alt ekstremitte (p.<0.001) olup Denosumab sonrası bu değerlerde anlamlı artma saptanmıştır. Bakılan diğer değerlerde (GFR, Hb) anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Tablo 15. Olguların Denosumab öncesi/sonrası non parametrik değerlerinin değişimi

Non parametrik	İlaç öncesi (1)	3.gün (2)	2.hafta (3)	2.ay (4)	6.ay (5)	P	Çok karşıştırmalar
Kalsiyum, medyan (IQR)	9,03 (8,56-9,53)	8,56 (8,15-10,0)	7,96 (7,27-9,31)	8,25 (7,67-8,76)	8,99 (8,40-9,96)	<0,001	1>4, 5>4, 5>3
Üre, medyan (IQR)	98,0 (83-129,5)		95,0 (80,5-117)		104 (77-123,0)	0.036	5>1, 1>3
GFR, medyan (IQR)	5,98 (5,33-7,25)		6,48 (5,13-7,79)		6,53 (5,62-7,80)	0.078	
Hb, medyan (IQR)	10,6 (10,1-11,6)				10,9 (9,75-12,1)	0.166	
ALP, medyan (IQR)	143 (112,5-173)				102 (88-162,5)	0.004	
Sağ üst ekstremitte, medyan (IQR)	9,0 (8,0-10,0)				10,0 (10,0-10,0)	0.003	
Sağ alt ekstremitte, medyan (IQR)	8,0 (6,0-9,0)				10,0 (8,0-10,0)	<0,001	
Sol üst ekstremitte, medyan (IQR)	9,0 (8,0-10,0)				10,0 (9,0-10,0)	<0,001	
Sol alt ekstremitte, medyan (IQR)	8,0 (7,0-9,0)				10,0 (8,0-10,0)	<0,001	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelerik) Friedman's two-way ANOVA
Wilcoxon signed rank test Repeated measures ANOVA

Tablo 16'te gösterilen laboratuvar değerleri incelendiğinde; Denosumab öncesinde ve sonrasında 2.ayda bakılan Fosfor değerleri arasında p <0.05 olup anlamlı azalma saptanmıştır. (p.0.014). İlaç sonrası 3.günde ve 2.haftada bakılan Kreatinin değerleri arasında p <0.05 olup anlamlı azalma saptanmıştır (p.0.022).

Tablo 16. Olguların Denosumab öncesi/sonrası parametrik değerlerinin değişimi

Parametrik	İlaç öncesi (1)	3.gün (2)	2.hafta (3)	2.ay (4)	6.ay (5)	P	Çok karşılaştırmalar
Fosfor, ort ± SS	4,30 ± 1,49	3,64±1,68	3,33 ± 1,34	3,30 ± 1,32	3,99 ± 1,35	<0,001	1>4
Kreatinin, ort ± SS	7,46 ± 2,11		7,79 ± 2,34		7,09 ± 2,11	0.037	3>5

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdilik) Friedman's two-way ANOVA
Wilcoxon signed rank test Repeated measures ANOVA

4.7. HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİ ALAN HASTALARDA

ÜST VE ALT EKSTREMİTE KAS GÜCÜ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda, Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastaların Denosumab öncesi ve 6 ay sonrasında kas gücü muayenesi yapılmıştır. Hastaların sağ üst, sol üst, sağ alt ve sol alt ekstremitte kas güçleri değerlendirilerek her iki grup hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, Tablo 17’de gösterildiği gibi, Hemodiyaliz alan hastalarda sağ üst ekstremitede ilaç sonrası anlamlı artış (p.0.025) ve aynı grup hastalarda ilaç sonrası sol üst ekstremitede de anlamlı artış saptanmıştır. (p.0.002) Bakılan diğer grup karşılaştırmalarda, sağ ve sol alt ekstremitede ise ilaç öncesi ve sonrasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 17. Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastalarda kas gücü karşılaştırması

	Hemodiyaliz		Periton Diyalizi		P
	İlaç öncesi	6.ay	İlaç öncesi	6.ay	
Sağ üst ekstremitte medyan (IQR)	8.50 (6.75-9.00)	10.0 (9.25-10.0)	10.0 (9.00-10.0)	10.0 (10.0-10.0)	0.025
Sol üst ekstremitte	7.50	10.0	9.00	10.0	0.002

medyan (IQR)	(4.25-9.35)	(6.00-10.0)	(7.00-9.00)	(8.00-10.0)	
Sağ alt ekstremitte medyan (IQR)	7.00 (6.00-8.25)	9.50 (6.75-10.0)	10.0 (9.00-10.0)	10.0 (10.0-10.0)	0.451
Sol üst ekstremitte medyan (IQR)	8.00 (5.50-9.25)	9.00 (7.25-10.0)	8.00 (7.00-9.00)	10.0 (9.00-10.0)	0.658

4.8. OLGULARDA HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİ ALAN

HASTALARDA KBH, DİYALİZ SÜRELERİNİN, KMD VE KAS GÜCÜ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda, çalışmaya alınan hastalarının ortalama KBH ve diyaliz süreleri hesaplanmıştır. Bunlar Hemodiyaliz ve Periton diyalizi olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hemodiyaliz grubunda olan hastaların ortalama KBH süresi 144 ay, Diyaliz süresi 125 ay olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda, Periton diyalizi grubunda da bunlar değerlendirilmiş; KBH süresi ortalama 113 ay, Diyaliz süresi ise ortalama 72 ay hesaplanmıştır. Hemodiyalize giren ve Periton diyalizi alan hastaların KBH süresi, Diyaliz süresi, ilaç öncesi KMD (L1-L4) değerleri, ilaç öncesi ve sonrası sağ üst ekstremitte, sağ alt ekstremitte, sol üst ekstremitte ve sol alt ekstremitte kas güçleri korelasyon çalışmasıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışma sonucunda, çok parametrelili korelasyon tablosu Tablo 18’de gösterilmiştir. KMD L1-L4 ile Diyaliz süresi arasında ters ilişkili orta, KBH ve Diyaliz süresi arasında düz ilişkili çok düşük, sağ üst ekstremitte ilaç öncesi ve sonrası arasında düz ilişkili çok düşük, sağ üst ekstremitte ilaç öncesi ve sol üst ekstremitte ilaç öncesi ve sonrası arasında düz ilişkili çok düşük, sağ üst ekstremitte ilaç öncesi ve sol alt ekstremitte ilaç öncesi arasında düz ilişkili çok düşük korelasyon görülmüştür. Çalışmamızda korelasyon kat sayısı olarak Spearman’s rho kullanılmıştır.

