

**T.C.
GENEL KURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**ÜREMİK KEMİK HASTALIĞININ TÜRÜNÜN BELİRLENMESİNDE
SERUM PROLİDAZ AKTİVİTESİ VE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME
FAKTÖRÜNÜN (IGF-1) DEĞERİ**

142352

UZMANLIK TEZİ

**MUAMMER KARA
TBP. YZB.**

İSTANBUL – 2004

ÖNSÖZ

“Üremik Kemik Hastalığının Türünün Belirlenmesinde Serum Prolidaz Aktivitesi ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörünün (IGF-I) Değeri” konulu uzmanlık tezi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği'nin 20/08/2003 tarih ve İÇ HST. SRV.: 0530-33-03/528 sayılı emri ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliği eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, her aşamada yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet DANACI'ya, Prof. Dr. M.Yaşar TÛLBEK'e, Prof.Dr. Levent DEMİRTÛRK'e, Prof. Dr. Mustafa YAYLACI'ya, Prof. Dr. Ahmet ÖZTÛRK'e, Prof. Dr. Metin ÖZATA'ya, Doç. Dr. M. Emin ÖNDE'ye, Doç. Dr. A. Kemal GÛRBÛZ'e, Doç. Dr. Gökhan KANDEMİR'e, Doç. Dr. Cihan TOP'a, Doç. Dr. Orhan TÛRKEN'e, Doç. Dr. Yaşar KÛÇÛKARDALI'ya, Doç. Dr. Selim NALBANT'a, Yrd. Doç. Dr. Yusuf YAZGAN'a, Yrd. Doç. Dr. Melih ÖZEL'e, Yrd. Doç. Dr. E. Murat ATASOYU'na ve Yrd. Doç. Dr. Arif YÖNEM'e saygılarımı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Eğitim rotasyonları sırasında ve birlikte çalıştığım süre içinde bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ergün DEMİRALP'e, Prof. Dr. Mehmet DİNÇTÛRK'e, Prof. Dr. Mustafa GÛLTEPE'ye, Prof. Dr. Ahmet İLVAN'a ve Prof. Dr. Şaban ÇAVUŞLU'ya saygılarımı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Mesleki yaşamım boyunca örnek alacağım, eğitimim ve tezimin her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. T.Rıfka EVRENKAYA'ya saygılarımı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Uzm. Dr. Cengiz Han AÇIKEL'e, Uzm. Dr. O. Metin İPÇİOĞLU'na, Uzm. Dr. Fatih ZOR'a, Dr. Y. Ziya TÛRK'e, Dr. Seçkin YILMAZ'a, Ord. Yük. Hem. Fahriye ERDİL'e, Ord. Yük. Hem. Emel ÖZDAĞ'a, Laborant Burcu ESER'e ve Biyolog Lale ÖZOĞUL'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca, bugüne gelmemde her zaman maddi ve manevi destek ve ilgilerini gördüğüm sevgili aileme şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Muammer KARA
İstanbul-Mayıs 2004

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|--|----------|
| I. GİRİŞ..... | 1-2 |
| II. GENEL BİLGİER | |
| A. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ..... | 3-4 |
| B. KEMİĞİN YAPISI VE METABOLİZMASI..... | 5-6 |
| C. KOLLAJEN METABOLİZMASI..... | 7-8 |
| D. ÜREMİK KEMİK HASTALIĞI (ÜKH)..... | 8-12 |
| E. ÜKH'NİN DOLAŞIMDA BULUNAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ..... | 12-16 |
| F. IGF-I VE ÜKH'DAKİ ÖNEMİ..... | 17-19 |
| G. PROLİDAZ VE ÜKH'DAKİ ÖNEMİ..... | 19-21 |
| H. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE ÜKH'DAKİ ÖNEMİ..... | 21-22 |
| III. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 23-25 |
| IV. BULGULAR..... | 26-35 |
| V. TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 36-42 |
| VI. ÖZET..... | 43 |
| VII. İNGİLİZCE ÖZET..... | 44 |
| VIII. KAYNAKLAR..... | 45-60 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| ABY | : Akut böbrek yetmezliği |
| AGEs | : İleri glikasyon son ürünleri |
| AOPPs | : İleri oksidasyon protein ürünleri |
| bAP | : Kemik spesifik alkalen fosfataz |
| BFR | : Kemik yapım oranı |
| BMPs | : Kemik morfometrik proteinleri |
| DEXA | : Dual enerji X-ray absorpsiyometri |
| DKH | : Düşük döngülü kemik hastalığı |
| DM | : Tip 2 diabetes mellitus |
| DPD | : Deoksipiridinolin |
| GFH | : Glomerüler filtrasyon hızı |
| GLAp | : γ karboksi glutamik asit içeren protein |
| GMCS-F | : Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör |
| HD | : Hemodiyaliz |
| Hyp | : Hidroksiprolin |
| ICTP | : Prokollajen tip 1 çapraz bağlı karboksi-terminal telopeptid |
| IGFBP | : İnsülin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı protein |
| IGF-I | : İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| IGF-IR | : Tip I insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü |
| IL-1 | : İnterlökin-1 |
| IL-11 | : İnterlökin-11 |
| IL-4 | : İnterlökin-4 |
| IL-6 | : İnterlökin-6 |
| İPTH | : İntakt parathormon |
| KBH | : Kronik böbrek hastalığı |
| KBY | : Kronik böbrek yetmezliği |
| KMY | : Kemik mineral yoğunluğu |
| MCS-F | : Makrofaj koloni stimüle edici faktör |
| MMP | : Matriks kollajenaz |
| MMP8 | : Polimorf kollajenaz |
| NKY | : Normal döngülü kemik hastalığı |
| NO | : Nitrik oksit |
| OAF | : Osteoklast aktive edici faktör |
| OC | : Osteokalsin |
| PD | : Periton diyalizi |
| PICP | : Prokollajen tip 1 karboksi-terminal ucu peptid |
| Pro | : Prolin |
| PTH | : Parathormon |
| PYD | : Piridinolin |
| RRT | : Renal replasman tedavisi |
| SDBY | : Son dönem böbrek yetmezliği |
| sHPT | : Sekonder hiperparatiroidi |
| tAP | : Total alkalen fosfataz |
| TNF- α | : Tümör nekrozis faktör alfa |
| TRAP | : Tartarat dirençli asit fosfataz |
| ÜKH | : Üremik kemik hastalığı |
| YKH | : Yüksek döngülü kemik hastalığı |
| β 2M | : Beta 2 mikroglobulin |

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize bir sendromdur. Böbrek mineral dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Böbrek işlevlerinin bozulduğu durumlarda kemikte hafiften daha ağır derecelere doğru giden bozukluklar olabilir. Kemikte, böbrek yetmezliği sonucu ortaya çıkan bu bozukluklar genel olarak üremik kemik hastalığı (ÜKH) başlığı altında toplanmıştır (1).

Son birkaç yılda, kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde non-invazif yöntemler geliştirme açısından büyük ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, bu hastalarda görülen yüksek ve düşük döngülü kemik hastalıkları arasındaki fark nedeniyle, çift tetrasiklin işaretlemesinden sonra kemik biyopsisi yapılması, sintigrafik tarama çalışmaları, bilgisayarlı tomografi ve dansitometri gibi invazif ve/veya pahalı prosedürlere gerek duyulmaktadır. Son on yılda kemik biyopsisi girişimlerinde, deneyimli patolog ve uygun laboratuvar bulmakta zorlanılması nedeniyle, belirgin azalma olmuştur (85). Bu nedenle, üremik hastalarda kemik metabolizmasının ölçülmesinde kullanılacak güvenilir, non-invazif yöntemler araştırılmaktadır.

Kemik döngüsünü yansıtacak ideal biyokimyasal belirteç şu özelliklere sahip olmalıdır (29):

1. Kemige özgü olmalıdır.
2. Total iskelet aktivitesini yansıtmalıdır.
3. Histomorfometrik bulgular ile iyi korelasyon göstermelidir.
4. Kalsiyum kinetiğinin bir sonucu olmalıdır.

Gelecekte bu belirteçlerin yaygın olarak tek başlarına ya da diğer yöntemler ile birlikte kullanımları ile ÜKH tanı ve tedavisi gelişecektir (85).

Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nde karşılaşılan ÜKH türünü belirlemede invazif ve pahalı yöntemler yerine, kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinin değerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bunun için serum prolidaz aktivitesi ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-I) serum düzeylerinin tespit edilerek, bu değerlerin değişik çalışmalarla ortaya konmuş diğer biyokimyasal belirteçlerle karşılaştırılması planlanmıştır.

Prolidaz (EC 3.4.13.9), C terminalinde prolin (Pro) veya hidroksiprolin (Hyp) bulunan imidodipeptitleri yıkan bir enzimdir (41). Kemik matriksinin yaklaşık %90'ı Tip 1 kollajenden oluşur. Tip 1 kollajen de %25 oranında Pro ve Hyp içerir. Dolayısı ile, kollajen döngüsünün arttığı durumlarda serum prolidaz aktivitesinde de artış beklemek mantıklıdır. Buna rağmen, laboratuvar ölçümü oldukça kolay olan prolidaz aktivitesinin, kemik döngüsünü belirlemede bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağına ait yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. ÜKH olanlarda prolidaz aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır.

Kollajen metabolizması bozulduğunda, IGF-I aktivitesinin azaldığı ortaya konmuştur (10,56). Üremik hayvanlarda yapılan bir çalışmada, karaciğer, kas dokusu ve büyüme plağı kartilajında mRNA düzeyinin azalması ile IGF-I üretiminin de azaldığı saptanmıştır (28). IGF-I ile serum parathormon (PTH) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Bu bulgu, PTH etkisinin IGF-I aracılığı ile olduğu düşüncesini desteklemektedir (37). Tüm bilinenlere rağmen yapılan çalışmalar, serum IGF-I düzeyi ile ÜKH'nın türü arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktan uzaktır.

GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

KBY, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize bir sendromdur (1). Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayırmak mümkün değildir (7). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı – Diyaliz Süreci Nitelik İnsiyatifi (National Kidney Foundation K/ Dialysis Outcome Quality Initiative : NKF K/DOQI) kronik böbrek hastalığını (KBH), üç ay veya daha uzun süredir devam eden böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) ≤ 60 ml/dak/1.73 m² olması durumu olarak tanımlamış ve KBH'yi beş evreye ayırmıştır (Tablo-I) (49). KBY'de birçok sistem ve organ etkilenmektedir (Tablo-II) (1).

Tablo-I : Kronik böbrek hastalığının evreleri

| Evre | Tanım | GFH (ml/dak/1.73m²) |
|-------------|---|---|
| 1 | Normal ya da yüksek GFH ile birlikte böbrek hasarı | ≥ 90 |
| 2 | Hafif derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı | 60-89 |
| 3 | Orta derecede azalmış GFH | 30-59 |
| 4 | İleri derecede azalmış GFH | 15-29 |
| 5 | Son dönem böbrek yetmezliği | < 15 |

Tablo-II: Üremide sistemik belirti ve bulgular

| Etkilenen sistem | Belirti ve bulgular |
|-------------------------|--|
| Nöro-psikiyatrik | <p>Depresif bulgular: İsteksizlik, halsizlik, mental durgunluk, konsantrasyonda bozulma, intihar isteği, bellek kusurları, iştahsızlık, uykuya meyil, stupor, prekoma</p> <p>İritatif bulgular: Anksiyete, fasikülasyonlar, adele çekilmeleri, baş ağrısı, serebellar ataksi, fleping tremor, baş dönmesi, kompulsif hareketler, santral bulantı, konvülziyon</p> <p>Psikiyatrik bulgular: Şahsiyet değişiklikleri, fotofobi, organik psikoz, selektif amnezi, inkar, ilaç ve gıda kleptomanisi</p> <p>Periferal: Kaşıntı, parestezi, ayaklarda yanma, ayaklarda kasılma ve düşme hissi, motor kusurlar, monopleji, parapleji, mesane atonisi ve fonksiyon bozukluğu</p> |
| Oftalmolojik | <p>Nistagmus, miyozis, asimetrik pupil (anizokori), gözlerde yanma, kırmızı göz sendromu, bant keratopatisi, körlük</p> |
| Gastrointestinal | <p>Membran problemleri: Keilitis, glosit, stomatit, parotit, özefajit, enterit, pankreatit, kolit, ileus</p> <p>Fonksiyonel problemler: İştahsızlık, bulantı, kusma, hematemez, kabızlık, ishal, karında şişlik</p> <p>Histopatolojik problemler: Peptik ülser, gastrointestinal sistemdeki (GIS) multipl ülserler</p> |
| Kardiyo-pulmoner | <p>Perikardit, kardiomegali, plöritis, konjestif kalp yetmezliği (KKY), hipertansiyon, aritmiler, damar kalsifikasyonları, ateroskleroz, Cheyne-Stokes ve/veya Kussmaul solunumu, üremik akciğer</p> |
| Metabolik | <p>Kas iskelet ağrıları ve kuvvetsizlik, paroksizmal miyopati, kemik ağrıları, kemik kırıkları (üremik kemik hastalığı), aseptik femur başı nekrozu, karbonhidrat intoleransı, hiperlipidemi, gut ve psödogut</p> |
| Hematolojik | <p>Anemi (normokrom normositer), kanma anormallikleri (kanama zamanında uzama), trombosit agregasyon bozukluğu, lenfopeni , hafif trombositopeni</p> |
| Dermatolojik | <p>Solukluk, kaşıntı, deride kuruluk, üremik tuzlar (frost), purpura ve ekimoz, döküntü, kirli toprak sarısı cilt ve tırnak rengi, kutanöz ve subkutanöz kalsifikasyonlar, periferik doku ve parmak nekrozları ve ülserler (damar kalsifikasyonlarına bağlı)</p> |
| Üriner | <p>İmpotans, libidoda azalma, infertilite, jinekomasti, galaktore</p> |
| İmmünolojik | <p>Azalmış T hücre fonksiyonu, fagositoz ve kemotaksiste bozulma, lenfoid sistemde atrofi, yara iyileşmesinde gecikme , hipotermi , pirojenik reaksiyonlarda azalma</p> |

KEMİĞİN YAPISI VE KEMİK METABOLİZMASI

KEMİĞİN İŞLEVLERİ: Kemik başlıca dört işlevi vardır (89):

1. Ekstremiteler ve vital organları içinde bulunduran vücut boşlukları için sert bir destek sağlamak,
2. Kaslara tutunacak yer sağlamak ve hareket için gerekli kaldıraç sistemlerini oluşturmak,
3. Hematopoietik sistem için uygun bir ortam oluşturmak,
4. Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve sodyum gibi iyonlar için geniş bir depo görevi görmek.

KEMİĞİN YAPISI: Kemik, yapı olarak başlıca iki kısımdan oluşur. Kemik ağırlığının üçte ikisini kemikte bulunan mineraller oluşturur. Ağırlığın geri kalan kısmı ise kollajen ve sudan oluşur. Kemikte kollajen dışında, az miktarda diğer bazı proteinler de bulunur. Kemik mineral yapısını hidroksiapatit kristalleri ve daha az oranda amorf kalsiyum fosfat oluşturur. Amorf kalsiyum fosfat, aktif kemik yapımının olduğu bölgelerde ve genç kemiklerde daha fazla bulunur (23).

Kortikal kemik, sıkı bir şekilde bir araya getirilmiş mineralize kollajen tabakalarından oluşur ve kemiğin sertliğini sağlar, tübüler kemiklerin başlıca bileşenidir. Trabeküler kemik ise süngerimsi bir görünümündedir. Aksiyal iskeletin büyük bir kısmını oluşturur. Kuvvet ve esneklik sağlar (89).

Mikroskobik olarak, woven ve lameller kemik olmak üzere iki tür kemik ayırt edilmektedir. Woven kemik, embriyonik kemiğin normal bileşenidir, daha sonra yerini lameller kemiğe bırakır. Bu kemikte kollajen lifleri birbirine paralel değildir; mineral içeriği az ve birim alana düşen osteosit sayısı fazladır. Lameller kemikte ise, birim alana düşen osteosit sayısı daha azdır. Birbirine paralel olarak yerleşmiş kollajen lifleri ve kollajen örgüsüne iyice yerleşmiş bir mineral içeriği vardır (89).

KEMİK METABOLİZMASI: Kemik metabolik olarak aktif bir dokudur. Kemik yapım ve yıkımı yaşam boyu sürer. Bu olaylar, çocuklarda a) Remodeling (kemik yenilenmesi), b) Endokondral kemikleşme, c) İntramembranöz kemikleşme şeklindedir. Kemik yenilenmesi, kemik yüzeylerini ilgilendiren, kemiğin yapısal bütünlüğünü sürdüren yıkım ve yeniden yapım olaylarını kapsar. Endokondral kemikleşme kalsifiye olmuş kıkırdığın kemikleşmesi anlamına gelmektedir. Erişkinde epifiz kıkırdakları kapandıktan sonra endokondral

kemikleşme durur; kemikler boyuna uzamaz, yalnızca Havers kanallar sisteminde kemik yenilenmesi devam eder. Kemiğin kalınlığının artması ise periosteal kemikleşme ile olmaktadır. Endosteal yüzde kemik yıkımı, periosteal yüzde ise kemik yapımı olur. Yenilenme olayları ile iskeletteki kalsiyumun her yıl % 18'i rezorbe olmakta ve tekrar çökmektedir. Kemik yenilenmesi sırasında önce kısa süren (30 yaşındaki erişkinde 1 ay) bir kemik yıkımı dönemi ve bunu izleyen ve daha uzun süren (3 ay) bir kemik yapımı dönemi yer alır. Bu olaylar, radyoizotoplar ve tetrasiklin kullanılarak yapılan mikroradyografik çalışmalarla ve histomorfometrik yöntemlerle incelenmektedir (25). Tetrasiklin, kemikte yeni mineralizasyon bölgelerinde birikir ve floresans verir. Bu bakımdan, hastaya belli bir aralıkla (genellikle 20 -25 gün) iki kez tetrasiklin verilir ve ardından kemik biyopsisi yapılırsa, yeni kemikleşme hızı hesaplanabilir. Bu, normalde günde 0,74 mikrometredir (23,89).

KEMİK YAPIMI: Kemik yapımı osteoblastlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Bunlar mezenşimal hücrelerdir. Osteoblastlar önce organik matriksi yaparlar. Sonra, kollajen örgüsünün boşluklarında hidroksiapatit kristalleri oluşur. Kemikte, her biri ayrı bir gen tarafından düzenlenen iki α -1 ve tek α -2 zincirinden yapılmış Tip 1 kollajen bulunur. Osteoblastlar alkalin fosfataz (bAP) enziminden zengindir. Kemik yapımının arttığı hallerde bu enzimin aktivitesi artar. bAP'ın kemik mineralizasyonu üzerindeki etkisi iyi bilinmemektedir. bAP bir mineralizasyon inhibitörü olan pirofosfatı yıkarak mineralizasyonu sağlayabilir (54,89).

KEMİK YIKIMI: Kemik yıkımı osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. Bunlar hematopoietik bir kök hücreden geliştiği düşünülen, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Osteoklastlar, çevrelerindeki lakunalar içinde asidik bir ortam yaratarak demineralizasyona neden olurlar. Daha sonra, salgıladıkları proteazlarla organik matriksin yıkımına neden olurlar. Bazı maddeler kemik yıkımını artırır. Bunların başlıcaları PTH, aktif D vitamini (1,25- dihidroksikolekalsiferol : kalsitriol), heparin, osteoklast aktive edici faktör (OAF) gibi sitokinlerdir. Kalsitonin ise kemik yıkımını baskılar (54,89).