Tablo 18. Olgularda Periton diyalizi ve Hemodiyaliz alan hastalarda Kbh süresi, Diyaliz süresi, KMD ve kas gücü karşılaştırması (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk yöntemleriyle)

	Kmd L1- L4	Kbh süresi	Diyaliz süresi	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Kmd L1-L4	-	0,109	0,041*	0,393	0,757	0,756	0,882	0,212	0,429	0,303	0,998
Kbh süresi	0,109	-	0,000*	0,513	0,895	0,601	0,987	0,522	0,556	0,533	0,434
Diyaliz süresi	0,041	0,000*	-	0,722	0,299	0,682	0,910	0,670	0,641	0,709	0,696
Sağ üst ekstremit ilaç öncesi (1)	0,393	0,513	0,722	-	0,000	0,009	0,008	0,000	0,000	0,008	0,000
Sağ üst ekstremit (ilaç sonrası (2)	0,757	0,895	0,299	0,000*	-	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Sağ alt ekstremit ilaç öncesi (3)	0,756	0,601	0,682	0,009	0,000	-	0,000	0,012	0,002	0,000	0,000
Sağ alt ekstremit ilaç sonrası (4)	0,882	0,987	0,910	0,008*	0,001	0,000	-	0,055	0,003	0,000	0,000
Sol üst ekstremit ilaç öncesi (5)	0,212	0,522	0,670	0,000*	0,000	0,012	0,055	-	0,000	0,013	0,000
Sol üst ekstremit ilaç sonrası (6)	0,429	0,556	0,641	0,000*	0,000	0,002	0,003	0,000	-	0,000	0,000
Sol alt ekstremit ilaç öncesi (7)	0,303	0,533	0,709	0,008*	0,000	0,000	0,000	0,013	0,000	-	0,000
Sol alt ekstremit ilaç sonrası (8)	0,998	0,434	0,696	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	-

5. TARTIŞMA

KBH'na bağı kemik mineral bozuklukları (KMB) önemli bir sağık sorundur. Bu hastalarda önemli ölçüde kas kütle ve kas gücü kaybı görülür. Böbrek hastalığı ilerledikçe hastalarda iskelet kas disfonksiyonu, harekette kısıtlılık, kas gücü kaybı ve kas kütleinde azalma daha da şiddetlenir. Özellikle, Diyalize giren Son dönem böbrek hastalarında bu şikayetler daha da belirgin görülür.

Yapılan çalışmalarda, osteoporozu olan ve Denosumab kullanan hastalarda Denosumab'ın kas gücüne, kas kütleine ve kavrama kuvvetine etkisi, diğeri anti-rezortif ilaçlarla kıyaslanarak kas gücü üzerine olan etkisi, Denosumab sonrasında kalsiyum, fosfor değerlerindeki değişiklikler gözlemlenmiştir. Mevcut çalışmalarda sonuç olarak, Denosumab'ın kas gücüne ve kavrama kuvvetine pozitif etkisi gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda, Denosumab kullandıktan önce ve sonra takip edilen Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hasta gruplarında bakılan biyokimyasal belirteçler (kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin, ALP, Hb), diyaliz ve KBH süresi, Denosumab öncesi KMD L1-L4 değerleri ve ekstremitte kas gücü parametreleri beraber değerlendirilmiştir.

Shin S, Hae R. ve ark. 2014 çalışmasında, Diyabeti olan ve olmayan toplam 18 Hemodiyaliz hastası prospektif çalışmaya alınmıştır. Bu araştırmada, diyabeti olan ve olmayan Hemodiyaliz hastalarında yürüyüşün zaman-mesafe parametreleri, yaş uyumlu, cinsiyet uyumlu ve BMI uyumlu kontrollerle karşılaştırılarak incelenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda hastaların yaş, cinsiyet ve VKİ de dikkate alınmıştır. Kontrol grubuna aynı yaş, cinsiyet ve VKİ olan hastalar alınmıştır. 18 Hemodiyaliz alan hasta ve yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu 18 kontrol hasta 7,9 m uzunluğunda bir yol boyunca iki yürüme denemesini tamamladı. Hemodiyaliz grubu ek olarak Diyabete göre gruplara ayrıldı (8 hasta diyabeti olmayan ve 10 hasta diyabetli). Değişkenlik ölçümleri de dahil olmak üzere yürüyüşün mesafe-zamansal belirteçleri belirlendi. Diz kas gücü yalnızca Hemodiyaliz gruplarında ve Diyabete göre ayrılan subgruplarda ölçüldü. Genel olarak Hemodiyaliz alan hastalarının yürüyüşü kontrol

grubuyla kıyasla daha kötüydü ($P<0.01$). Ayrıca, Diyabeti olan ve Hemodiyaliz alan subgruptaki hastalarında, kas gücü kontrol edildikten sonra bile, diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında yüksek bir yürüyüş mesafesi değişkenliği vardı ($P<0.05$). Bu popülasyonda alt ekstremitte gücündeki artışların yürüyüşte iyileşmelere yol açıp açmadığını öğrenmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda, çalışmaya alınan hastalar komorbid hastalıklarına göre %75,7' de Diyabet, %84,8'de Hipertansiyon, %69,6'da Hiperlipidemi, %54,5'te Kardiyovasküler hastalıklar ve %15,1'de ise diğer hastalıklar (Romatoid artrit, Onkolojik hastalıklar vs) olarak ayrılmıştır. Ancak bu hastalarda komorbid hastalıklara göre veya Diyabeti olan ve olmayan hastalar için kas gücü değerlendirilmesi ve yürüme testi yapılmamıştır. Kas gücü değerleri Denosumab öncesi ve 6 ay sonrasında bakıldı. Aynı zamanda Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hasta gruplarıyla da korelasyon çalışması yapıldı. Çok parametrelili korelasyon çalışmasında da Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastalarda kas gücü ve KBH süresi, Diyaliz süresi, KMD ölçümü beraber değerlendirildi.

Bir diğer Emil V., Tobias R. ve ark. 2022 de yaptığı çalışmada, düşük BMD'si olan hastalarda Denosumabın, bifosfonatlar ve tek başına vitamin D ile karşılaştırıldığında kas performansı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hem Denosumab hem de bifosfonat grubunda kas gücü artarken, Denosumab grubunda sandalyeden kalkma test kuvvetinde de artış gözlenmiştir. Bu çalışmanın amacı, anti-rezorptif ajan olan Denosumab'ın, üst ve alt ekstremitte kas performansı üzerindeki etkisini, bifosfonat tedavisi ve tek başına D vitamini takviyesi (yani temel tedavi) ile karşılaştırıldığında üst ve alt ekstremitte kas performansı üzerindeki etkisini araştırmaktır. Araştırma retrospektif kohort çalışmasıyla yapılmıştır. Çalışmaya 150 osteopenik ve osteoporotik hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara başlangıçta ve takipte DEXA, laboratuvar kemik metabolizması parametreleri, kas gücü ve sandalyeden kalkma testi mekanografisini içeren kas-iskelet sistemi değerlendirmesi yapılmıştır. Ortalama yıllık yüzde değişimler hesaplandıktan sonra çalışma grupları arasında karşılaştırma yapıldı. Ortalama $17,6 \pm 9,0$ aylık takip süresinden sonra, hem Denosumab ($p < 0,001$) hem de Bifosfanat grubunda ($p = 0,001$) D vitamini grubuna kıyasla kavrama kas gücünde anlamlı derecede yüksek artış gözlemlendi. Aynı zamanda, Denosumab kullanan hasta grubunda ek olarak sandalyeden kalkma test kuvvetinde

de önemli ölçüde artış saptandı. (D vitamini = + %5,8 ± %12,7; KB = + %0,9 ± %8,6; Dmab = + %8,2 ± %14,4; Dmab vs. KB p = 0.03). Çalışma sonucunda ne BMD'deki ne de kemik metabolik parametrelerindeki değişikliklerin kas performansındaki değişikliklerle ilişkili olmadığı düşünüldü. Çalışmadaki bulgulara dayanarak, KMD'si düşük ve kas gücü zayıf olan hastalarda Denosumab'ın diğer osteoporoz tedavilerine göre tercih edilebilir(Rupp vd., 2022). Bizim çalışmamızda, KBH olan ve Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastaların 2 grup olarak kas gücü karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmamız bu hasta gruplarında kas gücü karşılaştırılan ilk çalışmadır. Bu hastalarda, Denosumab öncesi ve 6 ay sonrasında sol üst ekstremitte, sağ üst ekstremitte, sol alt ekstremitte ve sağ alt ekstremitte kas gücüne bakılmıştır. Çalışma sonucunda, hastalarda Hemodiyaliz grubunda Denosumab sonrası üst ekstremitte kas gücünün alt ekstremitte kas gücüne göre daha anlamlı şekilde artması görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda sadece Denosumab kullanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Vitamin D ve Bifosfanat kullanan hastalar çalışmaya alınmamış ve karşılaştırılması yapılmamıştır.