KEMİK MİNERAL METABOLİZMASI VE KEMİKLE İLGİLİ HORMONLAR: Kemiğin yapısındaki başlıca mineraller kalsiyum, fosfat ve magnezyumdur. Vücutta kalsiyum, fosfat ve magnezyum dengesi PTH , kalsitonin ve kalsitriol tarafından düzenlenir. Bu hormonlara karşı gelişen doku yanıtı üzerinde insülin, kortizol, tiroksin, epinefrin, östrojen, testosteron gibi hormonların; kalsiyum, magnezyum, fosfat gibi inorganik iyonların;

fiziksel etkenlerin, bazı büyüme faktörlerinin, prostaglandinler ve lenfokinlerin de etkisi bulunduğu bilinmektedir (89).

KOLLAJEN METABOLİZMASI

Kollajen, hayvansal bağ dokularının ana bileşiği olup, vücutta en fazla bulunan proteindir (69). Bir çok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenir. Hepatositlerin ve presinüzoidal hücrelerinde kollajen oluşumuna katıldığı düşünülmektedir (83).

Kollajen, bağ doku iskeletinin temelini sağlar. Bir çok hücre, bir kollajen bazal laminanın üzerine yerleşir veya bir kollajen matriksin içinde bulunur. Hücre-kollajen ilişkisi; inflamasyon, hücre hareketi, yara iyileşmesi, trofoblast implantasyonu ve fetal gelişim için temeldir. Kollajenin aminoasit kompozisyonu, % 33 glisin, % 20-25 Pro ve Hyp, % 5- 11 lizin ve hidroksilizinden oluşur. Ayrı genlerden ve en az 2 zincirinden oluşan, 15 tane kollajen vardır. Tip 1,2,3,5 ve 11 fibriler kollajen olarak isimlendirilir. Yetişkinlerdeki kollajenin % 85 – 90 'ı Tip 1, % 8-11 'i Tip 3, % 2-4 'ü tip 5 yapısındadır (12,69,83).

KOLLAJENİN YAPISI:

1. Kollajen tipleri: Kollajen molekülleri α zincirleri adı verilen, birbiri etrafında bir üçlü heliks halinde sarılarak, ip benzeri bir yapı oluşturan üç polipeptitten meydana gelir. Üç polipeptid zinciri, zincirler arasındaki hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur. Alfa zincirlerindeki aminoasit dizilimindeki farklılıklar, aynı boyda ortalama 1000 aminoasit uzunlukta, fakat farklı özellikleri olan yapısal birimlerin meydana gelmesine neden olur. Bu alfa zincirleri dokularda bulunan çeşitli kollajen tiplerini oluşturmak üzere birleşir. En sık rastlanan Tip 1 kollajen, α -1 diye isimlendirilen iki zincir ve α -2 diye isimlendirilen bir zincir içermektedir (12).

2. Aminoasit zinciri : Kollajenin primer yapısı, polipeptid zincirlerindeki her üç pozisyondan birinde en küçük aminoasit olan glisinin bulunması açısından değişiktir. Glisin, heliksin üç zincirinin bir araya geldiği kısıtlı alana sığmaktadır.

3. Üçlü heliks yapısı : Kollajen, aminoasitlerin yan zincirlerin çoğunu molekülün dışında bırakacak şekilde uzamış bir üçlü heliks yapıya sahiptir. Bu üçlü heliks yapı, moleküller arasında etkileşimi sağlayarak, kollajen monomerlerinin uzun lifler halinde birleşmesine neden olur.

4. **Hidroksiprolin ve hidroksilizin** : Kollajen, diğeri bir çok proteinde bulunmayan hidroksiprolin ve hidroksilizin içerir. Hidroksiprolin, kollajenin üçlü heliks yapısının dayanıklılığını sağlar (12).

KOLLAJEN YIKIMI: Kollajenin yarılanma ömrü 50-300 gündür (48). Tam kollajen yıkımı, genellikle nötral pH'da aktif olan, matriks metalloproteinlerinin sinerjistik aktivitesinin bir sonucudur. Bu enzimler çinko ve kalsiyum gerektirirler. Fibroblast, kondrosit, osteoblast ve endotelial hücrelerden latent proenzim formunda salınırlar ve homoloji gösterirler. Çeşitli matriks kollajenazlar (MMP) benzerdir, fakat polimorf kollajenaz farklıdır (MMP8). Hayvan kollajenazları, üçlü heliksde tek bir noktadan fibriller kollajeni iki parçaya ayırarak parçalar (74).

ÜREMİK KEMİK HASTALIĞI (ÜKH)

Böbrek, mineral dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Böbrek işlevlerinin bozulduğu durumlarda kemikte hafiften daha ağır derecelere doğru giden bozukluklar olabilir. Kemikte, böbrek yetmezliği sonucu ortaya çıkan bu bozukluklar genel olarak ÜKH başlığı altında toplanmıştır (1). ÜKH böbrek yetmezliğinin erken safhalarında başlar ve böbrek hastasının hayatı boyunca devam eder. KBY'de oluşan kemik ve eklem komplikasyonları Tablo-III'te özetlenmiştir (79).

Tablo-III: Kronik böbrek yetmezliğinde oluşan kemik ve eklem komplikasyonları

| |
|---|
| Osteomalazi (D vitamini eksikliği) |
| Sekonder hiperparatiroidizm (sHPT) |
| Alüminyum birikimine bağlı osteopati |
| Karışık osteodistrofi |
| Osteoporoz |
| Adinamik osteopati |
| İskelet dışı kalsifikasyonlar |
| Beta-2-mikroglobulin (β 2-M) osteo-artropatisi |

ÜKH PATOGENEZİ:

1. Kalsiyum ve PTH Metabolizması: KBY olan hastalarda hemen daima sekonder hiperparatiroidizm (sHPT) bulunur. Bu anormallik KBY esnasında gelişen hipokalsemiye ve/veya kalsitriol eksikliğine bağlıdır. KBY ilerledikçe, paratiroid bezlerde D vitamini reseptörleri ve kalsiyuma duyarlı reseptörlerin sayısında azalma olur. Bunun sonucunda D vitamini ve kalsiyumun etkisine direnç gelişir. Bu olaylar sHPT'yi daha da şiddetlendirir (4).

Hipokalseminin patogenezinde en az üç hipotez ileri sürülmüştür:

a. Fosfat Retansiyonu: KBY'de diyetle alınan fosfat miktarı, GFH ile orantılı olarak azaltılırsa sHPT engellenebilir. sHPT böbrek yetmezliği seyrinde erken dönemde bile görüldüğü için, hiperfosfateminin böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde ortaya çıkması beklenir. Elimizdeki bilgiler göstermektedir ki, erken ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda serum fosfat ve kalsiyum düzeyleri normal bireylerden belirgin olarak düşüktür. Yani, erken dönem KBY olan hastalarda hipokalsemi gelişimine başka faktörler de katkıda bulunmaktadır (4,55).

b. PTH'nın Kalsemik Etkisine İskelet Direnci: Endojen ya da eksojen PTH artışına kalsemik cevap, KBY hastalarında ciddi derecede azalmıştır. PTH'nın kalsemik etkilerine iskelet direnci akut böbrek yetmezliği (ABY) olan hastalarda da görülür. Gözlemler, böbrek yetmezliği olan hastalarda PTH'nın kalsiyum mobilize edici etkisine karşı, iskelet direnci olduğunu gösterir. Direnç hem ABY, hem de KBY'nin seyri sırasında, erken dönemde ortaya çıkar ve HD ile düzelmez. Bu bozukluk, KBY'deki hipokalsemide önemli bir faktördür. PTH reseptör çalışmaları, üremide birçok organda PTH reseptörlerinin down-regülasyonunun olduğunu göstermiştir. Bu organlar arasında, kemiğin yanısıra böbrek, karaciğer ve kalp kası da vardır (4,30).

c. Değişmiş D vitamini Metabolizması: Deneysel çalışmalar, D vitaminindeki değişikliklerin ve/veya D vitamini metabolitlerinin bir veya birkaçının eksikliğinin, erken dönem böbrek yetmezliğinde oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Bu hastalar PTH'nın kalsemik etkisine karşı iskelet direnci gösterirler. Bu hastalarda göreceli ya da mutlak D vitamini eksikliği vardır. Kalsiyumun barsaklardan emiliminin azalması, PTH'ya kalsemik cevabı bozar. Bu anormallik hipokalsemiye ve sHPT'ye sebep olur. KBY ilerledikçe, D vitamini reseptörlerinin sayısı azalır ve etkisine karşı direnç gelişir. Orta derecede KBY olan hastalarda yeterli miktarda görev yapan böbrek dokusu olmasına rağmen, D vitamini üretimi hedef organların ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde artmaz (5,50).

2. Hiperfosfatemi: Hiperfosfatemi ilerlemiş KBY’de genel bir bulgudur ve genellikle GFH normalin %20-30’una geldiğinde belirgin hale gelir. Bu hastalarda fosfatın barsaklardan emilimi hafif derecede bozulmuştur ve böbrekler fosfat yükünü yeterli derecede uzaklaştırılmaz. Fosfat alımındaki artış, bu hastalarda fosfor düzeylerinde artışa neden olur. İlerlemiş üremide serum fosfor düzeyinin belirleyicilerinden biri de artmış PTH’ya iskeletin cevabıdır. PTH renal tubuler fosfat retansiyonunu azaltır, ekskresyonunu artırır ve sonuç olarak serum fosfat düzeyini azaltır. Bu etki, böbrek yetmezliği ilerledikçe azalır. Böbrekler PTH’nın daha ileri artışlarına cevap veremez ve fosfat ekskresyonunu arttıramazlar. Bu da kemik rezorpsiyonunu artırır (4,55,85).

3. Kalsiyumun Barsaklardan Emilimi: KBY olan hastalarda fekal kalsiyumun, alınan kalsiyuma eşit, hatta daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu emilim bozukluğu D vitamininin göreceli ya da mutlak eksikliğine ve barsak mukozasındaki yapısal değişikliklere bağlanabilir.

Üremik hastalarda, kalsiyum emilimindeki bozukluk, azalmış veya normal kalsiyum alımı durumunda ortaya çıkar. Bu hastaların günlük kalsiyum alımı 4-10 grama çıkartıldığında, normal kişilerle aynı emilime sahip olabilirler (4,8).

ÜKH TÜRLERİ:

1. Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı (YKH): Artmış PTH düzeyi ile birlikte interlökin-1 (IL-1), interlökin-4 (IL-4), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11), endotelin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve nitrik oksit (NO) gibi lokal sitokinler, osteoklastv say aktivitesindeki artıştan sorumludur. Bu sürecin şiddeti arttıkça, kemik iliği boşluğunu fibrozis doldurur ve histolojik olarak osteitis fibrosa gelişir. Osteitis fibroza, yüksek döngülü bir kemik hastalığıdır. Bu durumda, kemik yapımındaki artış kendisini osteoid artışı olarak gösterir. Subperiosteal ve endosteal yüzeylerde osteoklastik kemik rezorpsiyonu gözlenir. Bu değişikliklere kortikal kemikte daha fazla, trabeküler kemikte daha az rastlanır(78,79,89).

Kortikal kemik rezorpsiyonu, osteosit aktivite artışına bağlı olarak da gözlenir. Buna osteositik osteolizis denir ve PTH tarafından uyarılan bir süreçtir. Osteositik lakünanın genişlemesinin derecesi kan PTH düzeyi ile korelasyon gösterir. PTH aynı zamanda artmış osteoblastları da aktive eder. Fakat, osteoblastların aktiviteleri üremik hastalarda suprese olabilir. sHPT, woven osteoid ve woven kemik görünümüne yol açar. Woven osteoid normal mineralizasyon göstermez ve depo edilen amorf kalsiyum fosfat hidroksiapatite dönüşemez. Sonuçta üremik hastalarda aşırı PTH, kemikte osteoklast ve osteoblast sayısında artışa,

osteoklastik kemik rezorbsiyonuna, habersiyon laktinada genişlemeye, endosteal fibrozise ve woven osteoid birikimine yol açar (79,85,89).

2. Defektif Mineralizasyonlu Kemik Hastalığı (Osteomalazi): Osteoidin defektif mineralizasyonu çocuklarda raşitizme, erişkinlerde osteomalaziye neden olur. Osteomalaziye, histolojik olarak tanı konur. Osteomalazi iskelet mineralizasyon oranındaki bozulmaya bağlıdır ve bunun sonucu olarak aşırı miktarda mineralsiz osteoid birikimi oluşur. Ancak, aşırı osteoid varlığı osteomalazi anlamına gelmez. Osteomalazide iskelet güçsüzleşmiştir ve bu hastalarda iskelet deformiteleri, kemik ağrısı, kırıklar ve kas-iskelet sistemine ait yetersizlik gözlenir. KBY olan hastalarda osteomalazinin gelişmesi birkaç mekanizmaya bağlı bulunabilir.

İlk sırayı, D vitamini veya aktif metabolitinin (kalsitriol) göreceli ya da mutlak yetmezliği ve/veya aktivitesine direnç oluşması almaktadır. Osteomalazi, düşük kan D vitamini düzeyi olan üremik hastalarda daha sıktır.

İkinci sırayı, kollajen sentez ve maturasyon anormallikleri alır. Kollajen metabolizmasındaki bu anormallikler, D vitamini metabolizmasındaki eksikliğe bağlanır. Üremik hastaların kalsitriol ile tedavisi bu defektleri düzeltir.

Üçüncü mekanizma, amorf kalsiyum fosfatın, kristal faza dönüşmesinin engellenmesidir.

Dördüncü olarak, alüminyum toksisitesi sorumlu olabilir. Bu tip kemik hastalığı, düşük döngülü osteomalazi olarak adlandırılır. Bu durum, kemiğinde fazla miktarda alüminyum içeriği olan diyaliz hastalarında gözlenir. Hiperfosfateminin kontrolünde alüminyum içeren bileşiklerin kullanımının azalmasıyla, osteomalazi insidans ve prevalansı düşmeye başlamıştır (4,79,85,89).

3. Düşük Döngülü Kemik Hastalığı (DKH): DKH'nın altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. DKH, periton diyalizi (PD) veya hemodiyaliz (HD) tedavisi öncesinde ya da sonrasında gözlenir. DKH'nın prevalansı diyaliz hastaları arasında %15-60, prediyaliz hastalarında %30'dur. Bu hastalık, kemik matrikste formasyon ve mineralizasyon defekti, artmış osteoid kalınlığı ve kemik yüzeylerde osteoblast ve osteoklast sayılarında azalma ile karakterizedir. Bu hastaların kemik mineralizasyonunda alüminyum izlenmez. DKH olan hastalar, diğer kemik hastalığı formu gösteren hastalara oranla daha düşük kan PTH düzeyine sahiptirler. Yüksek kalsiyum alımı ve/veya D vitamini uygulaması ile kan PTH düzeylerinde düşme ve paratiroid bezi aktivitesinin baskılanması DKH'nın gelişmesine yol açabilir. DKH, paratiroidektomi sonrasında, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ile birlikte olan

KBY'de ve alüminyumun arttığı durumlarda da gözlenir. Bütün bu klinik durumların ortak paydası, kan PTH düzeyindeki düşüklüktür. KBY hastalarında normal kemik formasyon oranının sağlanması için PTH'nın aşırı salgılanması gerekir. DKH'nın önlenmesi ve normal kemik formasyon oranının sağlanması için, PTH oranının iki ya da üç kat artması gerekmektedir. Adinamik kemikte kalsiyum tutulumu azalmış olduğundan, DKH olan hastalarda hiperkalsemi gelişebilir (79,89).

4. Osteoskleroz ve Osteoporoz: ÜKH'nın bir özelliği de osteosklerozdur ve radyolojik çalışmalarda kemik yoğunluk artışı olarak karşımıza çıkar. Histolojik olarak, osteoskleroz mineralsiz trabeküler kemiğin birikimi ve total kemik kitlesinin artışına bağlıdır. Osteoskleroz, trabeküler kemiğin baskın olduğu vertebra, pelvis, kaburga, klavikula ve uzun kemiklerin metafizinde daha belirgindir. Osteosklerozu olan hastalarda kemik lezyonu ile serum kalsiyum, fosfat ya da tAP düzeylerindeki değişiklikler arasında bir korelasyon yoktur.

Osteoporoz, normal mineralize kemik kitlesindeki azalma olarak belirlenir. İlerlemiş KBY'de, osteopeninin osteoid sayısındaki artışa bağlı olması nedeni ile osteoporoz nadirdir. ÜKH'nın osteoporotik komponentinin olası nedenleri immobilizasyon, kalsiyum eksikliği ve kronik protein eksikliğidir. Elli yaş üzerindeki hastalarda postmenapozal idiyomatik veya senil osteoporozu sebep olan faktörler, üreminin iskelet anormalliklerine katkıda bulunabilirler (4,79,89).

ÜREMİK KEMİK HASTALIĞININ DOLAŞIMDA BULUNAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ

Son birkaç yılda, kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde non-invazif yöntemler geliştirme açısından büyük ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, bu hastalarda görülen yüksek ve düşük döngülü kemik hastalıkları arasındaki fark nedeniyle hala, çift tetrasiklin işaretlemesinden sonra kemik biyopsisi yapılması, sintigrafik tarama çalışmaları, bilgisayarlı tomografi ve dansitometri gibi invazif ve/veya pahalı prosedürlere gerek duyulmaktadır. Tanı, çift tetrasiklin işaretlemesinden sonra alınan iliak kemik biyopsisinin statik ve dinamik histolojik analizine dayanır (85). Son on yılda kemik biyopsisi girişimlerinde azalma olmuştur. Ayrıca nefroloji pratiğinde hekimler, prosedürün ağırlı olması ve birçok hasta tarafından reddedilmesi nedeniyle biyopsi yapmaktan kaçınmaktadır. Buna rağmen biyopsinin güvenilir olduğu ve major komplikasyonlar içermediği, komplikasyon insidansının %0,7'den

düşük bulunması, ölüm ve kalıcı bozukluk görülmemesi ile kanıtlanmıştır (66,85). Bu nedenle, üremik hastalarda kemik metabolizmasının ölçülmesinde kullanılacak güvenilir, non-invazif yöntemler araştırılmaktadır.

Uzun zamandır, ÜKH'nın histolojik tipinin biokimyasal tanısı veya tahmini, plazma intakt PTH (iPTH) konsantrasyonunun belirlenmesine dayanır. iPTH konsantrasyonu kemik histomorfometrik parametreleri ile iyi korelasyon göstermektedir. Fakat plazma iPTH gibi tek bir parametrenin ölçülmesi, kesin tanı için yeterli bilgiyi sağlayamamaktadır (76,77,85).

Öncelikle, plazma iPTH konsantrasyonu temel olarak paratiroid bezlerinin aktivite derecesini yansıtır. İkinci olarak, üremik durumda kemik hücreleri çoğunlukla PTH etkilerine dirençli olduğundan, iPTH düzeyi ve kemik yapımı oranı (Bone Formation Rate-BFR-) arasında her zaman ilişki yoktur (85,88). Bu nedenle, 1992'den beri uygun kemik yenilenmesi sağlanması için , normal plazma değeri 65 pg/mL'nin altında olmasına karşın, iPTH değerinin 120-400 pg/mL arasında tutulması gerektiği düşünülmektedir (64,85).

BFR derecesini öngörmek, kemik-spesifik alkalen fosfataz (bAP), osteokalsin (OC) plazma düzeylerinin ya da prokollajen tip I karboksi-terminal ucu peptid (PICP) ölçümü ile mümkündür. Benzer şekilde, kemik rezorpsiyonunun derecesi, tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) ve/veya tip I kollajenin degradasyonu sonucu oluşan birçok ürünün serum düzeylerinin ölçülmesi ile değerlendirilmektedir. Dolaşımda bulunan diğer bazı moleküller de kemik yapım-yıkımının değerlendirilmesi açısından önemli gözükmektedir. Bunlar; kemik siyaloprotein, beta 2 mikroglobulin (β 2M), katepsinler, NO, ileri oksidasyon protein ürünleri (advanced oxidation protein products-AOPPs-), ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products-AGEs-), sitokinler (IL-1, IL-6 ve IL-11), çözünebilir IL-6 reseptörü, TNF- α , dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), kemik morfometrik proteinleri (Bone Morphometric Proteins-BMPs-) ve çözünebilir reseptörleri, IGF-I gibi büyüme faktörleri, makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCS-F) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'dir (5,46,85).