Steven K, Elizabeth S ve ark. dahil olduğu çalışmada, 2013'ten 2020'ye kadar Denosumab veya oral bifosfonatlarla tedaviye başlayan, 65 yaş ve üzeri, diyalize bağımlı evre 5 KBH olan kadın hastalarının retrospektif kohort çalışması yapılarak aylık serum kalsiyumu dahil klinik performans ölçümleri ve böbrek fonksiyon testlerine bakıldı. Denosumab tedavisi alan toplam 1523 hastanın 607'sinde ve oral bifosfonat ile tedavi edilen 1281 hastanın 23'ünde ciddi hipokalsemi gelişti. Şiddetli hipokalseminin 12 haftalık ağırlıklı kümülatif insidansı Denosumab ile %41,1, oral bifosfonatlar ile ise %2,0 olmuştur (ağırlıklı risk farkı, %39,1 ve %20,7); şiddetli hipokalseminin 12 haftalık ağırlıklı kümülatif insidansı da Denosumab (%10,9) ve oral bifosfonatlar (%0,4) ile artmıştır (ağırlıklı risk farkı, %10,5 ve 26.4%). Çalışma sonucunda, Denosumab ve oral bifosfonatla tedavi edilen hastalar karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzeri diyalize bağımlı kadın hastalarda ciddi ve çok şiddetli hipokalsemi insidansının belirgin şekilde yüksek olduğu görüldü. Diyalize bağımlı hastalarda altta yatan kemik patofizyolojisinin teşhisinin karmaşıklığı, bu popülasyonda Denosumab'ın oluşturduğu yüksek risk ve şiddetli hipokalsemiyi izlemek ve tedavi etmek için gereken karmaşık stratejiler göz önüne alındığında, Denosumab'ın bu hasta popülasyonunda dikkatli seçilerek verilmesi ve sık aralıklarla yapılacak

takiplerle verilmesi önerilmiştir (Bird vd., 2024). Bizim çalışmamızda da bu çalışma gibi Son dönem böbrek yetmezliği olan Diyalize giren hastalar değerlendirilmiştir. Diyalize giren hastaları da Periton diyalizi ve Hemodiyaliz olarak 2 grupta değerlendirdik. Bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamız prospektif yapıldı ve oral bifosfonat kullanan grup hastalarla karşılaştırma yapılmadı. Çalışmamızda hastalara uygulanan Denosumab enjeksiyonu öncesi ve 3.gün, 2.hafta, 2.ay ve 6.ay sonrasında serum kalsiyum değerleri takip edildi. Çalışmamız sonucunda, kalsiyumda ilaç öncesi ve 2.ay arasında; 2.ay ve 6.ay arasında; 2.hafta ve 6.ay arasında $p<0,05$ olup anlamlı azalma görüldü. Bu hastaların takiplerinde 3.günden itibaren kalsiyum değerinde düşme görüldü. Ancak hastalar çalışma boyunca ilaç enjekte edildikten sonra kalsiyum preparatı replasmanı aldıkları için takipleri sırasında şiddetli hipokalsemi saptanmadı. Sonuç olarak, bu hastalar hipokalsemiye yatkın oldukları için ve literatürdeki diğer çalışmalarda da şiddetli hipokalsemi görülmesi nedeniyle Denosumab başlanan KBH hastalarında hiperkalsemi görülmediği sürece kalsiyum replasmanı desteği erken verilebilir.

Jamal S. ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında, evre 1-4 KBH hastalarında toplam 36 ay boyunca her 6 ayda bir Denosumab kullandılar. Çalışmaya alınan 7808 kadın hastanın 3902'si Denosumab alan ve 3906 ise plasebo grubunda yer aldı. Denosumab'ın Osteoporozda Kırık Azaltma Değerlendirmesi (FREEDOM) Çalışmasına katılan denekler arasında Denosumab'ın etkinliğini ve güvenliğini incelendi. Hastaların GFH düzeyleri hesaplanarak böbrek fonksiyon düzeylerine göre evrelere ayrıldı. Hastaların aynı zamanda kemik mineral yoğunluğu (KMD), serum kalsiyumu ve kreatinin düzeyindeki değişiklikler Denosumab veya plasebo alan hastalarda takip edildi. eGFR'ye göre tedavi etkisinde farklılık olup olmadığını belirlemek için bir alt grup yapıldı ancak çalışma sonucunda bu alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadı. Hastalarda kırık riskinin azalması ve KMD'de görünen değişiklikler Denosumab lehine değerlendirildi. Çalışmaya alınan kadınların çoğu (%93) beyazdı ve ortalama yaş $72,3 \pm 5,2$ yılı; 73 kadının eGFR'si 15 ila 29 ml/dakika arasındaydı; 2817, 30 ila 59 ml/dak arasında; 4069, 60 ila 89 ml/dak arasında ve 842'nin eGFR'si 90 ml/dak veya daha yüksekti ve hiçbirinde 5. evre KBH yoktu. Hastalarda Kreatinin ve kalsiyumdaki değişiklikler ve olumsuz olayların görülme sıklığı gruplar arasında benzerdi ve böbrek fonksiyonu düzeyine