KEMİK SPESİFİK ALKALEN FOSFATAZ (bAP): Bu güne kadar altı adet alkalen fosfataz izoenzimi tanımlanmıştır: hepatik, intestinal, iskelete ait, renal, plasental ve tümöral (85). Böyle bir ayırım en az 4 insan geninin varlığından kaynaklanmaktadır. bAP'ın molekül ağırlığı 80 kDa'dur. Diyaliz edilemediği ve böbreklerden süzülmediği için, plazma konsantrasyonu renal değişiklikler tarafından etkilenmez. bAP sadece osteoblastlar tarafından ve başlangıçta intrasellüler tetramerik form olarak üretilir (75,85). Plazma konsantrasyonu,

osteoblastlardan salınma oranına ve karaciğerdeki yıkıma bağlıdır (27). bAP, fosfat esterini hidrolizini katalize ettiğinden, önemli bir mineralizasyon inhibitörü olan pirofosfatın hidrolizini sağlayarak ve osteoblastik yüzeylerde fosfat konsantrasyonunu yükselterek mineralizasyonu artırır (85,91).

KBY hastalarının kemik yenilenmesinin değerlendirilmesinde plazma bAP; tAP, OC ve osteonektine göre daha hassastır (85,87,88).

bAP, kemiğin metabolik olarak en aktif kısmı olan kemik trabeküler yoğunluğu ile de korelasyon gösterir. Bu da kemik yapımında önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir (77). Erişkin HD hastalarında, 77 U/L (20 ng/mL)'den yüksek olan plazma bAP değerleri, her zaman, sHPT'nin histolojik veya biyolojik belirtileri ya da YKH ile ilgilidir (85,88). Plazma bAP, iPTH ile de iyi korelasyon gösterir. Ayrıca, osteoklast ve osteoblast yüzeyleri de dahil olmak üzere, kemik histomorfometrik parametreleri ile de tAP ve iPTH'dan daha iyi korelasyon gösterir. Böylece, bu kemik parametreleri baz alındığında, 20 ng/mL'den yüksek olan plazma bAP'ın özgüllüğü ve duyarlılığı, YKH tahmininde %100'e ve pozitif tahmin değeri %84'e ulaşır (85,87). Bu durum kemik biyopsisi yokluğunda aynı değildir. Eğer sHPT tanısı 200 pg/mL'den yüksek iPTH ve 77 U/L (20 ng/mL)'den yüksek bAP değerleri ile konmuşsa, o zaman bAP'ın duyarlılığı %56'ya, özgüllüğü %92'ye düşer. Çünkü muhtemelen iPTH'yı 200 pg/mL'den yüksek olan birçok hastanın bAP değeri yükselmemiştir. Yine de yüksek özgüllüğü nedeniyle, 20 ng/mL'den yüksek plazma bAP değerleri, düşük veya normal kemik döngüsü varlığını dışlamaktadır (85,87,88).

DKH olasılığını yansıtacak bir plazma bAP değeri göstermek güçtür. Fakat, gözlemlerin sonuçlarına göre HD hastalarında DKH tanısı için iPTH değerinin 150 pg/mL'den düşük ve bAP değerinin 7 ng/mL'den veya 27 U/L'den düşük olması önerilebilir (85,87). Kemik biyopsisi yapılan 41 HD hastasının yer aldığı bir çalışmada, 51 U/L (12.9 ng/mL)'den düşük bAP değerinin DKH tahmininde %100 duyarlılık, %94 özgüllük ve %72 pozitif tahmin değeri gösterdiği bildirilmiştir (15,85).

Cerrahi paratiroidektomiden (PTX) sonra plazma bAP konsantrasyonu iPTH gibi davranır. PTX'ten önce yaklaşık ortalama 40 ng/mL olan bir değerden, PTX'ten 3 ay sonra 10 ng/mL gibi bir değere düşer. Başarılı bir PTX'ten sonra, eğer plazma bAP'ı yüksek kalmaya devam ederse ve iPTH düşüşü de varsa, eşlik eden bir başka YKH varlığından şüphelenilebilir (52).

Kemik histolojisi eksikliğinde plazma bAP'ın, hemodiyaliz hastalarındaki kemik yenilenmesi oranı hakkında yararlı bilgi verdiği öne sürülebilir. Plazma iPTH ile kombinasyonu ise kemik yapım-yıkım tipinin tanısında duyarlılık, özgüllük ve tahmin değerini artırmaktadır. Bu iki değer arasında fark olduğu durumda bAP'ın hassasiyeti iPTH'ninkinden yüksektir ve dolayısıyla bAP kemik yenilenmesinin daha iyi bir belirtecidir (85).

OSTEOKALSİN (OC) YA DA GLA PROTEİN: OC ya da GLA protein (γ karboksi glutamik asit içeren protein) kemik matriksinde en çok bulunan non-kollajenik proteindir (20).

İnsan OC'i 49 aminoasitten oluşur ve sadece osteoblastlarda ve odontoblastlarda D vitamini kontrolünde üretilir. D vitamini, OC gen ekspresyonunu insanlarda ve sıçanlarda artırırken, farelerde azaltır. OC'in genel olarak kemik yapımını uyardığı düşünülmektedir (85,94).

PIRIDİNOLİNLER: Genellikle, serum piridinolin (PYD) ve deokspiridinolin (DPD) düzeyleri oldukça düşüktür ve normal bireylerde ölçülemezler; bu nedenle ölçümleri genelde idrarda yapılır (6).

İdrar örneğinin hidrolizinden sonra açığa çıkan PYD ve DPD'in, HPLC veya ELISA ile ölçümünün birçok durumda kemik yıkımının mükemmel bir belirteci olduğu bildirilmiştir (21,85). HD ve PD ile tedavi edilen hastaların yer aldığı bir çalışmada, serum, idrar ve diyaliz sıvısındaki PYD ve DPD konsantrasyonları; plazma iPTH ve bAP düzeyleri ile iyi korelasyon göstermiştir (40).

TARTARATA DİRENÇLİ ASİT FOSFATAZ (TRAP): Asit fosfatazlar; osteoklastlar, prostat, uterus, pankreas, dalak, eritrosit, lökosit ve trombositler tarafından üretilen lizozomal enzimlerdir (34,47,85). TRAP kemik yıkımının potansiyel bir belirteci olarak önerilmiştir. TRAP'ın moleküler ağırlığı 30 kDa'dur. Fakat serumda, kalsiyum da içeren 250 kDa'luk bir kompleks şeklinde dolaşır (34). TRAP'ın, osteopontin ve siyaloprotein gibi birçok değişik kemik matriksi proteinini defosforile ettiği bilinmektedir (45,85). TRAP genlerinin hedeflenerek bozulmasıyla oluşturulan transgenik fareler, osteoklastik fonksiyonu değişmiş bir osteopetrotik fenotip geliştirirler (36).

Elektroforetik yöntemler kullanılarak, serum TRAP ve bAP düzeylerinde korelasyon olduğu bildirilmiştir (47). Birçok çalışmada, serum TRAP aktivitesi ile osteoklast sayısı ve

aşınmış kemik yüzeyi yüzdesi arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, serum TRAP düzeyi, plazma tAP ve iPTH düzeyi ile korelasyon göstermektedir (51,81,85).

PROKOLLAJEN TİP I KARBOKSİ TERMİNAL UCU PEPTİD (PICP): PICP, tip I kollajen molekülünün kemik matriksiyle birleşmesi sırasında, hücre dışında kopması sonucu oluşur. Plazma konsantrasyonu böbrek yetmezliğinde değişmez, çünkü degradasyonu mannoz-6-fosfat reseptörü aracılığı ile karaciğerde yapılır. Kemik yapımı sırasında osteoblastlarda üretildiği için, plazma PICP'in kemik yapımının bir biyokimyasal belirteci olduğu ileri sürülmüştür (85,86).

KBY olan hastalarda, plazma PICP düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Fakat bu artış, kemik döngüsünün diğer biyokimyasal belirteçleri veya kemik histomorfometrik değerleri ile korelasyon göstermemektedir (16,85).

Plazma PICP, HD hastalarındaki kemik yenilenmesi tipinin belirlenmesinde değerli değildir (16,85,86).

PROKOLLAJEN TİP I ÇAPRAZ BAĞLI KARBOKSİ-TERMİNAL TELOPEPTİD (ICTP): Telopeptidler, kollajen molekülünün sarmal olmayan uçlarından kaynaklanan küçük amino asit sekanslarıdır. ICTP kemik yıkımı sırasında salınan ve çapraz bağlı moleküller içeren tip I kollajenin bir parçasıdır (85).

Yapılan birçok gözlemlerde, çeşitli metabolik kemik hastalığı olan hastalarda plazma ICTP, kemik yıkımının histomorfometrik parametreleri ile iyi korelasyon göstermiştir (25,35). HD hastalarında yapılan çalışmalar, kemik yenilenmesinin biyokimyasal belirleyicisi olarak kullanılmasını desteklememektedir (31,85,86).

β 2-MİKROGLOBULİN (β 2M): β 2M, KBY olan hastaların serumlarında birikir ve osteoartiküler dokuda β 2M'e bağlı amiloid depoları oluşmasına neden olabilir (85). İnflamatuvar bir durumun belirteci olmasına ek olarak, β 2M'nin aynı zamanda kemik yenilenmesinin bir belirteci olabileceği öne sürülmüştür (68,85).

IGF-I VE ÜKH'DAKİ ÖNEMİ

Growth Hormon (GH)'un etkisini, dolaşımında bulunan ve hipofizektomi uygulanmış hayvanlarda eksik olan bir faktör sayesinde yaptığının keşfinin üzerinden 40 yıldan fazla zaman geçmiştir (73). Daha sonra IGF-I reseptörleri, değişik IGF bağlayan protein (IGFBP) ve doku-spesifik IGFBP proteazları bulunmuştur (44). Rekombinant peptid teknolojisi ile

birlikte, prelinik araştırmalar mümkün olmuş ve GH ile birlikte, IGF-I ile ilgili klinik çalışmalar, sadece hormon eksikliği durumlarında değil, değişik hastalıklar varlığında (kalp yetmezliği, diyabet, osteoporoz, KH) araştırılmasına olanak tanımıştır (72). Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar, kemik döngüsü ile IGF-I sinyalleri arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir (70).

IGF-I FİZYOLOJİSİ: IGF-I, 7-kDa'luk bir polipeptittir ve proinsülin ile yapısal homoloji gösterir (93). Bu protein başlangıçta somatomedin olarak adlandırılmaktaydı. Çünkü, çeşitli dokularda büyümeyi uyaran etkileri vardı ve anti insülin antikorlar ile biyoaktiviteleri suprese edilememekteydi (44,93). Hemen hemen tüm memeli hücreleri IGF-I ve IGF-II sentezleme ve salgılama özelliğine sahiptir. IGF'ler, molar oran ile kanda dolaşırlar ve bu oran 2:1 dir (IGF-II: IGF-I) (44). Ekstrasellüler dokularda IGF-I, IGFBP ailesinden bir proteine bağlanır. Dolaşımdaki IGF-I'in % 75'den fazlası, trimerik kompleksden oluşan IGFBP-3 tarafından taşınır. Bu en yüksek moleküler ağırlığa sahip IGFBP'dir. Glukoprotein yapısındadır, karaciğerden salgılanır ve asit labil subnit (ALS) olarak bilinir. IGF-I ve IGF-II'nin % 99'u serumda IGFBP'ye bağlıdır (44,65). Son dönemlerde IGF spesifik, düşük affiniteli IGFBP-ilişkili proteinler keşfedilmiştir (IGFBP-related proteins 1-4) (62). Fizyolojik rolleri tam olarak bilinmemektedir, ancak hedef hücrelerde IGF'den bağımsız olarak etki gösterebilmektedirler (70).

Her iki IGF mitojen olmasına rağmen, IGF-II, prenatal dönemde IGF-I'den daha fazla aktiftir. Diğer taraftan, IGF-I lineer büyümenin birincil düzenleyicisidir. Dolaşımdaki IGF-I ile pik kemik kitlesi, femur cross-section alanı ve mineral içeriği arasındaki ilişki günümüzde yoğun araştırmalara konu olmaktadır (70).

SERUM VE İSKELET IGF' LERİNİN DÜZENLENMESİ: Dolaşımdaki IGF-I ile, bu peptidin dokularda üretimi arasında dinamik bir denge vardır (70). IGF-I, GH'un kemikteki aktivitesinin düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir (73). GH, iskelette IGF-I'in osteoblast ve kondrosit üretimini stimüle eder (9). Osteoblastlar, aynı zamanda GH'a cevap olarak IGFBP-3 retirler (57). Serum IGF-I düzeyleri, belirli bir orana kadar GH salgısını gösterir ve böylece klinik olarak GH salgı durumunun bir indikatörü olarak kullanılır (13). Serum IGF-I düzeyinin referans değerleri arasında olması durumunda bunun hastalıklar ile ilişkisi belirsizdir (70).

Dolaşımdaki IGF-I'in primer hormonal regülatörü GH olsa da, diğer faktörler de IGF-I düzeylerini etkiler (71). Örneğin, protein kalori malnutrisyonu, karaciğerdeki IGF-I sentezini

kısıtlar ve sağlıklı gönüllü kişilerde bile, dolaşımdaki IGF-I düzeyinde % 50'ye varan bir azalmaya neden olur (26). Azalan sadece serum IGF-I düzeyi değildir. Aynı zamanda, IGF-I'in biyoaktivitesi de malnütrisyon ile belirgin olarak azalır. Bu bir ölçüde IGFBP-I düzeyindeki belirgin artışa bağlı olabilir. Starvasyon ile birlikte, IGFBP-I artar ve IGF-I'i daha güçlü olarak bağlar. Bunun gözlenme nedeni substrat miktarındaki azalma ve insülin düzeyindeki baskılanmadır (18).

GH sekresyonu, her on yılda ortalama % 14 civarında azalarak, IGF-I düzeylerinde de azalmaya neden olur. Böylece, tüm hayat boyunca, GH üretimi yaklaşık olarak 30 kat azalır. Yaşlılarda, GH salınımındaki değişikliğin toplam sonucu, düşük serum IGF-I ve IGFBP-3 olarak karşımıza çıkar (90).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, yaşlı hastalardan elde edilen osteoblastların IGF-I stimülasyonuna dirençli olduğunu göstermiştir. IGF'lerdeki yaşa bağımlı değişikliklerin osteoporozu neden olabileceği düşünülmesine rağmen, IGF ve IGFBP'lerin total kemik dansitesi ve fraktür riskinin belirlenmesi konusundaki rolü hakkında soru işaretleri vardır (19). Bir başka çalışmada ise, yüksek IGF-I serum seviyeleri ile kemik volümü arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (43).

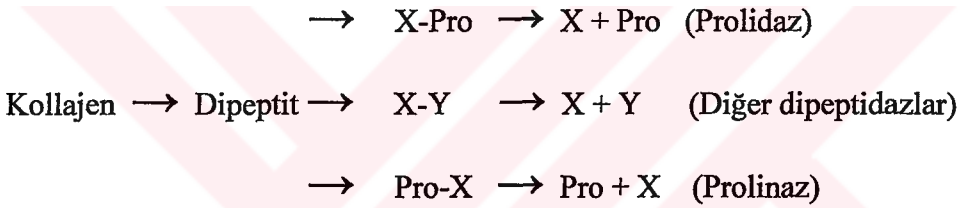
IGF-I İLE ÜKH ARASINDAKİ İLİŞKİ: ÜKH'da IGF-I'in rolü açık değildir. Ancak, böbrek yetmezliğinde IGF-I direncinin arttığına dair deliller vardır (63). Normal IGF-I düzeylerine rağmen, olasılıkla IGF-I'in aktivitesini azaltan IGFBP-1 artışıdır (42). Kollajen metabolizması bozulduğunda, IGF-I aktivitesinin azaldığı ortaya konmuştur (10,56). Üremik hayvanlarda yapılan bir çalışmada, karaciğer, kas dokusu ve büyüme plağı kartilajında mRNA düzeyinin azalması ile IGF-I üretiminin de azaldığı saptanmıştır (28). ÜKH ve sHPT olan hastalarda yapılan bir çalışmada, SDBY olan grupta normal IGF-I seviyeleri tespit edilmiş, bu bulgu IGF-I'in yapımının azalmasının yanında yıkımında azalmasına bağlanmıştır (43). İnsitu hibridizasyon yöntemi kullanılarak, üremik kemikte IGF-I ekspresyonunun analiz edildiği bir çalışmada da, ekspresyonun esas olarak osteoblastlarda olduğu, normal ve üremik olmayan yüksek döngülü kemiğe göre, üremik kemikte IGF-I mRNA'sında azalma olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, üremik kemikte, osteoblast IGF-I'inin down regülasyonu olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, IGF-I'in sinyal yoğunluğu ile, serum PTH düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgunun, PTH etkisinin, IGF-I aracılığı ile olduğu düşüncesini desteklediği, DKH'daki azalmış IGF-I düzeylerinin, düşük serum PTH düzeylerini yansıttığı vurgulanmıştır (37). Bir başka çalışmada, IGFBP-5 düzeyleri, DKH'da

azalmış olarak tespit edilmiş ve bu bulgunun düşük döngüyü gösteren bir belirteç olduğu savunulmuştur (43).

PROLİDAZ VE ÜKH'DAKİ ÖNEMİ

Bilinen peptidazlardan farklı olarak, glisin-prolini hidrolize eden bir enzim 1937 yılında tanımlanmış; prolidaz olarak isimlendirilen bu enzimin, birçok hayvan dokusunda varlığı gösterilmiştir (61).

Prolidaz (EC 3.4.13.9), C terminalinde Pro veya Hyp bulunan imidodipeptitleri yıkan bir enzimdir (41). Bu dipeptidler, organizmada kollajen yıkımında açığa çıkar. Kollajen ardarda birkaç reaksiyon ile imidodipeptidlere ve buradan da serbest aminoasitlere ayrılır (Şekil-1) (2).



Şekil 1: Prolidaz ve dipeptidazların etki mekanizmaları

Bu aminoasitler, genel sistemik aminoasit havuzuna katılmadan tekrar kollajen yapımına girer. Pro ve Hyp kollajendeki aminoasitlerin %25' ini oluşturur (41). Hyp, kollajen sentezine katılmadığından ve Pro'in hidroksillenmesi ile oluştuğundan, kollajendeki aminoasitlerin %25' ini prolinin oluşturduğu kabul edilir (69).

Prolidaz aktivitesi birçok dokuda bulunur. Bunlar arasında; böbrekler, ince barsak mukozası, uterus, beyin, kas dokusu, eritrosit ve serum sayılabilir. En yüksek aktivite böbrek dokusundadır (38).

PROLİDAZ ENZİMİNİN KLİNİK ÖNEMİ: Prolidaz, barsak mukozasında protein sindiriminde rol alır. Pro ve Hyp içeren oligopeptidlere, intestinal hidrolazlar, imido bağlarını tanıma yeteneğinde olmadıklarından etki edemezler. Çevre dokularda bulunan sitozolik prolidaz enzimi, C- terminalinde Pro ve Hyp içeren dipeptitleri ayırarak fonksiyon görür. Yüksek prolidaz aktivitesi, Pro'in böbreklerden atılmasında önemli bir rol oynar. Bu dönüşüm, sinir sistemindeki düşük Pro düzeyleri için gereklidir. Hiperprolinemili hastalarda; doğumsal böbrek defekti, sağırlık, mental retardasyon ve konvülsiyon görülür (38).

Prolidaz, özellikle Pro'in büyük miktarını içeren prokollajen gibi proteinlerin hücre içi parçalanmasında son basamağı içerir. Sinir sisteminde, Pro ve oluşturduğu peptitler önemli fonksiyonlar üstlenir. Beyin proteinini oluşturan amino asitlerin % 5'i Pro'dur. Birçok fizyolojik aktif nöroptid Pro içerir (53).

Kollajen yıkımı, serum ve asit sıvısında prolidaz aktivitesi ölçümleri yapılarak izlenmiştir. Bazı sirozlu hastalarda serum prolidaz aktivitesinin arttığı, bazılarında ise normal kaldığı saptanmıştır (58). Myara ve arkadaşları, kollajen döngüsü ile prolidaz aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu enzim, kollajen yıkımında önemli bir rol oynar. Kollajen döngüsü, fetal gelişim esnasında belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle, prolidaz aktivitesi fetal gelişimin derecesini yansıtabilir (59). Gürdöl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gelişme geriliği olan bebeklerde prolidaz aktivitesi belirgin olarak düşük bulunmuştur (33).

Normal prolidaz değeri 1000 U/L'nin altındadır. 15000 U/L'yi aşan değerler kronik karaciğer hastalarında gösterilmiştir (95).

PROLİDAZ ENZİMİNİN ÜKH'NDAKİ ÖNEMİ: Kemik matriksinin yaklaşık %90'ı Tip 1 kollajenden oluşur. Tip 1 kollajen de %25 oranında Pro ve Hyp içerir (41). Dolayısı ile, kollajen döngüsünün arttığı durumlarda, serum prolidaz aktivitesini de artmış beklemek mantıklıdır. Buna rağmen, rutin laboratuvar ölçümü oldukça kolay olan prolidaz aktivitesinin, kemik yapım ve yıkımında bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağına ait yapılmış çok az sayıda çalışma vardır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, serum prolidaz aktivitesinin postmenapozal kadınlarda, premenapozal kadınlara göre artmış olduğu saptanmıştır. Bu artışın menapoz sonrası oluşan kemik yıkımıyla bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, serum prolidaz aktivitesinin, klinik laboratuvarlarda bir indeks olarak kullanılabileceği, ancak kesin bir değerlendirmeye gidebilmek için osteoporozu diğer klinik ve laboratuvar yöntemlerle kanıtlanmış olan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası prolidaz aktivitesi ölçümleri yapılması gerektiği vurgulanmıştır (41).

Tip 2 DM olan osteoporotik hastalarda, serum prolidaz aktivitesine bakılan bir çalışmada da, sağlıklı kontrollere göre, Tip 2 DM'u olan hastalarda, serum prolidaz aktivitesi belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu durum, diyabetik hastalarda gözlenen DKH'nın bir kanıtı olarak yorumlanmıştır (24).

ÜKH olanlarda, serum prolidaz aktivitesine bakılan bir çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır.

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU (KMY) VE ÜKH'DAKİ ÖNEMİ:

Kemik yoğunluk ölçümleri KMY'nin değerlendirilmesinde ve kırık riskinin belirlenmesinde günümüzde kabul görmektedir.

KMY, kemik dokusunun kütlesi ile bağlantılıdır. Birim alana düşen doku kütlesi yansıtılır. Birim alandaki kemik mineral içeriği (gr/cm^2) olarak ifade edilir. KMY ölçümü için kullanılan dual enerji x-ışın absorpsiyometri (DEXA) yöntemi halen altın standart kabul edilmektedir. Lomber omurga, kalça, ön kol ve tüm vücuttan ölçümler yapılabilir.

DEXA sonuçlarının değerlendirilmesinde T ve Z skorları kullanılmaktadır.

Z SKORU= Ölçülen KMY- Yaş grubunun ortalama KMY/ Toplumun standart sapması;

T SKORU = Ölçülen KMY- Genç erişkin ortalama KMY/ Genç erişkin standart sapması;

Z skoru, hastanın kendi yaş grubuna göre gösterdiği sapmayı belirtirken, T skoru, hastanın genç erişkine göre gösterdiği sapmayı belirtir. Osteoporoz tanısı koymak için en az iki ayrı T skoru değerinin $-2,5$ SD göstermesi gerekir (84).

KMY ile ÜKH arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Gerakis ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptığı bir çalışmada; YKH'lı hastalarda KMY düşük, DKH'lı hastalarda ise normale yakın bulunmuştur. KMY'nin, histomorfometrik ve artmış kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. En güçlü ilişkinin serum iPTH değerleri ile lomber KMY arasında olduğu belirtilmiştir. DKH'lı hastalarda ise açıklanması zor bir biçimde normal sınırlara yakın KMY bulunmuştur. Bu durum, DKH'lı hastalarda, muhtemelen mineralizasyon yeteneğinin korunmuş olmasına bağlanmıştır (32). Hutchinson ve arkadaşlarının SDBY olan hastalarda yaptığı çalışmada da DKH'lı hastalarda benzer şekilde normal sınırlara yakın KMY tespit edilmiştir (39). Femur boynundaki osteopenik etkilenmenin ise malnutrisyon ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (32). Arıcı ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptığı bir çalışmada ise femur boynu KMY ile iPTH serum seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş, lomber vertebra KMY ile iPTH serum seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Bunun da ÜKH'nın değişik iskelet bölgelerindeki farklı tutuluma bağlı olabileceği öne sürülmüştür (3). Spindler ve arkadaşlarının bir grup HD hastasında, kas gücü ile KMY'yi karşılaştırdığı bir çalışmada da, KMY ile iPTH serum düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (80).

GEREÇ VE YÖNTEM

KABUL KRİTERLERİ:

Bu çalışma, 20.08.2003 ile 20.04.2004 tarihleri arasında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Servisinde takip edilmekte olan 28 HD, 16 PD (19 Kadın, 25 Erkek, ortalama yaş: $56,8 \pm 15,6$) hastası olmak üzere, toplam 44 SDBY hastasında yapılmıştır. Kontrol grubu olarak, İç Hastalıkları ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine müracaat eden 33 postmenapozal kadın (ort yaş: $56,5 \pm 7,0$) alınmıştır.

Olgu grubuna (Grup O), çalışmaya katılmak istemeyen hastalar dışında tüm HD ve PD hastaları; kontrol grubuna ise, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan postmenapozal kadınlar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların yazılı izinleri alınmıştır.

ÇALIŞMA DÜZENİ:

Çalışma üç ayrı aşamada gerçekleştirilmiştir:

1. Öncelikle Grup O, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.
2. ÜKH Türü: Hastalar, RRT türüne bakılmaksızın, bAP düzeyleri temel alınarak üç gruba ayrılmıştır. Serum bAP düzeyleri ≥ 77 U/L olan hastalarda YKH (Grup Y) (n=18, ortalama yaş: $58,3 \pm 13,0$); serum bAP düzeyleri ≤ 50 U/L olan hastalarda DKH (Grup D) (n=14, ortalama yaş: $59,0 \pm 15,9$) ve serum bAP düzeyleri bu iki değer arasında kalan hastalarda da normal döngü hızına sahip kemik hastalığı (NKH) (n=12, ortalama yaş: $51,9 \pm 18,7$) olduğu kabul edilmiştir (85,87).
3. Cinsiyet: RRT türüne bakılmaksızın, erkek (n=25, ortalama yaş: $58,5 \pm 15,2$) (Grup E) ve kadın (n=19, ortalama yaş: $54,63 \pm 16,2$) (Grup K) hastaların inceleme parametreleri birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

LABORATUVAR DEĞERLENDİRME:

Her iki grubun serum IGF-I, prolidaz, bAP, TRAP değerlerine ve kemik mineral yoğunluklarına (KMY) bakılmıştır. Olgu grubunda ayrıca iPTH ve tAP değerlerine de bakılmıştır.

IGF-I, prolidaz, bAP, TRAP ve tAP değerleri hastanemiz Biyokimya Servisinde, iPTH değerleri hastanemiz Nükleer Tıp Servisinde, katıksız vakumlu tüplere alınan düz kan

örnekleri (HD hastalarında diyaliz öncesi) kullanılarak çalışılmıştır. Tüm hastaların kemik mineral yoğunluklarına hastanemiz Radyoloji Servisinde bakılmıştır.

Prolidaz aktivitesi ölçümü Beckman Coulter DU 500 cihazı (Philadelphia, USA)'nda modifiye edilmiş Myara yöntemi kullanılarak yapılmıştır (59). Bunun için, düz tüpe alınan venöz kan örnekleri, 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edilerek serum ayrılmıştır. Örnekler -70°C'da saklanmıştır. Çalışmaya başlandığında, serumlar 1 + 5 olacak şekilde, 5 mmol/l $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, %0.1 TritonX-100, 1 mmol/l GSH içeren Tris/ HCl (pH: 7.8) tamponu ile sulandırılarak 3 saat, 37°C'da ön inkübasyona tutulmuştur.

Enzimatik reaksiyon için, örnek tüpüne, 100 mikrolitre sulandırılmış serum ve 100 mikrolitre glisin-l-prolin konulmuştur. Örnek körü tüpüne, glisin-l-prolin içermeyen, sadece sulandırılmış 100 mikrolitre serum konarak her iki tüp, 30 dakika 37°C'da inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda, reaksiyonu sonlandırmak için 1 ml 0.45 mol/l lik TCA her iki tüpe eklenmiştir. Kör tüpüne TCA ilavesinden sonra, enzimatik reaksiyon durduğu için, 100 mikrolitre glisin-l-prolin ilave edilmiştir. Tüpler vortekste karıştırılarak, 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj edilmiş örnek ve örnek körü tüplerinden alınan 0.5 ml süpernatant, spektrofotometre tüplerine konmuştur. Standart tüpüne ise 0.5 ml prolin standart çözeltisi, ayıraç körü tüpüne ise 0.5 ml 0.45 mol/l TCA eklenmiştir. Dört tüpe de 1'er ml glisial asetik asit, 1'er ml modifiye Chinard çözeltisi ilave edilmiştir. Tüpler vorteksde 15 saniye karıştırıldıktan sonra, sıcak su banyosunda 90°C 'da 20 dakika inkübe edilmiştir. Vorteksde 15 saniye karıştırıldıktan sonra, oda ısısına getirilen örneklerin 515 nm de renk reaksiyonları okunmuştur.

IGF-I, Elisa yöntemi ile, IGF-I-ELISA (KAPB 2010) (Biosource, Europa S.A.) kiti ile; bAP, ısı inhibisyon yöntemi ile, AMP (Aminometil propanol) tamponunda PNPP (Paranitrophenil phosphate) substratı kullanılarak, Beckman BTS-310 spektrofotometre cihazında (Biosystem S.A., Barcelona, Spain) manuel olarak; TRAP , asit pH'da PNPP substratı kullanılarak Beckman BTS-310 (Biosystem S.A., Barcelona, Spain) spektrofotometre cihazında manuel olarak; tAP, spektrofotometrik olarak Beckman Coulter Lx-20 otoanalizör cihazında (Beckman Coulter, Philadelphia, USA), hastanemiz biyokimya laboratuvarında üretilen reaktiflerle çalışılmıştır.

KMY (L1-L4 T, L1-L4 Z, femur boynu-T, femur boynu-Z), hastanemiz Radyoloji servisinde, Hologic QDR 4500 Elite (Accalaime Series) cihazında (Waltham, USA) DEXA yöntemi ile ölçülmüştür.

iPTH, hastanemiz Radio Immun Assay (RIA) laboratuvarında, Immuno Radiometric Assay (IRMA) yöntemi ile, Diagnostic Systems Laboratories-8000 (DSL-8000) kiti (Diagnostic Systems Laboratories INC, Webster, USA) kullanılarak, Diagnostic Products Corporation (DPC) Gamma-C12 (DPC , Los Angeles, USA) cihazında çalışılmıştır.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows V 10.0 paket programı kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar için, alt grupların normal dağılıma uygunlukları incelenmiştir. Bu sonuçlara uygun olarak, Student T ve Mann Whitney U testleri; korelasyon analizlerinde ise Pearson yöntemi kullanılmıştır. Araştırmada alfa hata maksimum % 5 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, RRT tedavisi uygulanan 44 SDBY hastası (25 E, 19 K) ile kontrol grubu olarak 31 postmenopozal kadın hasta dahil edilmiştir. Olgu grubundaki (Grup O) hastaların 28'i HD, 16'sı PD hastası idi. Grup O'nun yaş ortalaması $56,8 \pm 15,6$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $56,5 \pm 7,0$ yıl olarak tespit edilmiştir. Grup O'ya ait özellikler Tablo-IV'de yer almaktadır.

Tablo-IV: Grup O'ya ait özellikler

| | |
|------------------------------|-----------------|
| Olgu sayısı | 44 |
| Kadın | 19 (%43) |
| Erkek | 25 (%57) |
| Yaş aralığı (yıl) | 21-81 |
| Ortalama yaş (yıl) | $56,8 \pm 15,6$ |
| Ortalama RRT süresi (ay) | $41,6 \pm 41,8$ |
| HD | $48,9 \pm 49,2$ |
| PD | $28,6 \pm 19,3$ |
| Primer hastalık oranları (%) | |
| DM | 13 (%30) |
| Kronik glomerulonefrit | 7 (%16) |
| Hipertansiyon | 6 (%14) |
| Kronik pyelonefrit | 3 (%7) |
| Polikistik böbrek hastalığı | 3 (%7) |
| Amiloidoz | 2 (%4) |
| Taş hastalığı | 2 (%4) |
| Sebebi bilinmeyen | 8 (%18) |

Çalışmaya katılan toplam hasta sayısı, cinsiyet ve ÜKH türüne göre olguların dağılımı Tablo-V ve Tablo-VI'da; her iki gruba ait tüm değişkenlerin ortalamaları Tablo-VII'de; Grup O ve Kontrol Grubu'na ait biyokimya, nükleer tıp değişkenleri ve KMY değerleri, sırası ile Tablo-VIII ve Tablo-IX'da yer almaktadır. Grup O'ya ait değişkenler arasındaki korelasyon değerleri de Tablo-XVIII'de gösterilmiştir.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar üç aşamada gerçekleştirilmiştir:

1. Öncelikle Grup O kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Tablo-X'da yer almaktadır. Grupların yaşları, L1-4 T ve L1-4 Z değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Grup O'da, kontrol grubuna göre IGF-I değerleri ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($P<0,001$); bAP ve TRAP değerleri anlamlı olarak yüksek ($P<0,05$); prolidaz ve femur boynu-T değerleri ileri derecede anlamlı olarak düşük ($P<0,001$); femur boynu-Z değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($P<0,05$).

2. ÜKH Türü: Grup Y, Grup N ve Grup D'ye ait değişkenler birbirleriyle ve kontrol gurubu ile karşılaştırılmıştır. Grup Y ile Grup N'nin karşılaştırma sonuçları Tablo-XI'de; Grup Y ile Grup D'nin karşılaştırma sonuçları TabloXII'de; Grup D ile Grup N'nin karşılaştırma sonuçları TabloXIII'de; Grup Y ile kontrol grubunun, Grup N ile kontrol grubunun, Grup D ile kontrol grubunun karşılaştırma sonuçları ise sırasıyla Tablo-XIV, Tablo-XV ve TabloXVI'da yer almaktadır.

Grup Y ile Grup N karşılaştırıldığında; yaş, prolidaz, IGF-I, iPTH, L1-L4 Z, femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Grup Y'de Grup N'ye göre tAP ve TRAP değerleri anlamlı olarak yüksek ($P<0,05$); L1-L4 T değeri anlamlı olarak düşük ($P<0,05$); RRT süreleri anlamlılığa yakın bir şekilde uzun ($P=0,072$) bulunmuştur (Tablo-XI).

Grup Y ile Grup D karşılaştırıldığında; yaş, prolidaz, IGF-I, iPTH, L1-L4 Z, femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Grup Y'de Grup D'ye göre tAP değeri ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($P<0,001$); TRAP değeri anlamlı olarak yüksek ($P<0,05$); RRT süreleri anlamlılığa yakın bir şekilde uzun ($P=0,057$); L1-L4 T değeri anlamlılığa yakın bir şekilde düşük ($P=0,08$) bulunmuştur (Tablo-XII).

Grup N ile Grup D karşılaştırıldığında; değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$) (Tablo-XIII).

Grup Y ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; yaş, L1-L4 T ve L1-L4 Z değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Grup Y'de kontrol grubuna göre IGF-I, bAP ve TRAP değerleri ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($P<0,001$); prolidaz değeri ileri derecede anlamlı olarak düşük ($P<0,001$); femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri anlamlı olarak düşük ($P<0,05$) bulunmuştur (Tablo-XIV).

Grup N ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; yaş, TRAP, L1-L4 T ve L1-L4 Z değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Grup N'de kontrol grubuna göre IGF-I ve bAP değerleri anlamlı olarak yüksek ($P<0,05$); prolidaz değeri ileri derecede anlamlı olarak düşük ($P<0,001$); femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri anlamlı olarak düşük ($P<0,05$) bulunmuştur (Tablo-XV).

Grup D ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; yaş, bAP, TRAP, femur boynu-T, femur boynu-Z, L1-L4 T ve L1-L4 Z değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Grup D'de kontrol grubuna göre IGF-I değeri ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($P<0,001$); prolidaz değeri ileri derecede anlamlı olarak düşük ($P<0,001$) bulunmuştur (Tablo-XVI).