göre farklılık göstermedi. Çalışmada, Denosumab'ın kırık riskini azaltmada etkili olduğu ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda olumsuz olaylarda artışla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Stehman-Breen vd., 2011). Bizim çalışmamızda, toplam 33 hastanın cinsiyete göre ayırımında %66,6'sı kadın, %33,4'se erkektir. Bunları diyaliz tiplerine göre ayırırsak, Hemodiyaliz alanlar kadın hastalar %70,0; erkek hastalar %30,0 görülmüştür. Periton diyalizi grubundaysa, %65,2'si kadın %34,8'i erkekti. Bizim çalışmamızın bu çalışmadan farkı, çalışmada daha az hasta sayısının olması, sadece kadın değil erkek hastaların da çalışmaya dahil edilmesi, çalışma süremizin daha kısa olması, tüm hastaların Evre 5 SDBH olması ve plasebo grubumuzun olmamasıdır. Ancak çalışmamızdaki hastalarda Denosumab öncesi ve sonrası GFR değerlerinde anlamlı fark görülmesi de ilaç sonrası 3.gün ve 2. haftada bakılan kreatinin değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Noboyuki S. ve Suguru Y. ve ark. 2021 yaptığı çalışmada, Hemodiyaliz alan 84 ve Hemodiyaliz almayan 74 KBH tanılı hastaların kas gücü karşılaştırılması yapılmıştır. Hastaların izometrik ekstansör diz kas gücü ölçülmüştür. Çalışmada hemodiyalizin KBH olan hastalarda kas güçsüzlüğü için risk faktörlerinden biri olup olmadığını incelemeye alınmıştır. Çalışma sonucunda her 2 grup karşılaştırılmış ve KBH tanılı Hemodiyaliz alan hasta grubunda ekstansör diz kas gücü anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (Shirai vd., 2021). Bizim çalışmamızda, Hemodiyalizle beraber Periton diyalizi hastaları da çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmamıştır. Çalışma sonucunda, Periton diyalizi alan hastalarda Denosumab'ın kas gücü üzerindeki olumlu etkisi Hemodiyaliz alan gruba göre daha anlamlı şekilde artmıştır. Özellikle sağ ve sol üst ekstremitte kas gücünde alt ekstremitteye göre artış saptanmıştır. Korelasyon çalışmamızda ise, Periton ve Hemodiyaliz hastalarında osteoporozun derecesi ve kas gücü arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Yaptığımız çalışmada, toplam 33 hasta 6 ay süresince takip edilmiştir. Hastaların bu takipleri süresince kalsiyum ve fosforun 3.gün, 2.hafta, 2.ay, 6.ay değerleri, üre, kreatinin, GFR, ilaç öncesi ve sonrasında 2.hafta, 2.ay ve 6.ay değerleri ve Hemoglobin, ALP ve kas gücü için ilaç öncesi ve ilaç sonrası 6.ay değerleri izlenmiştir. Çalışma sonucunda, Kalsiyum, Fosfor, ALP, Kreatinin değerlerinde anlamlı azalma, Üre değerinde ve kas gücündeyse anlamlı artış saptanmıştır. Hb, GFR değerlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Kreatinin

değerlerinde azalma olmasına rağmen eGFR değerinde azalma saptanmıştır. Böbrek fonksiyon değerlerinde eGFR daha hassas olduğu için çalışmamız için eGFR daha anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda bakılan parametrelerden; Kalsiyum değerinde en fazla azalma 2.haftada, Fosforda 2.ayda, ürede 2.haftada, kreatininde 6.ayda, eGFR' de 2.haftada, ALP değerinde ise en fazla azalma 6.ayda görülmüştür.

Çalışma sonunda mevcut parametreler ayrıntılı incelendiğinde; Kalsiyumda ilaç öncesi ve 2.ay arasında; 2.ay ve 6.ay arasında; 2.hafta ve 6.ay arasında $p<0,05$ olup anlamlı azalma saptanmıştır. ($p<0.001$). İlaç öncesi ve sonrasında 6.ayda bakılan ALP değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. ($p.0.004$). Üre'de: ilaç öncesi ve 6.ay arasında; ilaç öncesi ve 2.hafta arasında $p<0,05$ olup artma görülmüştür ($p.0.027$). Sağ üst ekstremitte, sağ alt ekstremitte, sol üst ekstremitte ve sol alt ekstremitte ilaç öncesi ve 6.ay sonrasında bakılan kas gücü için $p<0,05$ olup Denosumab sonrası sağ alt ekstremitte ve sol üst ekstremitte kas gücünde anlamlı artma saptanmıştır ($p.0.003$); ($p<0.001$). Denosumab öncesinde ve sonrasında 2.ayda bakılan Fosfor değerleri arasında $p <0.05$ olup anlamlı azalma saptanmıştır ($p.0.014$). İlaç sonrası 3.günde ve 2.haftada bakılan Kreatinin değerleri arasında $p<0.05$ olup anlamlı azalma saptanmıştır ($p.0.022$). Bakılan diğer parametrelerde (GFR, Hb) anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Yapılan korelasyon çalışmalarda, Denosumab öncesi ve sonrasında (6.ay) Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastaların üst ve alt ekstremitte kas gücü karşılaştırılmasında ise, ilaç sonrası Hemodiyaliz alan hasta grubunda sağ üst ekstremitte ve sol üst ekstremitte $p<0.05$ olup anlamlı artma saptanmıştır. ($p.0.025$), ($p.0.002$).

Bir diğer karşılaştırma çalışmasında ise, Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastalarda birçok parametreler karşılaştırılmıştır. Bu parametreler; KMD L1-L4 değerleri, KBH süresi, Diyaliz süresi ve ekstremitte kas güçleri karşılaştırılmıştır. Bu korelasyon çalışması sonucunda ise çalışmamız için anlamlı olabilecek değişiklik görülmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı kontrol grubumuzun olmaması, hasta sayısının az olması, hastaların egzersiz kapasiteleri ve hastaların kullandığı diğer ilaçların göz önüne alınmaması gösterilebilir.

5. SONUÇ

Diyaliz tedavisi alan SDBH'ı ve aynı zamanda osteoporozu olan hastalara medikal tedavi için başlanan Denosumab'ın kas gücü üzerine olumlu etkisi görülmüştür. Hastaların Denosumab öncesi ve sonrasında bakılan biyokimyasal parametrelerinden; Kalsiyumda ilaç öncesi ve 2.ay arasında; 2.ay ve 6.ay arasında; 2.hafta ve 6.ay arasında anlamlı azalma, Fosfor'da ilaç öncesi ve 2.ay arasında azalma, Kreatinin'de ilaç sonrası 3.gün ve 2.ay arasında azalma, ALP'de ilaç öncesi ve 6.ay arasında azalma görülmüştür. Diğer laboratuvar değerlerden; Üre'de ilaç öncesi ve 6.ayda artma saptanmıştır. Bir diğer parametrelerden ise; sağ üst ekstremitte, sol üst ekstremitte, sağ alt ekstremitte ve sol alt ekstremitte kas gücü bakılmıştır. Bunlardan ise sağ üst ekstremitte kas gücünde anlamlı artış saptanmıştır.

Çalışmamızda bakılan parametrelerden; Kalsiyum değerinde en fazla azalma 2.haftada, Fosforda 2.ayda, ürede 2.haftada, kreatininde 6.ayda, eGFR' de 2.haftada, ALP değerinde ise en fazla azalma 6.ayda görülmüştür.

Aynı zamanda, Periton diyalizi ve Hemodiyaliz alan hasta grupları da karşılaştırılmıştır. Korelasyon çalışmalarında, bu iki grup hastaların kas gücü karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, Hemodiyaliz alan hastalarda sağ üst ekstremitte ve sol üst ekstremitte kas gücünde anlamlı artış saptanmıştır. Bir diğer karşılaştırma çalışmasında ise, Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastalarda; KMD L1-L4 değerleri, KBH süresi, Diyaliz süresi ve ekstremitte kas güçleri karşılaştırılmıştır. Bu korelasyon çalışması sonucunda anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Denosumab, KBH tanısı olan hastalarda ve renal replasman tedavisi alan hasta grubunda güvenle kullanılır. Kas gücüne ve kemik mineral yoğunluğunun korunmasına yardımcı olur.

6. ÖZET

Giriş: Kronik böbrek hastalığı nedenine bağlı olmaksızın 3 ay veya daha fazla süren böbrek hasarının varlığı veya tahmini GFR değerinin 60 ml/dk/1.73 m² 'den düşük olması olarak tanımlanır. Evre 5 Son dönem böbrek yetmezliği aşamasıdır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavileri uygulanmaktadır. Diyaliz tedavisi, vücutta artan toksik maddelerin ve aşırı suyun bir membran aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. KBH' da kemik fraktürleri ve artmış kardiyovasküler olaylara yol açan önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri de kemik ve mineral metabolizma bozukluklarıdır. Bunlardan biri olan Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun bozulması ile karakterize kemiğin yapısal yetmezliğidir. Kemik yapısının bozulmasına bağlı kemik fragil hale gelip kırılması kolaylaşmaktadır. Özellikle SDBH'da sıklıkla kas kütlesi eksikliği ve zayıf kas gücünden oluşan sistemik bir durum olan sarkopeni vardır. Kas tonusunun ve kuvvetinin iyileştirilmesi ve dengenin iyileştirilmesi, tüm osteoporoz hastalarının ve özellikle de KBH'lı hastaların genel tedavisine dahil edilmesi gereken önemli müdahalelerdir.

Bizim bu çalışmamızda amacımız, periton diyalizi veya hemodiyaliz yapan ve osteoporoz tanısı olan hasta grubunda Denosumab'ın kas gücüne olan etkisini Manuel kas testi yaparak MRC (Medical Research Council) skalası ile değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Periton Diyalizi Polikliniği ve Hemodiyaliz ünitesinde tedavi gören ve takip edilen hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri olarak 18 yaşından büyük, Kemik mineral bozukluğu olan ve hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulayan hastalar alındı. Hastaların hastanemizde aynı yöntem ve cihaz ile yapılan biyokimya parametreleri ve DEXA raporları prospektif olarak incelenmiştir. Hastaların aynı hekim tarafından kas gücü muayenesi yapıldı. Muayene özellikleri olarak, Hemodiyaliz alan hastalarda diyaliz bitiminde, Periton diyalizi alan hastalar ise sabah diyaliz sonrası muayene edildi. Kas gücü muayenesi, Manuel kas testi yapılarak MRC (Medical Research Council) skalası ile (1/5-5/5 puanlama ile)

değerlendirildi. Aynı zamanda hastaların cinsiyeti, komorbid hastalıkları, KBH süresi, renal replasman tedavi süresi, Denosumab sonrasında oral veya paranteral kalsiyum preparatı kullanıp kullanmadığı değerlendirilmiştir. Biyokimyasal olarak hastaların Kalsiyum, Fosfor, Üre, Kreatinin, GFR, ALP, Hemoglobin değerleri incelenmiştir. Hastaların mevcut değerlerle korelasyon çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmalarda, Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hasta gruplarında üst ekstremit ve alt ekstremit kas gücü ve çoklu parametrik karşılaştırmadaysa, KMD L1-L4, KBH süresi, Diyaliz süresi, üst ekstremit ve alt ekstremit kas gücü karşılaştırılması yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 22 kadın (%66,6) ve 11 erkek (%33,4) olmak üzere toplam 33 hasta alındı. Bu hastaların 10'nu (%30,3) hemodiyaliz, 23'ü (%69,7) periton diyalizi almakta. Hastaların 28'de (%84,8) komorbid hastalıklardan Hipertansiyon, 25'te (%75,7) Diyabetes mellitus, 23'te (%69,6) Hiperlipidemi, 15'de (%54,5) Kardiyovasküler hastalıklar ve 4'de (%15,1) diğer hastalıklar (Romatoid artrit, onkolojik hastalıklar vs) görülmüştür. KBH ve Diyaliz sürelerine baktığımızda, Hemodiyaliz alan hastaların ortalama KBH süresi 144 ay, Diyaliz süresi 125 ay, Periton diyalizi alan hastaların ise ortalama KBH süresi 113 ay, Diyaliz süresi 72 ay olarak hesaplanmıştır. Denosumab kullanan hastaların takipleri sırasında Denosumab kullandıktan tahmini 1 hafta sonra başlanan ve 6 ay süresince devam eden toplam 33 hastadan 24 (%72,7)'nün oral kalsiyum; 9 (%27,3)' nun intravenöz kalsiyum preparatı ihtiyacı olmuştur. Bu hastalardan hemodiyaliz alanların 5 (%50)'ne oral; 5 (%50)'se intravenöz kalsiyum replasmanı yapılmıştır. Periton diyalizi grubundaki hastaların 19 (82,6%)'nün oral kalsiyum ve 4 (17,4%)'nün intravenöz kalsiyum preparatı ihtiyacı olmuştur.

Çalışmamıza alınan hastaların Denosumab öncesi ve sonrasında biyokimyasal değerlerden: Ca, P, üre, kreatinin, Hb, ALP bakılmıştır. Diğer parametrelerden ise: sağ üst ekstremit, sol üst ekstremit, sağ alt ekstremit, sol alt ekstremit kas gücüne bakılmıştır.

Hastaların takipleri süresince kalsiyum ve fosforun 3.gün, 2.hafta, 2.ay, 6.ay değerleri, üre, kreatinin, GFR, ilaç öncesi ve sonrasında 2.hafta, 2.ay ve 6.ay değerleri ve Hemoglobin, ALP ve kas gücü için ilaç öncesi ve ilaç sonrası 6.ay değerleri izlenmiştir.

Çalışma sonunda mevcut parametreler incelendiğinde; Kalsiyumda ilaç öncesi ve 2.ay arasında; 2.ay ve 6.ay arasında; 2.hafta ve 6.ay arasında $p<0,05$ olup anlamlı azalma saptanmıştır. ($p<0.001$). İlaç öncesi ve sonrasında 6.ayda bakılan ALP değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. ($p:0.004$). Üre’de: ilaç öncesi ve 6.ay arasında; ilaç öncesi ve 2.hafta arasında $p<0,05$ olup artma görülmüştür. Sağ üst ekstremitte, sağ alt ekstremitte, sol üst ekstremitte ve sol alt ekstremitte ilaç öncesi ve 6.ay sonrasında bakılan kas gücü için $p<0,05$ olup Denosumab sonrası sağ üst ekstremitte kas gücünde anlamlı artma saptanmıştır. Denosumab öncesinde ve sonrasında 2.ayda bakılan Fosfor değerleri arasında $p <0.05$ olup anlamlı azalma saptanmıştır ($p.0.014$). İlaç sonrası 3.günde ve 2.haftada bakılan Kreatinin değerleri arasında $p<0.05$ olup anlamlı azalma saptanmıştır ($p.0.022$). Bakılan diğer parametrelerde (GFR, Hb) anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Çalışmamızda bakılan parametrelerden; Kalsiyum değerinde en fazla azalma 2.haftada, Fosforda 2.ayda, ürede 2.haftada, kreatininde 6.ayda, eGFR’ de 2.haftada, ALP değerinde ise en fazla azalma 6.ayda görülmüştür.