3. Cinsiyet: Grup E ile Grup K birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$) (Tablo-XVII).

Tablo-V: Cinsiyete göre dağılım

| Grup | Cinsiyet | N | Genel % | Grup içi % |
|---------|----------|----|---------|------------|
| Olgu | Erkek | 25 | 32,5 | 56,8 |
| | Kadın | 19 | 24,7 | 43,2 |
| | Toplam | 44 | 57,1 | 100,0 |
| Kontrol | Kadın | 33 | 42,9 | |
| Toplam | | 77 | 100,0 | |

Tablo-VI: ÜKH türüne göre dağılım

| ÜKH türü | N | % |
|-------------------------|----|------|
| YKH (bAP \geq 77 U/L) | 18 | 40,9 |
| NKH(bAP 51-76 U/L) | 12 | 27,3 |
| DKH (bAP \leq 50 U/L) | 14 | 31,8 |

Tablo-VII: Olgu ve kontrol grubu sonuçlarının ortalamaları

| Değişken | Olgu Ortalama | Kontrol Ortalama |
|-----------------|---------------|------------------|
| Yaş (yıl) | 56,8 | 56,4 |
| RRT Süresi (ay) | 41,6 | |
| Prolidaz (U/L) | 942 | 1420 |
| IGF-I (ng/ml) | 224 | 99 |
| iPTH (pg/ml) | 379 | |
| tAP (U/L) | 171 | |
| bAP (U/L) | 102 | 45 |
| TRAP (U/L) | 14,8 | 10,0 |
| L1-L4 T | -1,7 | -1,9 |
| L1-L4 Z | -,8 | -,7 |
| Femur Boynu T | -2,5 | -1,6 |
| Femur Boynu Z | -1,0 | -,3 |

Tablo-VIII: Olgu grubunun toplu sonuçları

| NO | Cinsiyet | Yaş (Yıl) | RRT Türü | RRT Süresi (Ay) | Proliaz (Ü/L) | IGF-1 (ng/ml) | iPTH (pg/ml) | tAP (Ü/L) | bAP (Ü/L) | TRAP (U/L) | Lomber 1-4 T | Lomber 1-4 Z | Femur Boynu-T | Femur Boynu-Z |
|----|----------|-----------|----------|-----------------|---------------|---------------|--------------|-----------|-----------|------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| 1 | K | 28 | PD | 70 | 1262 | 332 | 645 | 106 | 91 | 21,65 | -2,14 | -2,11 | -4,02 | -3,97 |
| 2 | E | 51 | PD | 50 | 1064 | 269 | 528 | 296 | 230 | 6,82 | -2,75 | -2,39 | -2,47 | -1,28 |
| 3 | E | 40 | PD | 49 | 1151 | 391 | 427 | 214 | 85 | 18 | -1,61 | -1,51 | -2,02 | -1,26 |
| 4 | K | 51 | PD | 47 | 874 | 202 | 2675 | 317 | 54 | 10,8 | -2,34 | -1,87 | -2,76 | -1,94 |
| 5 | K | 60 | PD | 42 | 1103 | 172 | 798 | 110 | 39 | 6,4 | -1,11 | 0,19 | -1,81 | -0,3 |
| 6 | K | 68 | PD | 37 | 1058 | 268 | 69,5 | 103 | 68 | 8,2 | -0,21 | 1,74 | -2,01 | 0,96 |
| 7 | K | 81 | PD | 33 | 589 | 96,7 | 342 | 145 | 40 | 9,54 | -1,41 | -0,39 | -1,44 | -0,04 |
| 8 | E | 56 | PD | 29 | 923 | 202 | 93 | 159 | 120 | 25,2 | -0,61 | 0,52 | -0,52 | 1,58 |
| 9 | K | 34 | PD | 26 | 1172 | 384 | 312 | 80 | 55 | 8,5 | 0,37 | 0,41 | 0,37 | 0,57 |
| 10 | E | 49 | PD | 19 | 798 | 226 | 195 | 199 | 143 | 15,4 | 1,03 | 1,37 | -1,98 | -0,82 |
| 11 | E | 62 | PD | 17 | 1182 | 512 | 77 | 94 | 28 | 18,6 | -0,69 | -0,03 | -3,04 | -1,42 |
| 12 | K | 72 | PD | 10 | 1129 | 165 | 68 | 148 | 86 | 10 | -1,1 | 1,12 | -0,89 | 1,5 |
| 13 | E | 60 | PD | 9 | 1123 | 482 | 117 | 55 | 43 | 4,16 | -0,95 | -0,34 | -0,85 | 0,68 |
| 14 | K | 51 | PD | 8 | 959 | 1028 | 74 | 90 | 63 | 6,52 | 1,53 | 2,33 | -2,36 | -1,32 |
| 15 | E | 57 | PD | 8 | 975 | 151 | 160 | 160 | 120 | 13,6 | -1,97 | -1,44 | -2,04 | -0,63 |
| 16 | K | 65 | PD | 4 | 1287 | 64 | 450 | 217 | 122 | 10,5 | -3,08 | -1,34 | -2,34 | -0,41 |
| 17 | K | 70 | HD | 63 | 1026 | 152 | 604 | 152 | 127 | 19,65 | -3,21 | -1,05 | -3,95 | -1,62 |
| 18 | E | 74 | HD | 52 | 1084 | 65,9 | 388 | 174 | 76 | 19,56 | -0,5 | 0,52 | -4,37 | -2,25 |
| 19 | E | 52 | HD | 75 | 872 | 214 | 333 | 95 | 24 | 16,77 | -1,92 | -1,5 | -1,07 | 0,2 |
| 20 | K | 66 | HD | 73 | 920 | 210 | 311 | 262 | 100 | 12,38 | -0,96 | 0,93 | -2,96 | -0,89 |
| 21 | E | 43 | HD | 92 | 768 | 108 | 608 | 218 | 108 | 10,52 | -4,83 | -4,64 | -2,43 | -1,51 |
| 22 | E | 66 | HD | 177 | 642 | 91,8 | 2046 | 208 | 170 | 51,42 | -4,67 | -3,87 | -3,87 | -1,96 |
| 23 | E | 55 | HD | 7 | 911 | 130 | 155 | 181 | 88 | 26 | -2,29 | -1,78 | -2,18 | -0,79 |
| 24 | E | 77 | HD | 29 | 1039 | 289 | 223 | 70 | 50 | 11,81 | -2,62 | -1,52 | -3,61 | -1,37 |
| 25 | E | 67 | HD | 2 | 1001 | 160 | 446 | 156 | 65 | 3,23 | -2,74 | -1,91 | -4,86 | -3,01 |
| 26 | K | 63 | HD | 16 | 1045 | 54,3 | 913 | 103 | 43 | 10,48 | -3,74 | -2,06 | -2,92 | -1,05 |
| 27 | K | 29 | HD | 141 | 1037 | 361 | 80 | 63 | 64 | 11,85 | 0,29 | 0,29 | -1,29 | -1,2 |
| 28 | E | 72 | HD | 19 | 858 | 183 | 122 | 55 | 3 | 6,1 | 1,54 | 2,51 | -1,96 | 0,08 |
| 29 | E | 40 | HD | 22 | 987 | 156 | 96 | 97 | 43 | 4,37 | -2,37 | -2,24 | -1,07 | -0,26 |
| 30 | K | 39 | HD | 21 | 1050 | 115 | 69 | 133 | 59 | 11,6 | -2,75 | -2,54 | -3,74 | -3,3 |
| 31 | E | 80 | HD | 33 | 963 | 219 | 129 | 96 | 40 | 16,03 | -1,01 | 0,18 | -2,77 | -0,42 |
| 32 | K | 75 | HD | 26 | 703 | 100 | 170 | 110 | 78 | 11,98 | -4,74 | -2,29 | -4,92 | -2,28 |
| 33 | E | 64 | HD | 46 | 954 | 87,5 | 162 | 178 | 66 | 17,53 | -2,33 | -1,58 | -2,57 | -0,84 |
| 34 | K | 53 | HD | 149 | 773 | 175 | 1637 | 785 | 587 | 56,4 | -2,1 | -1,11 | -1,89 | -0,67 |
| 35 | K | 79 | HD | 47 | 826 | 57,3 | 186 | 861 | 732 | 16,58 | -1,33 | 1,34 | -3,51 | -0,65 |
| 36 | E | 64 | HD | 49 | 850 | 66,5 | 165 | 144 | 85 | 10,69 | -1,85 | -0,83 | -2,5 | -0,38 |
| 37 | E | 79 | HD | 18 | 835 | 75,2 | 302 | 93 | 52 | 26 | -1,86 | -0,7 | -4,25 | -1,94 |
| 38 | E | 33 | HD | 3 | 982 | 331 | 19 | 62 | 41 | 12,63 | -1,27 | -1,23 | -2,48 | -2,28 |
| 39 | K | 32 | HD | 89 | 721 | 119 | 50 | 103 | 45 | 6,71 | -1,12 | -1,09 | -3,85 | -3,68 |
| 40 | E | 56 | HD | 1 | 678 | 262 | 21 | 69 | 44 | 8,6 | -2,01 | -1,47 | -2,62 | -1,19 |
| 41 | K | 46 | HD | 1 | 624 | 40,7 | 15 | 92 | 52 | 4,71 | -1 | -0,45 | -2,4 | -1,6 |
| 42 | E | 58 | HD | 1 | 1039 | 162 | 223 | 87 | 43 | 17,42 | -1,58 | -1 | -1,47 | 0,03 |
| 43 | E | 21 | HD | 1 | 774 | 854 | 168 | 90 | 51 | 8,2 | 0,3 | 0,3 | -0,5 | 1,57 |
| 44 | E | 61 | HD | 118 | 838 | 86,7 | 13 | 283 | 173 | 26,5 | -3,97 | -2,44 | -3,97 | -2,44 |

Tablo-IX: Kontrol grubunun toplu sonuçları

| No | Yaş (yıl) | Prolidaz (U/L) | IGF-I (ng/ml) | bAP (U/L) | TRAP (U/L) | L1-L4T | L1-L4Z | Femur Boynu-T | Femur Boynu-Z |
|----|-----------|----------------|---------------|-----------|------------|--------|--------|---------------|---------------|
| 1 | 43 | 1276 | 113,2 | 21 | 7,8 | -3,07 | -2,74 | -3,06 | -2,46 |
| 2 | 66 | 1414 | 116,6 | 23 | 13,9 | -3,87 | -1,92 | -2,56 | -2,12 |
| 3 | 50 | 1153 | 153,2 | 49 | 10,4 | -2,29 | -0,61 | -1,55 | -0,54 |
| 4 | 65 | 907 | 61,8 | 19 | 13,2 | -0,08 | 1,84 | -2,52 | -0,42 |
| 5 | 63 | 1460 | 90,1 | 75 | 11,4 | | | | |
| 6 | 63 | 1168 | 69,3 | 38 | 14,8 | -1,54 | 0,12 | -1,79 | 0,05 |
| 7 | 56 | 1590 | 66,7 | 91 | 10,3 | -3,23 | -2,07 | -1,16 | 0,22 |
| 8 | 55 | 1751 | 120,7 | 70 | 6,4 | -3,66 | -2,56 | -2,67 | -1,36 |
| 9 | 48 | 1284 | 84,2 | 45 | 11,6 | -1,38 | -0,75 | -2,65 | -1,77 |
| 10 | 62 | 1502 | 133,1 | 32 | 15,2 | -1,33 | 0,25 | -0,9 | 0,88 |
| 11 | 52 | 1112 | 81 | 41 | 7,4 | 1,09 | 1,98 | -1,06 | 0,06 |
| 12 | 69 | 1170 | 71,6 | 85 | 9,4 | | | | |
| 13 | 65 | 751 | 58,5 | 59 | 11,2 | -2,27 | -0,5 | -1,23 | 0,73 |
| 14 | 60 | 1437 | 73,1 | 41 | 8 | -2,47 | -1,03 | -0,8 | 0,84 |
| 15 | 48 | 1127 | 187,7 | 15 | 8 | -2,11 | -1,47 | -1,46 | -0,57 |
| 16 | 54 | 1383 | 73,7 | 30 | 8,6 | -0,77 | 0,26 | -1,52 | -0,28 |
| 17 | 44 | 2024 | 102,2 | 35 | 10 | -1,97 | -1,51 | -0,67 | -0,01 |
| 18 | 70 | 946 | 86,3 | 50 | 7,3 | -2,75 | -0,62 | -3,27 | -0,94 |
| 19 | 62 | 1218 | 87,9 | 36 | 10 | -2,17 | -0,6 | -1,87 | -0,1 |
| 20 | 61 | 2166 | 113,9 | 17 | 10,6 | -2,06 | -0,55 | -2,48 | -0,76 |
| 21 | 56 | 1306 | 56,3 | 14 | 9,4 | -2,4 | -1,24 | -2,51 | -1,13 |
| 22 | 54 | 1642 | 107,2 | 72 | 10,7 | -2,07 | -1,05 | -0,82 | 0,42 |
| 23 | 50 | 1369 | 82,8 | 30 | 8,3 | -1,54 | -0,76 | -0,18 | 0,84 |
| 24 | 67 | 1706 | 102,2 | 52 | 9,6 | -1,57 | 0,35 | -0,88 | 1,23 |
| 25 | 58 | 1912 | 102,7 | 59 | 9,6 | -1,2 | 0,1 | -1,54 | -0,03 |
| 26 | 56 | 1327 | 118 | 88 | 14,6 | -2,87 | -1,7 | -2,38 | -1 |
| 27 | 51 | 1118 | 90,7 | 76 | 6,5 | -2,62 | -1,67 | -2,19 | -1,02 |
| 28 | 54 | 1856 | 94,9 | 8 | 13,1 | -1,96 | -0,93 | 0,2 | 1,45 |
| 29 | 61 | 1068 | 120,3 | 28 | 5,7 | -2,64 | -1,16 | -1,66 | 0,02 |
| 30 | 54 | 2020 | 99,3 | 82 | 9,5 | -1,59 | 0,56 | -1,15 | 0,1 |
| 31 | 50 | 2266 | 116,6 | 48 | 10,1 | -1,3 | -0,55 | -0,09 | 0,91 |
| 32 | 48 | 1165 | 117,9 | 44 | 8,8 | -1,82 | -1,19 | -1,04 | -0,16 |
| 33 | 46 | 1269 | 103,2 | 25 | 10,3 | -0,14 | 0,34 | -2,04 | -1,32 |

Tablo-X: Olgu ve kontrol grubunun karşılaştırması

| Değişken | Olgu | | | Kontrol | | | P Değeri |
|----------------|------|----------|-----------|---------|----------|-----------|----------|
| | N | Ortalama | St. Sapma | N | Ortalama | St. Sapma | |
| Yaş (yıl) | 44 | 56,8 | 15,6 | 33 | 56,4 | 7,4 | ,882 |
| Prolidaz (U/L) | 44 | 942 | 170 | 33 | 1420 | 372 | ,000 |
| IGF-I (ng/ml) | 44 | 224 | 196 | 33 | 99 | 28 | ,000 |
| bAP (U/L) | 44 | 102 | 131 | 33 | 45 | 24 | ,017 |
| TRAP (U/L) | 44 | 14,8 | 10,6 | 33 | 10,0 | 2,5 | ,015 |
| L1-L4 T | 44 | -1,7 | 1,5 | 31 | -1,9 | 1,0 | ,428 |
| L1-L4 Z | 44 | -,8 | 1,5 | 31 | -,7 | 1,9 | ,744 |
| Femur Boynu-T | 44 | -2,5 | 1,2 | 31 | -1,6 | ,9 | ,001 |
| Femur Boynu-Z | 44 | -1,0 | 1,3 | 31 | -,3 | 1,0 | ,010 |

Tablo-XI: YKH ve NKH'nın karşılaştırması

| Değişken | YKH | | | NKH | | | P Değeri |
|-----------------|-----|----------|-----------|-----|----------|-----------|----------|
| | N | Ortalama | St. Sapma | N | Ortalama | St. Sapma | |
| Yaş (yıl) | 18 | 58,3 | 13,1 | 12 | 51,9 | 18,7 | ,374 |
| RRT Süresi (ay) | 18 | 57,8 | 49,5 | 12 | 33,3 | 38,7 | ,072 |
| Prolidaz (U/L) | 18 | 936 | 185 | 12 | 952 | 152 | ,582 |
| IGF-I (ng/ml) | 18 | 165 | 94 | 12 | 303 | 320 | ,512 |
| iPTH (pg/ml) | 18 | 470 | 541 | 12 | 397 | 731 | ,204 |
| tAP (U/L) | 18 | 261 | 212 | 12 | 131 | 70 | ,003 |
| bAP (U/L) | 18 | 180 | 180 | 12 | 60 | 8 | ,000 |
| TRAP (U/L) | 18 | 20,2 | 13,6 | 12 | 11,4 | 6,6 | ,021 |
| L1-L4 T | 18 | -2,3 | 1,6 | 12 | -,9 | 1,4 | ,040 |
| L1-L4 Z | 18 | -1,2 | 1,7 | 12 | -,3 | 1,5 | ,244 |
| Femur Boynu-T | 18 | -2,7 | 1,2 | 12 | -2,6 | 1,6 | 1,000 |
| Femur Boynu-Z | 18 | -1,0 | 1,3 | 12 | -1,2 | 1,5 | ,446 |

Tablo-XII: YKH ve DKH'nın karşılaştırması

| Değişken | YKH | | | DKH | | | P Değeri |
|-----------------|-----|----------|-----------|-----|----------|-----------|----------|
| | N | Ortalama | St. Sapma | N | Ortalama | St. Sapma | |
| Yaş (yıl) | 18 | 58,3 | 13,1 | 14 | 59,0 | 15,9 | ,834 |
| RRT Süresi (ay) | 18 | 57,8 | 49,5 | 14 | 27,8 | 26,3 | ,057 |
| Prolidaz (U/L) | 18 | 936 | 185 | 14 | 941 | 176 | ,676 |
| IGF-I (ng/ml) | 18 | 165 | 94 | 14 | 232 | 134 | ,129 |
| iPTH (pg/ml) | 18 | 470 | 541 | 14 | 247 | 278 | ,138 |
| tAP (U/L) | 18 | 261 | 212 | 14 | 89 | 25 | ,000 |
| bAP (U/L) | 18 | 180 | 180 | 14 | 38 | 12 | ,000 |
| TRAP (U/L) | 18 | 20,2 | 13,6 | 14 | 10,7 | 4,9 | ,008 |
| L1-L4 T | 18 | -2,3 | 1,6 | 14 | -1,5 | 1,2 | ,081 |
| L1-L4 Z | 18 | -1,2 | 1,7 | 14 | -,7 | 1,2 | ,362 |
| Femur Boynu-T | 18 | -2,7 | 1,2 | 14 | -2,2 | 1,0 | ,239 |
| Femur Boynu-Z | 18 | -1,0 | 1,3 | 14 | -,8 | 1,2 | ,231 |

Tablo-XIII: NKH ve DKH'nın karşılaştırması

| Değişken | NKH | | | DKH | | | P Değeri |
|-----------------|-----|----------|-----------|-----|----------|-----------|----------|
| | N | Ortalama | St. Sapma | N | Ortalama | St. Sapma | |
| Yaş (yıl) | 12 | 51,9 | 18,7 | 14 | 59,0 | 15,9 | ,354 |
| RRT Süresi (ay) | 12 | 33,3 | 38,7 | 14 | 27,8 | 26,3 | ,797 |
| Prolidaz (U/L) | 12 | 952 | 152 | 14 | 941 | 176 | 1,00 |
| IGF-I (ng/ml) | 12 | 303 | 320 | 14 | 232 | 134 | ,758 |
| iPTH (pg/ml) | 12 | 397 | 731 | 14 | 247 | 278 | ,877 |
| tAP (U/L) | 12 | 131 | 70 | 14 | 89 | 25 | ,149 |
| bAP (U/L) | 12 | 60 | 8 | 14 | 38 | 12 | ,000 |
| TRAP (U/L) | 12 | 11,4 | 6,6 | 14 | 10,7 | 4,9 | ,877 |
| L1-L4 T | 12 | -,9 | 1,4 | 14 | -1,5 | 1,2 | ,355 |
| L1-L4 Z | 12 | -,3 | 1,5 | 14 | -,7 | 1,2 | ,411 |
| Femur Boynu-T | 12 | -2,6 | 1,6 | 14 | -2,2 | 1,0 | ,357 |
| Femur Boynu-Z | 12 | -1,2 | 1,5 | 14 | -,8 | 1,2 | ,328 |

Tablo-XIV: YKH ve kontrol grubunun karşılaştırması

| Değişken | YKH | | | Kontrol | | | P Değeri |
|----------------|-----|----------|-----------|---------|----------|-----------|----------|
| | N | Ortalama | St. Sapma | N | Ortalama | St. Sapma | |
| Yaş (yıl) | 18 | 58,3 | 13,1 | 33 | 56,4 | 7,4 | ,329 |
| Prolidaz (U/L) | 18 | 936 | 185 | 33 | 1420 | 372 | ,000 |
| IGF-I (ng/ml) | 18 | 165 | 94 | 33 | 99 | 28 | ,010 |
| bAP (U/L) | 18 | 180 | 180 | 33 | 45 | 24 | ,000 |
| TRAP (U/L) | 18 | 20,2 | 13,6 | 33 | 10,0 | 2,5 | ,000 |
| L1-L4 T | 18 | -2,3 | 1,6 | 31 | -1,9 | 1,0 | ,407 |
| L1-L4 Z | 18 | -1,2 | 1,7 | 31 | -,7 | 1,9 | ,184 |
| Femur Boynu-T | 18 | -2,7 | 1,2 | 31 | -1,6 | ,9 | ,004 |
| Femur Boynu-Z | 18 | -1,0 | 1,3 | 31 | -,3 | 1,0 | ,018 |