Yapılan korelasyon çalışmalarda, Denosumab öncesi ve sonrasında (6.ay) Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastaların üst ekstremitte ve alt ekstremitte kas gücü karşılaştırılmasında ise, ilaç sonrası Hemodiyaliz alan hasta grubunda sağ üst ekstremitte ve sol üst ekstremitede $p<0.05$ olup anlamlı artma saptanmıştır. ($p.0.025$), ($p.0.002$).

Bir diğer karşılaştırma çalışmasında ise, Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastalarda birçok parametreler karşılaştırılmıştır. Bu parametreler; KMD L1-L4 değerleri, KBH süresi, Diyaliz süresi ve ekstremitte kas güçleri karşılaştırılmıştır. Bu korelasyon çalışması sonucunda çalışmamız için anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Sonuç: Diyaliz tedavisi alan Son dönem böbrek hastaları ve aynı zamanda osteoporozu olan hastalara medikal tedavi için başlanan Denosumab’ın kas gücü üzerine olumlu etkisi görülmüştür. Hastaların Denosumab öncesi ve sonrasında bakılan biyokimyasal parametrelerinden; Kalsiyumda ilaç öncesi ve 2.ay arasında; 2.ay ve 6.ay arasında; 2.hafta ve 6.ay arasında anlamlı azalma, Fosforda ilaç öncesi ve 2.ay arasında azalma, Kreatininde ilaç sonrası 3.gün ve 2.ay arasında azalma, ALP’de ilaç öncesi ve 6.ay arasında azalma görülmüştür. Diğer laboratuvar değerlerden; Ürede ilaç öncesi ve 6.ayda artma saptanmıştır. Bir diğer

parametrelerden; sağ üst ekstremite, sol üst ekstremite, sağ alt ekstremite ve sol alt ekstremite kas gücü bakılmıştır. Bunlardan ise sağ üst ekstremite kas gücünde anlamlı artış saptanmıştır.

Çalışmamızda bakılan parametrelerden; Kalsiyum değerinde en fazla azalma 2.haftada, Fosforda 2.ayda, ürede 2.haftada, kreatininde 6.ayda, eGFR' de 2.haftada, ALP değerinde ise en fazla azalma 6.ayda görölmüştür.

Aynı zamanda, Periton diyalizi ve Hemodiyaliz alan hasta grupları da karşılaştırılmıştır. Korelasyon çalışmalarında, bu iki grup hastaların kas gücü karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, Hemodiyaliz alan hastalarda sağ üst ekstremite ve sol üst ekstremite kas gücünde anlamlı artma saptanmıştır. Bir diğer karşılaştırma çalışmasında ise, Hemodiyaliz ve Periton diyalizi alan hastalarda; KMD L1-L4 değerleri, KBH süresi, Diyaliz süresi ve ekstremite kas güçleri karşılaştırılmıştır. Bu korelasyon çalışması sonucunda çalışmamız için anlamlı değişiklik görölmemiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Diyaliz, Denosumab, Kas gücü

6. ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease is defined as the presence of kidney damage lasting 3 months or more, regardless of the cause, or an estimated GFR value of less than 60 ml/min/1.73 m². Stage 5 is the stage of end-stage renal failure. Renal replacement treatments are applied to patients who develop end-stage renal failure. Dialysis treatment is the process of removing increased toxic substances and excess water from the body via a membrane. Bone and mineral metabolism disorders are one of the important causes of morbidity and mortality in CKD, leading to bone fractures and increased cardiovascular events. One of these, Osteoporosis, is a structural failure of bone, characterized by low bone mass and deterioration of bone tissue. Due to the deterioration of the bone structure, the bone becomes fragile and breaks easily. Especially in ESRD, sarcopenia, a systemic condition consisting of lack of muscle mass and poor muscle strength, is often present. Improving muscle tone and strength and improving balance are important interventions that should be included in the overall management of all osteoporosis patients, and especially those with CKD. In this study, our aim was to evaluate the effect of Denosumab on muscle strength in patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis and diagnosed with osteoporosis with the MRC (Medical Research Council) scale by performing a manual muscle test.

Materials and methods: Patients treated and followed up in Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital in the Peritoneal Dialysis Polyclinic and Hemodialysis Unit were included in this study. Patients older than 18 years of age, with bone mineral disorders and undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis were included in the study. The biochemistry parameters and DEXA reports of the patients, which were performed with the same method and device in our hospital, were prospectively examined. Muscle strength examination was performed by the same person (me) on the patients. As for the examination characteristics, patients receiving hemodialysis were examined on an empty stomach at the end of dialysis, and patients receiving peritoneal dialysis were examined on an empty stomach in the morning after dialysis. Muscle strength examination was evaluated with the MRC (Medical Research Council) scale (1/5-5/5 score) by performing a manual muscle test. At the same time,

the gender of the patients, comorbid diseases, duration of CKD, duration of dialysis, duration of renal replacement therapy, and whether they used oral or parenteral calcium preparations after Denosumab were evaluated. Biochemically, the patients' Calcium, Phosphorus, Urea, Creatinine, GFR, ALP and Hemoglobin values were examined. Correlation studies with the patients' current values were also performed. In this study, upper and lower extremity strength and multi-parametric comparison, BMD L1-L4, CKD duration, Dialysis duration and upper and lower extremity muscle strength were compared in patient groups receiving Hemodialysis and Peritoneal dialysis.

Results: A total of 33 patients, 22 female (66.6%) and 11 male (33.4%), were included in the study. Of these patients, 10 (30.3%) received hemodialysis and 23 (69.7%) received peritoneal dialysis. Comorbid diseases were present in 28 (84.8%) of the patients, Hypertension in 25 (75.7%), Diabetes Mellitus in 23 (69.6%), Hyperlipidemia in 15 (54.5%), Cardiovascular diseases, and Other diseases (Rheumatoid arthritis, Myocardial infarction, etc.) were observed in 4 (15.1%). When we looked at the duration of CKD and Dialysis, the average CKD duration of patients receiving Hemodialysis was calculated as 144 months, the Dialysis duration was 125 months, and the average CKD duration of patients receiving Peritoneal dialysis was calculated as 113 months and the Dialysis duration was 72 months. During the follow-up of patients using Denosumab, 24 out of 33 patients (72.7%) had oral calcium intake, which started approximately 1 week after using Denosumab and continued for 6 months; 9 (27.3%) needed intravenous calcium preparation. Among these patients, 5 (50%) of those who received hemodialysis received oral; In 5 (50%) cases, intravenous calcium replacement was administered. In the peritoneal dialysis group, 19 (82.6%) of the patients required oral calcium and 4 (17.4%) required intravenous calcium preparation. Biochemical values of the patients included in our study: Ca, P, urea, creatinine, Hb, ALP were examined before and after Denosumab. Other parameters: muscle strength of the right upper extremity, left upper extremity, right lower extremity, and left lower extremity were examined.

During the follow-up of the patients, calcium and phosphorus values were determined on the 3rd day, 2nd week, 2nd month, 6th month, urea, creatinine, GFR values were determined before and after the medication, at the 2nd week, 2nd month

and 6th month, and Values for hemoglobin, ALP and muscle strength were monitored before and 6 months after medication.