Tablo-XV: NKH ve kontrol grubunun karşılaştırması

| Değişken | NKH | | | Kontrol | | | P Değeri |
|----------------|-----|----------|-----------|---------|----------|-----------|----------|
| | N | Ortalama | St. Sapma | N | Ortalama | St. Sapma | |
| Yaş (yıl) | 12 | 51,9 | 18,7 | 33 | 56,4 | 7,4 | ,572 |
| Prolidaz (U/L) | 12 | 952 | 152 | 33 | 1420 | 372 | ,000 |
| IGF-I (ng/ml) | 12 | 303 | 320 | 33 | 99 | 28 | ,043 |
| bAP (U/L) | 12 | 60 | 8 | 33 | 45 | 24 | ,018 |
| TRAP (U/L) | 12 | 11,4 | 6,6 | 33 | 10,0 | 2,5 | ,867 |
| L1-L4 T | 12 | -,9 | 1,4 | 31 | -1,9 | 1,0 | ,068 |
| L1-L4 Z | 12 | -,3 | 1,5 | 31 | -,7 | 1,9 | ,330 |
| Femur Boynu-T | 12 | -2,6 | 1,6 | 31 | -1,6 | ,9 | ,042 |
| Femur Boynu-Z | 12 | -1,2 | 1,5 | 31 | -,3 | 1,0 | ,041 |

Tablo-XVI: DKH ve kontrol grubunun karşılaştırması

| Değişken | DKH | | | Kontrol | | | P Değeri |
|----------------|-----|----------|-----------|---------|----------|-----------|----------|
| | N | Ortalama | St. Sapma | N | Ortalama | St. Sapma | |
| Yaş (yıl) | 14 | 59,0 | 15,9 | 33 | 56,4 | 7,4 | ,358 |
| Prolidaz (U/L) | 14 | 941 | 176 | 33 | 1420 | 372 | ,000 |
| IGF-I (ng/ml) | 14 | 232 | 134 | 33 | 99 | 28 | ,000 |
| bAP (U/L) | 14 | 38 | 12 | 33 | 45 | 24 | ,500 |
| TRAP (U/L) | 14 | 10,7 | 4,9 | 33 | 10,0 | 2,5 | ,889 |
| L1-L4 T | 14 | -1,5 | 1,2 | 31 | -1,9 | 1,0 | ,080 |
| L1-L4 Z | 14 | -,7 | 1,2 | 31 | -,7 | 1,9 | ,741 |
| Femur Boynu-T | 14 | -2,2 | 1,0 | 31 | -1,6 | ,9 | ,068 |
| Femur Boynu-Z | 14 | -,8 | 1,2 | 31 | -,3 | 1,0 | ,159 |

Tablo-XVII: Grup O'daki erkek ve kadın hastaların karşılaştırması

| Değişken | Olgu Erkek | | | Olgu Kadın | | | P Değeri |
|-----------------|------------|----------|-----------|------------|----------|-----------|----------|
| | N | Ortalama | St. Sapma | N | Ortalama | St. Sapma | |
| Yaş (yıl) | 25 | 57,5 | 14,5 | 19 | 55,9 | 17,3 | ,859 |
| RRT Süresi (ay) | 25 | 37,0 | 41,8 | 19 | 47,5 | 42,3 | ,297 |
| Prolidaz (U/L) | 25 | 931 | 141 | 19 | 956 | 206 | ,578 |
| IGF-I (ng/ml) | 25 | 231 | 178 | 19 | 216 | 222 | ,434 |
| iPTH (pg/ml) | 25 | 288 | 399 | 19 | 498 | 666 | ,455 |
| tAP (U/L) | 25 | 141 | 69 | 19 | 209 | 226 | ,522 |
| bAP (U/L) | 25 | 80 | 54 | 19 | 132 | 189 | ,477 |
| TRAP (U/L) | 25 | 15,8 | 10,2 | 19 | 13,4 | 11,3 | ,185 |
| L1-L4 T | 25 | -1,7 | 1,5 | 19 | -1,6 | 1,5 | ,794 |
| L1-L4 Z | 25 | -1,1 | 1,5 | 19 | -,4 | 1,5 | ,222 |
| Femur Boynu-T | 25 | -2,5 | 1,2 | 19 | -2,6 | 1,3 | ,840 |
| Femur Boynu-Z | 25 | -,9 | 1,2 | 19 | -1,2 | 1,5 | ,610 |

Tablo-XVIII: Grup O'ya ait korelasyon değerleri

| Değişken | Yaş (yıl) | RRT süresi (ay) | Prolid az (U/L) | IGF-I (ng/ml) | iPTH (pg/ml) | tAP (U/L) | bAP (U/L) | TRAP (U/L) | L1-L4 T | L1-L4 Z | Femur Boynu - T | Femur Boynu - Z | Al |
|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|---------------|--------------|-----------|-----------|------------|---------|---------|-----------------|-----------------|-------|
| Yaş (yıl) | 1,000 | -,102 | -,100 | -,415* | ,019 | ,165 | ,147 | ,121 | -,179 | ,184 | -,384 | ,146 | -,062 |
| RRT Süresi (ay) | -,102 | 1,000 | -,233 | -,194 | ,464* | ,388* | ,371* | ,625* | -,295 | -,302* | -,180 | -,262 | ,389* |
| Prolidaz (U/L) | -,100 | -,233 | 1,000 | ,210 | -,117 | -,186 | -,169 | -,198 | ,130 | ,123 | ,126 | ,066 | -,028 |
| IGF-I (ng/ml) | -,415* | -,164 | ,210 | 1,000 | -,154 | -,235 | -,178 | -,200 | ,534* | ,371* | ,341* | ,210 | ,083 |
| iPTH (pg/ml) | ,019 | ,464* | -,117 | -,154 | 1,000 | ,374* | ,232 | ,468* | -,361* | -,361* | -,142 | -,175 | ,337* |
| tAP (U/L) | ,165 | ,388* | -,186 | -,235 | ,374* | 1,000 | ,955* | ,482* | -,169 | -,013 | -,128 | -,022 | ,285 |
| bAP (U/L) | ,147 | ,371* | -,169 | -,178 | ,232 | ,955* | 1,000 | ,485* | -,126 | ,038 | -,112 | ,009 | ,295 |
| TRAP (U/L) | ,121 | ,625* | -,198 | -,200 | ,468* | ,482* | ,485* | 1,000 | -,292 | -,249 | -,182 | -,117 | ,448* |
| L1-L4 T | -,179 | -,295 | ,130 | ,534* | -,361* | -,169 | -,126 | -,292 | 1,000 | ,890* | ,492* | ,406* | -,017 |
| L1-L4 Z | ,184 | -,302* | ,123 | ,371* | -,361* | -,013 | ,038 | -,249 | ,890* | 1,000 | ,343* | ,486* | -,054 |
| Femur Boynu-T | -,348* | -,180 | ,126 | ,341 | -,142 | -,128 | -,112 | -,182 | ,492* | ,343* | 1,000 | ,821* | ,184 |
| Femur Boynu- Z | ,146 | -,262 | ,066 | ,210 | -,175 | -,022 | ,009 | -,117 | ,406* | ,486* | ,821* | 1,000 | ,194 |
| Al | -,062 | ,389* | -,028 | ,083 | ,337* | ,285 | ,295 | ,448* | -,017 | -,054 | ,184 | ,194 | 1,000 |

*Aralarında pozitif veya negatif korelasyon olan değişkenler

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde non-invazif yöntemler geliştirme açısından büyük ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, invazif ve pahalı prosedürlere gerek duyulmaktadır. Bu nedenle, üremik hastalarda kemik metabolizmasının ölçülmesinde kullanılabilecek güvenilir, non-invazif yöntemler araştırılmaktadır (85).

Bu çalışmada SDBY'de, ÜKH türünü belirlemek için invazif ve pahalı yöntemler yerine ucuz, non-invazif ve kolay bakılabilen kemik metabolizması biyokimyasal belirteçlerinin değerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bunun için serum prolidaz ve IGF-I düzeylerinin diğer biyokimyasal belirteçlerle ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya, 28 HD, 16 PD (19 Kadın, 25 Erkek, ortalama yaş: $56,8 \pm 15,6$) hastası olmak üzere, toplam 44 SDBY hastası, kontrol grubu olarak 33 postmenopozal kadın (ort yaş: $56,5 \pm 7,0$) alınmıştır. Yaş arttıkça, çalışma değişkenlerinden IGF-I'in serum düzeyi azaldığından, Olgu grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamalarının benzer olmasına özen gösterilmiştir (90).

Erişkin diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda, 77 U/L (20 ng/mL)'den yüksek olan plazma bAP değerlerinin, sekonder hiperparatiroidizmin (sHPT) histolojik veya biyolojik belirtileri ya da YKH ile ilgili olduğu bildirilmiştir (85,88). Plazma bAP'ın, iPTH ile de iyi korelasyon gösterdiği; osteoklast ve osteoblast yüzeyleri de dahil olmak üzere, kemik histomorfometrik parametreleri ile tAP ve iPTH'dan daha iyi korelasyon gösterdiği; 20 ng/mL'den yüksek olan plazma bAP'ın özgüllüğü ve duyarlılığı, YKH tahmininde %100'e ve pozitif tahmin değerinin %84'e ulaştığı vurgulanmıştır (85,87). Yüksek özgüllüğü nedeniyle, 77 U/L'den yüksek plazma bAP değerleri, düşük veya normal kemik döngüsü varlığını dışladığı bildirilmiştir (85,87,88).

DKH olasılığını yansıtacak bir plazma bAP değeri tam olarak belirtilmemiştir. Kemik biyopsisi yapılan 41 hemodiyaliz hastasının yer aldığı bir çalışmada, 51 U/L'den düşük bAP değerinin DKH tahmininde %100 duyarlılık, %94 özgüllük ve %72 pozitif tahmin değeri gösterdiği bildirilmiştir (15,85).

Tüm bu verilere dayanarak, Grup O, RRT türüne bakılmaksızın, serum bAP düzeyleri temel alınarak üç gruba ayrılmıştır. Serum bAP düzeyleri ≥ 77 U/l (20 ng/ml) olan hastalarda YKH (Grup Y) (n=18, ortalama yaş: $58,3 \pm 13,$) (85,87); ≤ 50 U/L olan hastalarda DKH (Grup D) (n=14, ortalama yaş: $59,0 \pm 15,9$) (15,85) ve serum bAP düzeyi belirtilen iki değer arasında olan hastalarda da normal döngülü kemik hastalığı (NKH-Grup N) (n=12, ortalama yaş: $51,9 \pm 18,7$) olduğuna karar verilmiştir .

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada, KBY hastalarının kemik yenilenmesinin değerlendirilmesinde plazma bAP düzeyleri, tAP, OC ve osteonektine göre daha hassas bulunmuştur (85,87,88). bAP'ın, kemiğin metabolik olarak en aktif kısmı olan kemik trabeküler yoğunluğu ve serum iPTH düzeyi ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (60,85,88). Plazma bAP'ın, osteoklast ve osteoblast yüzeyleri de dahil olmak üzere, kemik histomorfometrik parametreleri ile de tAP ve iPTH'dan daha iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (85,87). Elektroforetik yöntemler kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada da, serum TRAP ve bAP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (47,85). Çalışmamızda bAP değerleri ile RRT süresi ($r=0,371$, $P < 0,05$), tAP ($r=0,955$, $P < 0,001$) ve TRAP ($r=0,485$, $P < 0,001$) değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak iPTH düzeyleri, artan bAP değerleri ile beraber bir miktar yükselse de, aralarında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır ($r=0,232$, $P= 0,130$). Couttenye ve arkadaşlarının PD uygulanmakta olan bir grup hastada yaptıkları çalışmada, en güçlü ilişkiyi bAP ile TRAP arasında bulmuşlardır. Bir grup hastada yüksek bAP değerlerine rağmen düşük iPTH tespit etmişler, bu sonucu hastalardaki alüminyum aşırı yüklenmesine bağlamışlardır (17). Bizim hastalarımızda serum iPTH düzeyleri ile alüminyum değerleri arasında pozitif korelasyon ($r=0,308$, $P < 0,05$); serum bAP düzeyleri ile alüminyum düzeyleri arasında anlamlılığa yakın pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,295$, $P= 0,051$). Çalışmamızda serum bAP düzeyleri ile iPTH arasında korelasyon ilişkisi olmamasının, SDBY'li hastalara ÜKH nedeni ile uygulanan destek tedavilerine (Kalsiyum, fosfat bağlayıcılar, D vitamini vb.) bağlı olabileceği düşünülmüştür. bAP değerleri, Grup Y'de kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($P < 0,001$); Grup N'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P < 0,05$). Grup D ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($P > 0,05$). Bu bulgu bize, üremik gruptaki DKH'lı hastalar ile postmenopozal kadınlardaki kemik döngü hızının benzer olduğunu düşündürmüştür.

iPTH konsantrasyonunun kemik histomorfometrik parametreleri ile iyi korelasyon gösterdiği, fakat plazma iPTH gibi tek bir parametrenin ölçülmesinin, kesin tanı için yeterli bilgiyi sağlamadığı pek çok çalışmada bildirilmiştir (71,76,85). Ayrıca üremik durumda, kemik hücreleri çoğunlukla PTH etkilerine dirençli olduğundan, iPTH düzeyi ve kemik yapımı oranı (Bone Formation Rate-BFR-) arasında her zaman pozitif ilişki olmadığı da ortaya konmuştur (85,88). Buna rağmen birçok çalışma, serum bAP düzeyleri ile iPTH düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (40,67,85,87). Ancak bizim çalışmamızda serum iPTH düzeyleri ile bAP değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($r=0,232$, $P= 0,130$). Bu bulguyu açıklamak güçtür. Yukarıda belirtildiği gibi, bu bulgunun ÜKH'ya yönelik destek tedavisine bağlı olabileceği gibi, çalışmanın az sayıda vaka ile yapılmış olmasında önemli bir faktör olduğu düşünülmüştür. Birçok çalışmada, serum iPTH düzeyinin, plazma tAP ve TRAP düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (51,67,81). Bizim çalışmamızda en yüksek pozitif korelasyon iPTH düzeyi ile TRAP düzeyleri arasında bulunmuştur ($r=0,468$, $P<0,001$). RRT süresi ve tAP ile iPTH arasında da güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r=0,464$ - $r=0,374$, $P<0,05$). Bu bulgular Lopez ve arkadaşları, Stepan ve arkadaşları, Urena ve arkadaşları, Ibrahim ve arkadaşları ile Riechel ve arkadaşlarının çalışmalarında elde edilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur (40,51,67,81,87). Ayrıca, çalışmamızda iPTH düzeyleri ile L1-L4 T ve L1-L4 Z değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm bu bulgular birleştirildiğinde; RRT süresi uzadıkça, serum iPTH, tAP ve TRAP düzeylerinin arttığı ve bunun da artmış kemik yıkım hızı ile birlikte olduğu düşünülebilir. Ancak, bAP değerlerine göre sınıflandırdığımız ÜKH türleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, iPTH değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Son zamanlarda IGF-I'in KMY'na etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, yaşlı hastalardan elde edilen osteoblastlar, IGF-I stimülasyonuna dirençli olarak bulunmuştur. IGF'lerdeki bu yaşa bağımlı değişikliklerin osteoporozu neden olabileceği düşünülmesine rağmen, IGF ve IGFBP'lerin total kemik yoğunluğu ve kırık riskinin belirlenmesi konusundaki rolü hakkında soru işaretleri vardır (19,70). Yapılan bir çalışmada, KBY'de IGF-I direncinin arttığına dair deliller tespit edilmiştir (63). Başka bir çalışmada, üremik hastalarda, normal IGF-I düzeylerine rağmen, IGF-I aktivitesinin azaldığı, bunun da IGFBP-1 artışına bağlı olduğu söylenmiştir (42). Üremik hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda,

karaciğer, kas dokusu ve büyüme plağı kartilajında mRNA düzeyinin azalması ile IGF-I üretiminin de azaldığı saptanmıştır (22,28,82). İnsitu hibridizasyon yöntemi kullanılarak, üremik kemikte IGF-I ekspresyonunun analiz edildiği bir çalışmada da, ekspresyonun esas olarak osteoblastlarda olduğu, normal ve üremik olmayan yüksek döngülü kemiğe göre, üremik kemikte IGF-I mRNA'sında azalma olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, üremik kemikte, osteoblast IGF-I'inin down regülasyonu olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, IGF-I'in sinyal yoğunluğu ile, serum PTH düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgunun, PTH etkisinin, IGF-I aracılığı ile olduğu düşüncesini desteklediği, DKH'daki azalmış IGF-I düzeylerinin, düşük serum PTH düzeylerini yansıttığı vurgulanmıştır (37). ÜKH ve sHPT olan hastalarda yapılan bir çalışmada, SDBY olan grupta normal IGF-I seviyeleri tespit edilmiş, bu bulgu IGF-I'in yapımının azalmasının yanında, yıkımının da azalmasına bağlanmıştır. Aynı çalışmada, yüksek IGF-I serum seviyeleri ile kemik volümü arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (43). İlerlemiş yaş ile, her on yılda ortalama % 14 civarında GH sekresyonunun azaldığı, bunun da IGF-I düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (90). Bizim çalışmamızda, Veldhuis ve arkadaşlarının belirttiği gibi, IGF-I ile yaş arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,415$, $P < 0,05$) (90). L1-L4 T, L1-L4 Z ve femur boynu-T değerleri arasında ise güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r = 0,468$, $P < 0,001$, $r = 0,371$, $r = 0,341$, $P < 0,05$). Bu sonuçlar Jehle ve arkadaşları ile Davis ve arkadaşlarının saptadığı bulgularla uyumlu bulunmuştur (19,43). Bu veriler ışığında, serum IGF-I düzeyleri ile KMY arasında güçlü bir bağlantı olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda, SDBY hastalarında, kontrol grubuna göre serum IGF-I değerleri ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P < 0,001$). Ancak olgu grubu IGF-I değerleri, yaş ortalaması dikkate alındığında, genel olarak normal sınırlar içindedir (55-60 yaş arası IGF-I'in normal sınırları: 43,6-288,7 ng/ml) Bu bulgunun, Jehle ve arkadaşlarının belirttiği gibi, azalmış yapıyla beraber, azalmış yıkım varlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. SDBY'li hastalarda, IGF-I düzeylerinin en düşük ve en yüksek değerleri arasında çok belirgin bir fark tespit edilmiştir. Bu durum serum IGF-I düzeylerinin birçok faktörden etkileniyor olmasına bağlanabilir. Örneğin, Estivarez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, protein kalori malnutrisyonun, karaciğerdeki IGF-I sentezini kısıtladığı ve sağlıklı gönüllü kişilerde bile, dolaşımdaki IGF-I düzeyinde % 50'ye varan bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (26). ÜKH türüne göre yapılan karşılaştırmalarda ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($P > 0,05$). Jehle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, IGFBP-5 düzeyleri,

DKH'da azalmış olarak tespit edilmiş ve bu bulgunun düşük döngüyü gösteren bir belirteç olduğu savunulmuştur (43). Bu bulgular, serum IGF-I düzeyinin, tek başına ÜKH'nın türünün belirlenmesinde tanısal bir belirteç olmadığını; diğer IGF VE IGFBP türlerinin serum düzeylerinin belirlenmesinin tanısal yetkinliği arttırabileceğini düşündürmüştür.