At the end of the study, when the existing parameters are examined; In calcium, before the medication and between the 2nd month; Between the 2nd month and the 6th month; Between the 2nd week and the 6th month, $p < 0.05$ showed a significant decrease. ($p < 0.001$). A significant decrease was detected in the ALP values measured before and after the medication and at the 6th month. ($p: 0.004$). In urea: before medication, and between 6th month; An increase was observed between the pre-medication and the 2nd week, $p < 0.05$. P was < 0.05 for the muscle strength values measured in the right upper extremity, right lower extremity, left upper extremity and left lower extremity, before and 6 months after the drug. A significant increase in right upper extremity muscle strength was detected after Denosumab. There was a significant decrease between the phosphorus values measured before and after denosumab and at the 2nd month, with $p < 0.05$ ($p: 0.014$). Creatinine values measured on the 3rd day and 2nd week after the medication were $p < 0.05$ and a significant decrease was detected ($p: 0.022$). No significant change was observed in the other parameters examined (GFR, Hb).

In correlation studies, when comparing the upper and lower extremity muscle strength of patients receiving Hemodialysis and Peritoneal dialysis before and after Denosumab (6th month), in the patient group receiving hemodialysis after medication, $p < 0.05$ and a significant increase was detected in the right upper extremity and left upper extremity ($p: 0.025$), ($p: 0.002$).

In another comparative study, many parameters were compared in patients receiving Hemodialysis and Peritoneal dialysis. These parameters are: BMD L1-L4 values, CKD duration, Dialysis duration and extremity muscle strength were compared. No significant change was observed as a result of this correlation study.

Conclusion: Denosumab, which was started as a medical treatment for end-stage renal disease patients receiving dialysis treatment and also for patients with osteoporosis, had effects on kidney functional tests rather than its positive effect on muscle strength. From the biochemical parameters of the patients before and after Denosumab; In calcium, between the pre-drug and the 2nd month; Between the 2nd month and the 6th month; There was a significant decrease between the 2nd week

and the 6th month, a decrease in phosphorus between the pre-drug and 2nd month, a decrease in creatinine between the 3rd day and the 2nd month after the drug, and a decrease in ALP between the pre-drug and 6th month. From other laboratory values, an increase in urea was detected before the drug and at 6 months. From other parameters, Muscle strength of the right upper extremity, left upper extremity, right lower extremity and left lower extremity was examined. Of these, a significant increase was found in right upper extremity muscle strength.

Among the parameters examined in our study; The highest decrease in calcium value occurs in the 2nd week, phosphorus in the 2nd month, urea in the 2nd week, creatinine in the 6th month, eGFR in the 2nd week, and ALP patients show the maximum decrease in the 6th month.

At the same time, patient groups receiving peritoneal dialysis and hemodialysis were also compared. In correlation studies, the muscle strength in these two groups of patients was compared. As a result of the study, a significant increase in right upper extremity and left upper extremity muscle strength was found in patients receiving hemodialysis. In another comparison study, in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis; BMD L1-L4 values, CKD duration, dialysis time and extremity muscle strength were compared. As a result of this correlation study, no significant change was observed.

Key words: Chronic kidney disease, Dialysis, Denosumab, Muscle strength

8. KAYNAKÇA

- Abraham, G., Varughese, S., Mathew, M., & Vijayan, M. (2015). A review of acute and chronic peritoneal dialysis in developing countries. *Clinical Kidney Journal*, 8(3), 310–317. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv029>
- Aggarwal, H. K., Jain, D., Pawar, S., & Yadav, R. K. (2016). Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, 109(11), 711–716. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw054>
- Aguilar, A., Gifre, L., Ureña-Torres, P., Carrillo-López, N., Rodríguez-García, M., Massó, E., da Silva, I., López-Báez, V., Sánchez-Bayá, M., Prior-Español, Á., Urrutia, M., Paul, J., Bustos, M. C., Vila, A., Garnica-León, I., Navarro-González, J. F., Mateo, L., & Bover, J. (2023). Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. *Frontiers in Physiology*, 14(June), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1177829>
- Bello, A. K., Alrukhaimi, M., Ashuntantang, G. E., Basnet, S., Rotter, R. C., Douthat, W. G., Kazancioglu, R., Köttgen, A., Nangaku, M., Powe, N. R., White, S. L., Wheeler, D. C., & Moe, O. (2017). Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney International Supplements*, 7(2), 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.07.007>
- Bird, S. T., Smith, E. R., Gelperin, K., Jung, T. H., Zhu, Y., Easley, O., Niak, A., Wernecke, M., Chillarige, Y., Zemskova, M., Kelman, J. A., & Graham, D. J. (2024). Severe Hypocalcemia With Denosumab Among Older Female Dialysis-Dependent Patients. *20903*(6), 491–499. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.28239>
- Bover, J., Ureña, P., Brandenburg, V., Goldsmith, D., Ruiz, C., DaSilva, I., & Bosch, R. J. (2014). Adynamic Bone Disease: From Bone to Vessels in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, 34(6), 626–640. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.09.008>
- Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 322(13), 1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *The Lancet*, 393(10169), 364–376.
- Dhondup, T., & Qian, Q. (2017). Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purification*, 43(1–3), 179–188. <https://doi.org/10.1159/000452725>
- Dr. Tuğba AYDIN. (2019). *Osteoporozda Medikal Tedavi* ve. 108–113.

- Dušejovská, M., Vecka, M., Rychlík, I., & Žák, A. (2020). Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: Etiology and management. *Vnitřní Lekarství*, 66(5), 275–281. <https://doi.org/10.36290/vnl.2020.082>
- Gäckler, A., Rohn, H., Lisan, T., Benkö, T., Witzke, O., Kribben, A., & Saner, F. H. (2019). Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease. *PLoS ONE*, 14(2), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212237>
- Gregson, C. L., Armstrong, D. J., Bowden, J., Cooper, C., Edwards, J., Gittoes, N. J. L., Harvey, N., Kanis, J., Leyland, S., Low, R., McCloskey, E., Moss, K., Parker, J., Paskins, Z., Poole, K., Reid, D. M., Stone, M., Thomson, J., Vine, N., & Compston, J. (2022). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. İçinde *Archives of Osteoporosis* (C. 17, Sayı 1). <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>
- Gusev, E., Solomatina, L., Zhuravleva, Y., & Sarapultsev, A. (2021). The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21). <https://doi.org/10.3390/ijms222111453>
- Hou, Y. C., Lu, C. L., & Lu, K. C. (2018). Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology*, 23, 88–94. <https://doi.org/10.1111/nep.13457>
- Hsu, C. Y., Chen, L. R., & Chen, K. H. (2020). Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: A systemic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms21186846>
- Hsu, R. K., & Hsu, C. (2016). The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, 36(4), 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.005>
- Jordan, M., Ortiz-Soriano, V., Pruitt, A., Chism, L., Liu, L. J., Chaaban, N., Elias, M., Sawaya, B. P., Chen, J., & Neyra, J. A. (2021). Kidney Recovery in Patients With Acute Kidney Injury Treated in Outpatient Hemodialysis or Rehabilitation Facilities. *Kidney Medicine*, 3(6), 916–924.e1. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.06.012>
- Karada, A. (2010). *Kronik Böbrek Yetmezliği*. 2(2), 27–32.
- Katrachanca, S. M., & Koleske, A. J. (2017). Uremic syndrome of chronic kidney disease: altered remote sensing and signaling. *Physiology & behavior*, 176(5), 139–148. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0111-1>.Uremic
- Kazanciog, R. (2013). *Risk factors for chronic kidney disease : an update*. 368–371. <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.79>
- Khan, S., Floris, M., Pani, A., & Rosner, M. H. (2016). Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 23(4), 240–246. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.12.003>
- Kim, H. J. (2021). Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment. *Electrolyte and Blood Pressure*, 19(2), 29–37. <https://doi.org/10.5049/EBP.2021.19.2.29>