ÜKH olanlarda serum prolidaz aktivitesinin belirlendiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Genel olarak, kemik döngüsünün belirlenmesinde bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına yönelik az sayıda çalışma vardır. İyidoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serum prolidaz aktivitesinin postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara göre artmış olduğu saptanmıştır. Bu artışın menopoz sonrası oluşan kemik yıkımıyla bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (41). Erbağcı ve arkadaşlarının Tip 2 DM tanısı olan osteoporotik hastalarda, serum prolidaz aktivitesinin incelediği bir çalışmada, sağlıklı kontrollere göre, Tip 2 DM'u olan hastalarda, serum prolidaz aktivitesi belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu durum, diyabetik hastalarda gözlenen DKH'nın bir kanıtı olarak yorumlanmıştır (24). Bizim çalışmamızda, serum prolidaz düzeyleri, çalışmanın diğer değişkenleriyle ilişkili bulunmamıştır ($P>0,05$). ÜKH türlerine göre yapılan karşılaştırmalarda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($P>0,05$). Kontrol grubu prolidaz değerleri, üç ÜKH grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). Kontrol grubunda saptanan yüksek serum prolidaz düzeyleri, artmış kemik yıkımının göstergesi olarak İyidoğan ve arkadaşlarının bulguları ile uyumludur (41). ÜKH türüne bakılmaksızın, tüm SDBY hastalarında, YKH'lı hastalardaki artmış kemik döngüsüne rağmen, serum prolidaz aktivitesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Prolidaz aktivitesinin vücutta en fazla olduğu dokunun böbrek dokusu olduğu gösterilmiştir (38). Çalışmamızda yer alan SDBY hastalarının işlev gören böbrek dokuları çok düşük miktardadır. Bu nedenle, SDBY hastalarında serum prolidaz değerlerinin ÜKH türünün belirlenmesinde tanısal olmadığı sonucuna varılmıştır. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde serum prolidaz aktivitesinin belirlenmesinin, ÜKH türünün belirlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Pek çok çalışmada serum TRAP miktarı ve aktivitesinin, kemik yıkım oranı ile bağlantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (11,14,34,92). Serum TRAP ve bAP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (47,67). Yapılan farklı çalışmalarda, enzimatik yöntem ile

belirlenen serum TRAP aktivitesi ile, osteoklast sayısı ve aşınmış kemik yüzeyi yüzdesi arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda, serum TRAP düzeyleri ile, plazma tAP ve iPTH arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (51,81). Çalışmamızda serum TRAP düzeyi ile RRT süresi, tAP, bAP ve iPTH değerleri arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r=0,625$, $r=0,482$, $r=0,448$, $r=0,468$, $P<0,001$). Bu sonuçlar pek çok araştırmacının belirttiği sonuçlarla uyumlu bulunmuştur (11,14,34,47,51,81,92). Çalışmamızda, SDBY hastalarında belirlenen serum TRAP düzeyleri, kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). YKH olduğu kabul edilen gruba ait serum TRAP değerleri, hem Grup N hem de Grup D'nin TRAP değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). Grup N ile Grup D, Grup N ile kontrol grubu ve Grup D ile kontrol grubu serum TRAP düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanamamıştır. Bu sonuçlara göre, serum TRAP düzeylerinin yardımı ile YKH tanısı konabileceği söylenebilir. Ancak hasta sayısının kısıtlı olması ve hastalara kemik biyopsisi yapılmadığı için, TRAP'ın hangi serum düzeyinin YKH'yi göstereceğine karar vermek bu çalışma ile olası görünmemektedir.

Serum tAP düzeyinin, plazma bAP, TRAP ve iPTH düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirten çok sayıda çalışma vardır (51,81). Çalışmamızda, plazma tAP düzeyleri ile, RRT süresi ve iPTH düzeyleri arasında pozitif korelasyon (sırası ile, $r=0,388$, $r=0,374$, $P<0,05$); bAP ve TRAP'la ise çok güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r=0,955$, $r=0,482$, $P<0,001$). Ayrıca tAP düzeyi, Grup Y'de, Grup N ve Grup D'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0,05$). Grup N ile Grup D tAP değerleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($P>0,05$). Tüm veriler Lopez ve arkadaşları, Stepan ve arkadaşları ve Urena ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu bulunmuştur (51,81,85). Bu sonuçlar bize, serum bAP düzeylerine bakılmayan merkezlerde, tAP değerlerinin belirlenerek ÜKH hakkında fikir sahibi olunabileceğini düşündürmüştür. Ancak yukarıda da belirttiğimiz gibi, hasta sayısının kısıtlı olması ve hastalara kemik biyopsisi yapılmadığı için, tAP'ın hangi serum düzeyinin YKH'yi göstereceğine karar vermek bu çalışma ile olası görünmemektedir.

KMY ile ÜKH arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Gerakis ve arkadaşları, HD hastalarında yaptığı bir çalışmada; YKH'lı hastalarda KMY'yi düşük,

DKH'lı hastalarda ise normale yakın bulmuş, serum iPTH değerleri ile lomber vertebra KMY arasında negatif korelasyon belirlemiş, DKH'lı hastalarda normal sınırlara yakın KMY tespit etmişlerdir. Bu durumu, DKH'lı hastalarda mineralizasyon yeteneğinin korunmuş olmasına bağlamışlardır (32). Hutchinson ve arkadaşlarının SDBY hastalarında yaptığı bir çalışmada, DKH'lı hastalarda Gerakis ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde normale yakın KMY tespit etmişlerdir (39). Arıcı ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptığı bir çalışmada, femur boynu KMY ile iPTH serum seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş, lomber vertebra KMY ile iPTH arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (3). Spindler ve arkadaşlarının bir grup HD hastasında, kas gücü ile KMY ilişkisini karşılaştırdığı bir çalışmada, KMY ile serum iPTH düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda L1-L4 T, L1-L4 Z değerleri ile serum iPTH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (sırası ile, $r = -0,361$, $r = -0,361$, $P < 0,05$); Ayrıca, femur boynu-T değeri ile yaş arasında da negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0,348$, $P < 0,05$). Bu bulgular Gerakis ve arkadaşlarının elde ettikleri bulgularla uyumlu bulunmuştur (32). Serum IGF-I düzeyleri ile L1-L4 T, L1-L4 Z ve femur boynu-T değerleri arasında ise güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r = 0,468$, $P < 0,001$, $r = 0,371$, $r = 0,341$, $P < 0,05$). Bu sonuçlar Jehle ve arkadaşları ile Davis ve arkadaşlarının elde ettikleri bulgularla uyumlu bulunmuştur (19,43). Tüm SDBY hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri, SDBY hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken ($P < 0,05$); L1-L4 T ve L1-L4 Z değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P > 0,05$). Grup Y'de, L1-L4 T değerleri, Grup N ve Grup D'den anlamlı olarak düşük iken ($P < 0,05$); L1-L4 Z, femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($P > 0,05$). Grup N ve Grup D arasında KMY yönünden anlamlı fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). Grup N ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri Grup N'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken ($P < 0,05$), L1-L4 T ve L1-L4 Z değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($P > 0,05$). Kontrol grubu ile Grup D arasında KMY yönünden anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P > 0,05$). Bu bulgular Gerakis ve arkadaşları ile Hutchinson ve arkadaşlarının elde ettikleri bulgularla uyumlu bulunmuştur (32,39). Üremik hastalarda femur boynu, postmenopozal kadınlara oranla daha demineralize iken, lomber omurlar benzer şekilde etkilenmiştir. SDBY hastalarında, femur boynu tüm ÜKH alt gruplarında benzer şekilde etkilenirken, farklılık L1-L4 T değerlerinde tespit edilmiştir. Bunun sebebini belirlemek güçtür. Ancak Gerakis ve arkadaşlarının belirttiği gibi, lomber bölgedeki

etkilenmenin iPTH ile, femur boynundaki etkilenmenin ise üremik hastalardaki malnütrisyon ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (32).

SONUÇLAR

1. Çalışmada bAP değerleri ile RRT süresi ($r=0,371$, $P<0,05$), tAP ($r=0,955$, $P<0,001$) ve TRAP ($r=0,485$, $P<0,001$) değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak iPTH düzeyleri, artan bAP değerleri ile bir miktar yükselse de, aralarında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır ($r=0,232$, $P=0,130$).

2. iPTH düzeyi ile TRAP düzeyleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,468$, $P<0,001$). RRT süresi ve tAP ile iPTH arasında da güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r=0,464$, $r=0,374$, $P<0,05$). iPTH düzeyleri ile L1-L4 T ve L1-L4 Z değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm bu bulgular göstermiştir ki, RRT süresi uzadıkça, serum iPTH, tAP ve TRAP düzeyleri artmaktadır.

3. Çalışmada, IGF-I ile yaş arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu bulunmuştur ($r=-0,415$, $P<0,05$); L1-L4 T, L1-L4 Z ve femur boynu-T değerleri arasında ise güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r=0,468$, $P<0,001$, $r=0,371$, $r=0,341$, $P<0,05$). Bu sonuç, serum IGF-I düzeyleri ile KMY arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir. SDBY hastalarında, kontrol grubuna göre serum IGF-I değerleri ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). Ancak olgu grubu IGF-I değerleri, yaş ortalaması dikkate alındığında, genel olarak normal sınırlar arasında bulunmuştur. Bu bulgunun, azalmış yapımla beraber, azalmış yıkım varlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. SDBY'li hastalarda, IGF-I düzeylerinin en düşük ve en yüksek değerleri arasında çok belirgin bir fark tespit edilmiştir. Bu sonuç serum IGF-I düzeylerinin birçok faktörden etkileniyor olmasına bağlanmıştır. ÜKH türüne göre yapılan karşılaştırmalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($P>0,05$). Bu bulgular ile serum IGF-I düzeyinin, tek başına ÜKH'nin türünün belirlenmesinde tanısal bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır.

4. Serum prolidaz düzeyleri, çalışmanın diğer değişkenleriyle ilişkili bulunmamıştır. ÜKH türlerine göre yapılan karşılaştırmalarda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$). Kontrol grubu prolidaz değerleri, üç ÜKH grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0,001$) Kontrol grubunda saptanan yüksek serum prolidaz düzeylerinin, bu hastalardaki artmış kemik yıkımının göstergesi olabileceği

düşünülmüştür. ÜKH türüne bakılmaksızın, tüm hastalarda serum prolidaz aktivitesi düşük bulunmuştur. Bu nedenle, SDBY hastalarında serum prolidaz değerlerinin ÜKH türünün belirlenmesinde tanısız olmadığı sonucuna varılmıştır.

5. Çalışmada serum TRAP düzeyi ile RRT süresi, tAP, bAP ve iPTH değerleri arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r=0,625$, $r=0,482$, $r=0,448$, $r=0,468$, $P<0,001$). SDBY hastalarında belirlenen serum TRAP düzeyleri, kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). YKH olduğu kabul edilen gruba ait serum TRAP değerleri, hem Grup N hem de Grup D'nin TRAP değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P<0,001$). Grup N ile Grup D, Grup N ile kontrol grubu ve Grup D ile kontrol grubu serum TRAP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu verilere göre, serum TRAP düzeylerinin yardımı ile YKH tanısı konabileceği sonucuna varılmıştır.

6. Plazma tAP düzeyleri ile, RRT süresi ve iPTH düzeyleri arasında pozitif korelasyon (sırası ile, $r=0,388$, $r=0,374$, $P<0,05$); bAP ve TRAP'la ise çok güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r=0,955$, $r=0,482$, $P<0,001$). Ayrıca tAP düzeyi, Grup Y'de, Grup N ve Grup D'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0,05$). Grup N ile Grup D tAP değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0,05$). Bu verilere göre, serum bAP düzeylerine bakılmayan merkezlerde, tAP değerleri yardımıyla YKH tanısı konabileceği sonucuna varılmıştır.

8. Çalışmada L1-L4 T, L1-L4 Z değerleri ile serum iPTH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (sırası ile, $r= -0,361$, $r= -0,361$, $P<0,05$). Femur boynu-T değeri ile yaş arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r= -0,348$, $P<0,05$). L1-L4 T, L1-L4 Z ve femur boynu-T değerleri arasında ise güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile, $r=0,468$, $P<0,001$, $r=0,371$, $r=0,341$, $P<0,05$). Tüm SDBY hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri, SDBY hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken ($P<0,05$); L1-L4 T ve L1-L4 Z değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$). Grup Y'de, L1-L4 T değerleri, Grup N ve Grup D'den anlamlı olarak düşük iken ($P<0,05$); L1-L4 Z, femur boynu-T ve femur boynu-Z değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$). Grup N ve Grup D arasında KMY yönünden anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Üremik hastalarda femur boynu, postmenopozal kadınlara oranla daha demineralize iken, lomber omurların benzer şekilde

etkilendiği tespit edilmiştir. Femur boynu tüm KH alt gruplarında benzer şekilde etkilenirken, L1-L4 T değerlerinde farklılık olduğu belirlenmiştir.



ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize bir sendromdur. Kemikte, böbrek yetmezliği sonucu ortaya çıkan bu bozukluklar genel olarak üremik kemik hastalığı (ÜKH) başlığı altında toplanmıştır (1).

Bu çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nde karşılaşılan ÜKH türünü belirlemede, invazif ve pahalı yöntemler yerine, kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinin değerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bunun için serum prolidaz aktivitesi ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-I) serum düzeylerinin tespit edilerek, bu değerlerin değişik çalışmalarla ortaya konmuş diğer biyokimyasal belirteçlerle karşılaştırılması planlanmıştır.

Bu çalışma, 28 HD, 16 PD (19 Kadın, 25 Erkek, ortalama yaş: $56,8 \pm 15,6$) hastası olmak üzere, toplam 44 SDBY hastasında yapılmıştır. Kontrol grubu olarak, 33 postmenapozal kadın (ort yaş: $56,5 \pm 7,0$) alındı. Hastalar RRT türüne bakılmaksızın, serum bAP düzeyleri temel alınarak üç gruba ayrılmıştır. $bAP \geq 20$ ng/ml (yaklaşık 77 U/l) olan hastalarda YKH (n=18, ortalama yaş: $58,3 \pm 13,$); serum bAP düzeyleri ≤ 50 U/L olan hastalarda DKH (n=14, ortalama yaş: $59,0 \pm 15,9$) (85,87) ve serum bAP düzeyi belirtilen iki değer arasında olan hastalarda da normal döngülü kemik hastalığı (n=12, ortalama yaş: $51,9 \pm 18,7$) olduğuna karar verilmiştir .

Hastaların IGF-I değerleri, kontrol grubuna göre, ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P < 0,001$). ÜKH türüne göre yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P > 0,05$). Bu bulgular, serum IGF-I düzeyinin, tek başına ÜKH'nın türünün belirlenmesinde tanısal bir belirteç olmadığını; diğer IGF VE IGFBP'lerle birlikte değerlendirildiğinde tanısal yetkinliği arttırabileceğini düşündürmüştür.

Hastaların serum prolidaz düzeyleri herhangi bir değişkenle ilişkili bulunmamıştır. ÜKH türlerine göre yapılan karşılaştırmalarda, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). Prolidaz aktivitesinin vücutta en fazla olduğu dokunun böbrek dokusu olduğu gösterilmiştir (38). Çalışmamızda yer alan SDBY hastalarının işlev gören böbrek dokuları çok düşük miktardadır. Bu nedenle, SDBY hastalarında serum prolidaz değerlerinin ÜKH türünün belirlenmesinde tanısal olmadığı sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

THE ROLE OF INSULIN LIKE GROWTH FACTOR (IGF-I) AND SERUM PROLIDASE ACTIVITY IN DETERMINING THE TYPE OF UREMIC BONE DISEASE

Chronic renal failure (CRF) is the progressive and irreversible degeneration of the nephrons and can be secondary to several diseases. The bone damage secondary to CRF is summarized as uremic bone disease (UBD).

In this study the type of UBD was aimed to be determined by use of the biochemical markers of the bone metabolism, instead of invasive and expensive methods. For this purpose, we planned to determine the serum prolidase and insulin like growth factor (IGF-I) levels, and then to compare the results with the other biochemical markers found by several other studies.

This study was performed on 44 patients with end stage renal failure of whom 28 were on hemodialysis and 16 were on peritoneal dialysis. There were 19 female and 25 male patients and the average age of the patients was 56.8 ± 15.6 years. The control group was consisted of 33 postmenopausal females (average age, $56,5 \pm 7,0$ years). Regardless with the RRT type, the patients were divided to three groups according to serum bone alkaline phosphatase (bAP) levels. The patients whose bAP levels was ≥ 20 ng/ml (approximately 77 U/l) were accepted as having high-turnover UBD (n=18, average age $58,3 \pm 13$ years), the patients whose bAP levels was ≤ 50 U/L accepted as having low-turnover UBD (n=14, average age $59,0 \pm 15,9$ years), and the patients whose bAP levels was between these two values were accepted as having bone disease with normal turnover (n=12, average age $51,9 \pm 18,7$ years).

The IGF-I levels of the patients were significantly higher than those of the control groups ($p < 0,001$). When the type of the uremic disease considered there was no statistical significance between the groups ($p > 0,05$).

These findings suggest that when considered separately serum IGF-I level is not a diagnostic marker of UBD but when considered with other IGF and IGFBP, the diagnostic value of IGF-I level could be increased.

The serum prolidase levels of the patients were found to have no relationships with the variables. There was no statistical significance when the types of the UBD were compared. ($p > 0,05$). The most prolidase-rich tissue of the human body is the kidney and there is almost no functional kidney tissue in the patients with end-stage renal failure. This was thought to be the reason of the similar serum prolidase results in patients with high and low-turnover UBD.

KAYNAKLAR

1. Akoğlu, E., Süleymanlar, G.: Kronik Böbrek Yetmezliği. (Derleyenler) İliçin, G., Biberoğlu, K., Süleymanlar, G., Ünal, S. İç Hastalıkları, 2. Baskı 1. Cilt. Ankara, Güneş Kitapevi, 8: 1298-1308, 2003.
2. Arata, J., Umemura, S., Yamamoto, Y., Hagiyan, M., Nohara, N.: Prolidase Deficiency; Its Dermatological Manifestations Some Additional Biochemycal Studies. Arch. Dermatol. 115: 62-67, 1979.
3. Arici, M., Erturk, H., Altun, B., Usalan, C., Ulusoy, S., Erdem, Y., Sivri, A., Yasavul, U., Turgan, C., Caglar, S.: Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients: A Comparative Study of Dual-Energy X-ray Absorbtiometry and Quantitative Ultrasound. Nephrol. Dial. Transplant. 15: 1847-1851, 2000.
4. Arnoud, C.D.: Hyperparathyoidism and renal failure. Kidney Int.: 489-95, 1973.
5. Baumgrass, R., Williamson, K., Price, P.: Identification of Peptide Fragments Generated by Digestion of Bovine and Human Osteocalcin with the Lysosomal Proteinase Cathepsin B, D, L, H and S. J. Bone. Miner. Res. 12: 447-455, 1997.
6. Black, D., Duncan, A., Duncan, S.P.: Quantitative Analysis of the Pyridinium Crosslinks of Collagen in Rine Using Ion-paried Reversed-phase High Performance Liquid Chromatography. Anal. Biochem. 169: 197-203, 1988.
7. Brenner, B.M., Lazarus, J.M.: Chronic Renal Failure: Harrison's Principles of İnternal Medicine, 12 th edition. 1: 1151-1156 1991.
8. Bricker, N.S., Slatapalsky, E., et al.: Calcium Phosphorus and bone in renal disease and transplantation. Arch. Intern Med. 123: 543-553, 1969.
9. Canalis, E., Mc Carthy, T.L., Centrella, M.: Growth Factors and Bone Remodeling. J. Clin. Investig. 81: 277-281, 1988.
10. Cehowska-Pasko, M., Palka, J.: Inhibition of Collagen Biosynthesis and Increases in Low Molecular Weight IGF-I Binding Proteins in the Skin of Fasted Rats. Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. 127: 49-59, 2000.
11. Chamberlain, P., Compston, J., Cox, T., Hayman, A., Imrei, R., Reynolds, K., Holmes, S.: Generation and Characterization of Monoclonal Antibodies to Human Type-5 Tartrate-resistant Acid Phosphatase: Development of a Specific Immunoassay of the Isoenzyme in Serum. Clin. Chem. 41: 1495-1499, 1995.