- KORKMAZ, S. A., & TOPBAŞ, E. (2023). National and International Action Plans in Protecting Kidney Health and Preventing Kidney Diseases. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemsireleri Derneği*, 18(October 2022), 45–61. <https://doi.org/10.47565/ndthdt.2023.67>
- Lameire, N. H., Levin, A., Kellum, J. A., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W. C., Stevens, P. E., Caskey, F. J., Farmer, C. K. T., Ferreira Fuentes, A., Fukagawa, M., Goldstein, S. L., Igaraneza, G., Kribben, A., Lerma, E. V., Levey, A. S., Liu, K. D., Małyszko, J., Ostermann, M., ... Srisawat, N. (2021). Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*, 100(3), 516–526. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.028>
- Lewiecki, E. M. (2021). *Osteoporosis : Clinical Evaluation*. 2, 1–23.
- Lewis, R. (2012). Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: New insights into mechanism and management. *Annals of Clinical Biochemistry*, 49(5), 432–440. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012004>
- Luyckx, V. A., Tuttle, K. R., Garcia-garcia, G., Massy, Z. A., Moe, O., Nelson, R. G., Sola, L., & Wheeler, D. C. (2017). Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 7(2), 71–87. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.07.003>
- Miller, P. D. (2014). Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *BoneKey Reports*, 3(November 2013), 1–7. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.37>
- Moe, S., Drüeke, T., Cunningham, J., Goodman, W., Martin, K., Olgaard, K., Ott, S., Sprague, S., Lameire, N., & Eknoyan, G. (2006). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 69(11), 1945–1953. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
- Morrow, G. (2022). Chronic kidney disease: diagnosis and management. *Practice Nurse*, 52(2), 30–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745.Chronic>
- Murton, M., Goff-Leggett, D., Bobrowska, A., Garcia Sanchez, J. J., James, G., Wittbrodt, E., Nolan, S., Sörstadius, E., Pecoits-Filho, R., & Tuttle, K. (2021). Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Advances in Therapy*, 38(1), 180–200. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01568-8>
- Nath, K. A., & Hebbel, R. P. (2016). *Sickle cell disease : renal manifestations and mechanisms*. 11(3), 161–171. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.8.Sickle>
- Portolés, J., Martín, L., Broseta, J. J., & Cases, A. (2021). Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Frontiers in Medicine*, 8(March), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>

- Rupp, T., Vopelius, E. Von, Strahl, A., Oheim, R., Barvencik, F., Amling, M., & Rolvien, T. (2022). Beneficial effects of denosumab on muscle performance in patients with low BMD : a retrospective , propensity score - matched study. *Osteoporosis International*, 2177–2184. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06470-3>
- Schnaper, H. W. (2014). Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 29(2), 193–202. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2494-8>
- SEVER, P. D. M. Ş. (2009). *Kronik böbrek hastalığı*. 1–7.
- Shirai, N., Yamamoto, S., & Osawa, Y. (2021). *Comparison of muscle strength between hemodialysis patients and non-dialysis patients with chronic kidney disease*. 742–747.
- Stats, F. (2023). *Chronic Kidney Disease in the United States , 2023. March 2020*.
- Stehman-Breen, C., Cummings, S. R., Jamal, S. A., Mcclung, M. R., Goemaere, S., Ebeling, P. R., Franek, E., Yang, Y., Egbuna, O. I., Boonen, S., & Miller, P. D. (2011). *Effects of Denosumab on Fracture and Bone Mineral Density by Level of Kidney Function*. 26(8), 1829–1835. <https://doi.org/10.1002/jbmr.403>
- Tasnim, N., Dutta, P., Nayeem, J., Masud, P., Ferdousi, A., Ghosh, A. S., Hossain, M., Rajia, S., Kubra, K. T., Sakibuzzaman, M., & Khan, A. T. (2021). Osteoporosis, an Inevitable Circumstance of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 13(10), 1–10. <https://doi.org/10.7759/cureus.18488>
- Thakar, S., & Paller, M. S. (2019). Sodium Metabolism in Chronic Kidney Disease. *İçinde Chronic Renal Disease*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00039-5>
- Thomas, S. S., Zhang, L., & Mitch, W. E. (2016). Erratum: Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic kidney disease (Kidney International (2015) 88 (1233-1239)). *Kidney International*, 89(2), 506. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.009>
- Tsuchiya, K., & Akihisa, T. (2021). The importance of phosphate control in chronic kidney disease. *Nutrients*, 13(5), 1–22. <https://doi.org/10.3390/nu13051670>
- Uzm. Dr. Hasan IRMAK, YARDIM, D. D. N., TEMEL, U. D. F., & KEKLİK, D. K. (2018). Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. *İçinde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü*. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-engelli-db/hastaliklar/bobrek_hastaliklari/kitap_ve_makaleler/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf
- Vassalotti, J. A., Centor, R., Turner, B. J., Greer, R. C., Choi, M., & Sequist, T. D. (2016). Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *American Journal of Medicine*, 129(2), 153-162.e7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.025>
- Wilkinson, T. J., McAdams-Demarco, M., Bennett, P. N., & Wilund, K. (2020).

- Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 29(5), 471–479.
<https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000627>
- Worsey, L. (2019). Peritoneal dialysis. *Renal Nursing: Care and Management of People with Kidney Disease: Fifth Edition*, 42(5), 235–276.
<https://doi.org/10.1002/9781119413172.ch9>
- Wu, V. C., Huang, T. M., Lai, C. F., Shiao, C. C., Lin, Y. F., Chu, T. S., Wu, P. C., Chao, C. Ter, Wang, J. Y., Kao, T. W., Young, G. H., Tsai, P. R., Tsai, H. Bin, Wang, C. L., Wu, M. S., Chiang, W. C., Tsai, I. J., Hu, F. C., Lin, S. L., ... Wu, K. D. (2011). Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney International*, 80(11), 1222–1230.
<https://doi.org/10.1038/ki.2011.259>
- Xieyi, G., Xiaohong, T., Xiaofang, W., & Zi, L. (2021). Urgent-start peritoneal dialysis in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis compared with planned peritoneal dialysis and with urgent-start hemodialysis. *Peritoneal Dialysis International*, 41(2), 179–193.
<https://doi.org/10.1177/0896860820918710>
- Yamada, S., & Inaba, M. (2021). Potassium metabolism and management in patients with ckd. *Nutrients*, 13(6), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu13061751>
- Yamamoto, N., Sukegawa, S., Kitamura, A., Goto, R., Noda, T., Nakano, K., Takabatake, K., Kawai, H., Nagatsuka, H., Kawasaki, K., Furuki, Y., & Ozaki, T. (2020). Deep learning for osteoporosis classification using hip radiographs and patient clinical covariates. *Biomolecules*, 10(11), 1–13.
<https://doi.org/10.3390/biom10111534>