12. Champe, P.C., Harvey, R.A.: Lippincott's Biochemistry. In: Vella, F. (Ed): *Globular and Fibrous Proteins*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.: 25-46, 1994.
13. Chan, K., Spencer, E.M.: General Aspects of the IGF-BPs. *Endocrine*. 7: 95-97, 1997.
14. Cheung, C., Panesar, H.J., Swamin, A.R.: Immunoassay of a Tartrate-resistant Acid Phosphatase in Serum. *Clin. Chem*. 1: 679-686, 1995.
15. Coen, G., Ballanti, P., Bonucci, E., Calabria, S., Centorrino, M., Fassino, V., Manni, M., Mantella, D., Mazzaferro, S., Napoletano, I., Sardella, D., Taggi, F.: Bone Markers in the Diagnosis of Low Turnover Osteodystrophy in Hemodialysis Patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 13: 2294-2302, 1998.
16. Coen, G., Mazzaferro, S., Ballanti, P., Bonucci, E., Bondatti, F., Mani, M., Pasqali M., Perruzza I., Sardella, D., Spurio, A.: Procollagen Type I C-terminal Extension Peptide in Predialysis Chronic Renal Failure. *Am. J. Nephrol*. 12: 246-251, 1992.
17. Couttenye, M.M., D'Haese, P.C., Deng, J.T., Van Hoof, V.O., Verpooten, G. A., De Broe, M. E.: High Prevalence of Adynamic Bone Disease Diagnosed by Biochemical Markers in a Wide Sample of European CAPD Population. *Nephrol Dial Transplant*. 12: 2144-2150, 1997.)
18. Coverley, J.A., Baxter, R.C.: Phosphorylation of IGF-BPs. *Mol. Cell. Endocrinol*. 128: 1-5, 1997.
19. Davis, P.Y., Frazier, C.R., Shapiro, J.R., Fedarko, N.S.: Age-related Changes in Effects of IGF-I on Human Osteoblast Like Cells. *Biochem. J*. 324: 753-760, 1997.
20. Deftos, L.: Bone Protein and Peptide Assays in the Diagnosis and Management of Skeletal Disease. *Clin. Chem*. 37: 1143-1148, 1991.
21. Delmas, P.: Biochemical Markers of Bone Turnover: Methodology and Clinical Use in Osteoporosis. *Am. J. Med*. 91: 169-174, 1991.
22. Dong, H., Gao, X., Hirschberg, R., Vadgama, J., Kopple, J.: Impaired Action of Insulin-like Growth Factor I on Protein Synthesis and Degradation in Skeletal Muscle of Rats With Chronic Renal Failure: Evidence for a Post-receptor Defect. *J. Clin. Invest*. 97: 1064-1075, 1996.
23. Enres, D.B., Rude, R.K.: Mineral and Bone Metabolism. Burtis, A.K., Ashwood, E.R (Ed): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2 th ed.: W.B. Saunders Comp., Philadelphia: 1887-1973, 1994.

24. Erbağcı, A.B., Araz, M., Erağcı, A., Tarakçıoğlu, M., Namıduru, E. S.: Serum Prolidase Activity as Marker of Osteoporosis in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Biochemistry*. 35: 263-268, 2002.
25. Eriksen, E.F., Charles, P., Melsen, F., Mosekilde L., Risteli, L., Risteli J.: Serum Markers of Type I Collagen Formation in Degradation in Metabolic Bone Disease: Correlation With Bone Histomorphometry. *J. Bone Miner Res.* 8: 127-132, 1993.
26. Estivarez, C.E., Ziegler, T.R.: Nutrition and the IGF System. *Endocrine*.: 65-71, 1997.
27. Fedde, K.: Human Osteosarcoma Cells Spontaneously Release Matrix-vesicle-like Structure with the Capacity to Mineralize. *Bone. Miner.* 17: 145-151, 1992.
28. Feld, S., Hirschberg, R.: Growth Hormone, the Insulin-like Growth Factor System and the Kidney. *Endocr. Rev.* 17: 423-480, 1996.
29. Ferreira, MA.: Diagnosis of Renal Osteodystrophy: when and how to Use Biochemical markers and Non-invasive methods; when Bone Biopsy is Needed. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15 (Suppl. 5): 8-14, 2000.
30. Fukagawa, M.: Cell Biology of Parathyroid Hyperplasia in Uremia. *Am. J. Med. Sci.* 317: 377-382, 1999.
31. Garnero, P., Shin, W., Gineyis, E., Karpe, D, Delmas, E.: Comparison of New Biochemical Markers of Bone Turnover in Late Post-menopausal Osteoporotic Women in Response to Alendronate Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79: 1693-1700, 1994.
32. Gerakis, A., Hadjidakis, D., Kokkinakis, E., Apostolou, T., Raptis, S., Billis, A.: Correlation of Bone Mineral Density with the Histological Findings of Renal Osteodystrophy in Patients on Hemodialysis. *J. Nephrol.* 13: 437-443, 2000.
33. Gürdöl, F., Genç, S., Yalçın, Ö., Gültepe, M.: The Presence of Prolidase Activity in Amniotic Fluid and Its Evaluation as a Maturity Test. *Biol. Neonate.* 67: 34-38, 1995.
34. Halleen, J., Hentunen, T., Hellman, J., Vaananen, H.: Tartrate-resistant Acid Phosphatase from Human Bone: Purification and Development of an Immunoassay. *J. Bone. Miner. Res.* 11: 1444-1452, 1996.
35. Hassager, C., Jessen L.T., Podenphant, J., Thomsen K., Christiansen, C.: The Carboxy-terminal Pyridinoline Cross-linked Telopeptide of Type I Collagen in Serum as a Marker of Bone Resorption: The Effect of Nandrolone Decanoate and Hormone Replacement Therapy. *Calcif. Tissue Int.* 54: 30-33, 1994.

36. Hayman, A., Jones, S., Boyde, A., Foster, D., Colledge, W., Carlton, M., Evans, M., Cox, T.: Mice Lacking Tartrate-resistant Acid Phosphatase (acp 5) have Disrupted Endochondral Ossification and Mild Osteopetrosis. *Development* 122: 3151-3161, 1996.
37. Hoyland, J.A., Picton, M.L.: Cellular Mechanisms of Renal Osteodystrophy. *Kidney International*. 56 (Suppl. 73): 8-13, 1999.
38. Hui, K.S., Lajtha, A.: Prolidase Activity in Brain: Comparison with other Organs. *Journal of Neurochemistry*. 30: 321-327, 1978.
39. Hutchinson, A.J., Whitehouse, R.W., Boulton, H.F., Adams, J.E., Mawer, E.B., Freemont, T.J., Gokal, R.: Correlation of Bone Histology with Parathyroid Hormone, Vitamin D3 and Radiology in End-stage Renal Disease. *Kidney Int.* 44: 1071-1077, 1993.
40. Ibrahim, S., Mojiminiyi, S., Barron, J.: Pyridinium Crosslinks in Patients on Haemodialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 10: 2290-2294, 1995.
41. İyidoğan, Y.Ö., Gürdöl, F., Öner, P.: Serum Prolidaz Aktivitesinin Kemik Yapım-yıkım İndeksi Olarak Değerlendirilmesi. *İst. Tıp. Fak. Mecmuası*. 62:2-7, 1999.
42. Jain, S., Golde, D.W., Bailey, R., Geffner, M.E.: Insulin-like Growth Factor I Resistance. *Endocr. Rev.* 19: 625-646, 1998.
43. Jehle, P.M., Ostertag, A., Schulten, K., Schulz, W., Jehle, D.R., Stracke, S., Fiedler, R., Deubler, H.J., Keller, F., Boehm, B.O., Baylink, D.J., Mohan, S.: Insulin-like Growth Factor System Components in Hyperparathyroidism and Renal Osteodystrophy. *Kidney Int.* 57: 423-437, 2000.
44. Jones, J.I., Clemmons, D.R.: Insulin-like Growth Factors and their Binding Proteins: Biological Actions. *Endocr. Rev.* 16: 3-34, 1995.
45. K-Rylander, B., Flores, M., Wendel, M., Heinegard, D., Anderson, G.: Dephosphorylation of Osteopontin and Bone Sialoprotein by Osteoclastic Tartrate-resistant Acid Phosphatase. *J. Biol. Chem.* 269: 14853-14856, 1994.
46. Kuroki, T., Shingu, K., Koshihara, Y., Nobunaga, M.: Effects of Cytokines on Alkaline Phosphatase and Osteocalcin Production, Calcification and Calcium Release by Human Osteoblastic Cells. *Br. J. Rheumatol.* 33: 224-234, 1994.

47. Lau, K., Orishi, T., Wergedal, J., Singer, F., Baylink, D.: Characterization and Assay of Tartrate-resistant Acid Phosphatase Activity in Serum: Potential Use to Assess Bone Resorption. *Clin. Chem.* 33: 458-462, 1987.
48. Laurent, G.J.: Dynamic State of Collagen Degradation in Vivo and their Possible Role in Regulation of Collagen Mass. *American Journal of Physiology.* 252: 1-9, 1987.
49. Levey A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, T.A., Levin, A., Steffes, M.W., Hogg, R.J., Perrone, R.D., Lau, J., Eknoyan, G. : National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification and Stratification. *Annals of Internal Medicine.* 139: 137-147, 2003.
50. Liach, E., Massry, S.G.: On the Mechanism of Secondary Hyperparathyroidism in Moderate Renal Insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61: 601-606, 1985.
51. Lopez, G.E., Gonzalez, P.E., Delapiedra, C., Caramelo, C., Rapado, A.: Clinical Usefulness of Serum Carboxyterminal Propeptide of Procollagen I and Tartrate-resistant Acid Phosphatase Determination to Evaluate Bone Turnover in Patients with Chronic Renal Failure. *Miner. Electrolyte Metab.* 20: 259-264, 1994.
52. Lorho, R., Mourad, G., Couret, I., Argiles, A.: The Dialysis Patient with Persistent Elevation of Bone Alkaline Phosphatase After Para-thyroidectomy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13: 2394-2396, 1998.
53. Marks, N., Datte, K., Lahjta, K.: Prolidase Activity in Sciatic Nerve. *J. Neuro. Chem.* 17: 53-63, 1970.
54. Marx, S.J.: Mineral and Bone Homeostasis. Bennett, J.C., Plum, F. (Ed): *Cecil Textbook of Medicine*, 18 th ed.: WB Saunders Comp., Philadelphia:1351-1357, 1996.
55. Massry, S.G., Kopple, J.D.: Requirements for Calcium, Phosphorus, and Vitamin D, In: (eds) Mitch, W.E., Klahr, S.: *Nutrition and the Kidney*. 2'nd ed. Boston: Little, Brown.:96-113, 1993.
56. Milyk, W.: IGF-I Dependent Regulation of Prolidase Activity in Cultured Human Skin Fibroblast. *Mol. Cell. Biochem.* 189: 177-183, 1989.
57. Mohan, S.: IGF Binding Proteins in Bone Cell Regulation .*Growth. Regul.* 3: 65-68, 1993.
58. Myara , T., Mangeot, A., Fabre, M., Charpentier, C., Lemonier, A.: Plasma Prolidase Activity: A Possible Index of Collagen Catabolism in Chronic Liver Disease. *Clin. Chem.* 30: 211-215, 1984.

59. Myara, I.: Effect of Long Preincubation on the Two Forms of Human Erythrocyte Prolidase. *Clin. Chem. Acta.* 170: 263-270, 1987.
60. Nailk, R.B., Gosling, P., Price, C.P.: Comparative Study of Alkaline Phosphatase Isoenzymes, Bone Histology and Skeletal Radiography in Dialysis Bone Disease. *BMJ.* 1: 1307-1310, 1977.
61. Neil, C.D., Emil, L.S.: Purification and Some Properties Prolidase of Swine. *Kidney.Biol.Che.* 224: 261-275, 1956.
62. Oh, Y.: IGFbps and Neoplastic Models: New Concepts for Roles of IGFbps in Regulation of Cancer Cell Growth. *Endocrine.* 7: 115-117, 1997.
63. Pfeilschifter, J., Laukhuf, F., Muller-Beckmann, B., Blum, W., Pfister, T., Zeigler, R.: Parathyroid Hormone Increases the Concentration of Insulin-like Growth Factor I and Transforming Growth Factor β in Rat Bone. *J. Clin. Invest.* 96: 767-774, 1995.
64. Quarles, L., Lobaugh, B., Murphy, G.: Intact Parathyroid Hormone Overestimates the Presence and Severity of Parathyroid-mediated Osseous Abnormalities in Uremia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75: 145-150, 1992.
65. Rajaram, S., Baylink, D.J., Mohan, S.: IGFbs in Serum and other Biological Fluids. *Endocr. Rev.* 18: 801-831, 1997.
66. Recker, R.R.: Bone Biopsy and Histomorphometry in Clinical Practice, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 3 th Edition, (Ed) Favus, M.J. New York. Lippincott Raven: 164-167, 1996.
67. Reichel, H., Esser, A., Roth, H.J., Gayk, H.S.: Influence of PTH Assay Methodology on Differential Diagnosis of Renal Bone Disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19: 759-768, 2003.
68. Ricco, H., Ripoll, E., Revilla, M., Relea, P., Villa.: I β 2-microglobulin in Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 53: 78-80, 1993.
69. Rojkind, M., Dunn, M.: Hepatic Fibrosis . *Gastroenterology.* 76: 849-863, 1979.
70. Rosen, J.C.: Serum Insulin-like Growth Factors and Insulin-like Growth Factor-binding Proteins: Clinical Implications. *Clinical Chemistry:* 15-29, 2000.
71. Rosen, C.J., Conover, C.: Growth Hormon, Insulin Like Growth Factor I Axis in Aging: A Summary of an NIA Sponsored Symposium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 3919-3922, 1997.

72. Rudman, D., Feller, A.G., Nelrag, H.S.: Effect of Human GH in Men Over Age 60. *N. Engl. J. Med.* 323: 52-60, 1990.
73. Salman, W.D., Duaghaday, W.H.: A Hormonally Controlled Serum Factor which Stimulates Sulphate by Cartilage in Vitro. *J. Lab. Clin. Med.* 49: 825-836, 1957.
74. Schmid, T.M., Mayre, R., Jeffery, J.J., Linsenmeyer, T.F.: Collagen Contains Two Cleavage Sites for a Vertebrate Collagenase. *Journal of Biological Chemistry.* 261: 4184-4189, 1986.
75. Seargeant, L.E., Stinson, R.A.: Evidence that Three Structural Genes Code for Human Alkaline Phosphatase. *Nature.* 281: 152-154, 1979.
76. Sherrad, D.J., Baylink. D.J., Wergedal, J.E., Maloney, N.: Quantitative Histological Studies on the Pathogenesis of Uremic Bone Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 119-135, 1974.
77. Sherrard, D.J., Hercz, G., Per, Y., Maloney N.A., Greenwood, C., Manuel, A., Saiphoo, C., Fanton, S.S., Serge, G.V.: The Spectrum of Bone Disease in End Stage Renal Failure: An Evolving Disorder. *Kidney Int.* 43: 436-442, 1993.
78. Slatopolsky, E.A., Burke, S.K., Dillon, M.A.: A Nonabsorbed Calcium and Aluminum-free Phosphate Binder, Lowers Serum Phosphorus and Parathyroid Hormone. *Kidney Int.* 55: 299-307, 1999.
79. Slatopolsky, E.A., Weerts, C., Thielan, J.: Marked Suppression of Secondary Hyperparathyroidism by Intravenous Administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in Uremic Patients. *J. Clin. Invest.* 74: 2136-2143, 1984.
80. Spindler, A., Paz, S., Berman, A., Lucero, E., Contino, N., Penalba, A., Tirado, S., Santana, M., Zeballos, A.C.: Muscular Strength and Bone Mineral Density in Haemodialysis Patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12: 128-132, 1997
81. Stepan, J., Silinkova, M.E., Havranek, T., Formankova, J., Zichova, M., Lachmanova, J., Strakova, M., Broulik, P., Pacovsky, V.: Relationship of Plasma Tartrate Resistant Acid Phosphatase in Hyperparathyroidism. *Clin. Chem. Acta.* 133: 189-200, 1983
82. Tonshoff, B., Powell, D.R., Zhao, D., Durham, S.K., Coleman, M.E., Domene, H.M., Baxter, R.C., Moore, L.C., Kaskel, F.J.: Decreased Hepatic Insulin-like Growth Factor (IGF) I and Increased IGF Binding Protein -1 and -2 Gene Expression in Experimental Uremia. *Endocrinology.* 138: 938-946, 1997.

83. Tseng, S.C.G., Smuckler, E.A., Stern, R.: Types of Collogen Synthesized by Normal Rat Liver Hepatocyt in Primary Cultur. *Hepatology*. 3: 955-961,1976.
84. Tüzün, F., Akarırmak, Ü., Dinç, A.: Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz: Osteoporozda Kemik Yoğunluk ölçümleri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Yayınları. İstanbul, Türkiye. 8: 69-83, 2002.
85. Urena, P., de Vernejoul, M.C.: Circulating Biochemical Markers of Bone Remolding in Uremic Patients. *Kidney Int.* 55: 2141-2156, 1999.
86. Urena, P., Ferreira, A., Kung, V., Morieu, C., Simon, P., Ang, K., Souberbielle, J., Segre G., Drüeke, T., de Vernejoul, M.: Serum Pyridinoline as a Specific Marker of Collagen Breakdown and Bone Metabolism in Hemodialysis Patients. *J. Bone. Miner. Res.* 10: 932-939, 1995.
87. Urena, P., Hruby, M., Ferreira, A., Ang, K., de Vernejoul, M.: Plasma Total Versus Bone Alkaline Phosphatase as Marker of Bone Turnover in Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 506-512, 1996.
88. Urena, P., Prieur, P., Petrover, M.: Phosphatase Alcaline D'origine Osseuse chez les Patients Hemodialyses. *La Presse Medicale* 25: 1320-1325. 1996.
89. Uysal, A.R.: Kemik ve Mineral Metabolizması. (Derleyenler) İliçin, G., Biberoğlu, K., Süleymanlar, G., Ünal, S. İç Hastalıkları, 2. Baskı 1. Cilt. Ankara, Güneş Kitapevi, 12: 2449-2456, 2003.
90. Veldhuis, J.D., Iranmanesh, A., Weltman, A.: Elements in the Pathophysiology of Diminished GH Secretion in Aging Humans. *Endocrine*. 7: 41-48, 1997.
91. Weiss, M.J., Junal, R., Henthorn, P.S., Kadesch, T., Harris, H.: Structure of the Human Liver/Bone/Kidney-type Alkaline Phosphatase Gene. *J. Biol. Chem.* 263: 12002-12010, 1998.
92. Whittaker, K., Cox, T., Moss, D.: An Immunoassay of Human Band 5 ('Tartrate-resistant') Acid Phosphatase that Involves the Use of Anti-porcine Uteroferrin Antibodies. *Clin. Chem.* 35: 86-89, 1989.
93. Zapf, J., Schmid, C., Froesch, E.R.: Biological and Immunological Properties of IGF-I and IGF-II. *Clin. Endocrinol. Metab.* 13: 7-12, 1984.

94. Zhang, R., Ducy, P., Karsenty, G.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 Inhibits Osteocalcin Expression in Mouse Through an Indirect Mechanism. *J. Biol. Chem.* 272: 110-116, 1997.
95. Zuyderhoudt, F.M.C, Brugman, A.M., Smit, J.J.H., Jong, L.: Plasma Prolidase in the Rat: No Index of Liver Fibrosis. *Clinical Chemistry.* 31: 4,1985.

