

T.C. SAĞLIK
BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA BÖLÜMÜ
Şef: Dr. Gülsevim SAYDAM
Tez Danışmanı: Doç.Dr. Doğan YÜCEL

**HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
“UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCİN” DÜZEYLERİ**

Medine BİTİGİÇ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2010

ÖZET**HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
“UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCIN” DÜZEYLERİ**

Medine BİTİGİÇ

Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Bölümü

Renal osteodistrofi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında yaygın görülen bir komplikasyondur ve kemik kırığı, mortalite ve morbiditede önemli artışa yol açar. Böbrek yetmezliği hastalarında renal fonksiyondan etkilenmeyecek ama kemik döngüsünü belirlemede kullanılabilecek biyokimyasal belirteçler gerekmektedir. Serum osteokalsini (OC), K vitaminine bağlı üç gamakarboksi glutamik asit kalıntısı içeren kemiğe spesifik bir proteindir. “Undercarboxylated osteocalcin” (ucOC) osteokalsinin gama karboksilasyona uğramamış inaktif formudur. ucOC’e hidroksiapatit kristalleri bağlanamaz ve bu durum sonucunda kemik matriksinde değişiklikler meydana gelir. Çalışmamızda hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) uygulanan hastalarda ucOC’in bir kemik döngüsü göstergesi olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca ucOC’nin osteokalsin (OC), kemik spesifik ALP (K-ALP), kalsitonin, D vitamini, intakt paratiroid hormon (iPTH), kalsiyum (Ca), fosfat (P), magnezyum (Mg) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilişkilerine bakıldı. Çalışma grubu, 24 HD, 30 PD, ve 30 sağlıklı kontrolden oluşuyordu. ucOC ölçümünde, karboksile osteokalsinin baryum sülfat (BS) ve hidroksiapatit (HA) ile bağlanma özelliğinden yararlanıldı. Karboksile OC’nin çöktürülmesinden sonra supernatanda ELISA yöntemi ile ucOC ölçümü yapıldı. KBY’de ucOC(BS) ve ucOC(HA) düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksekti. Bu yükseklik hem HD, hem de PD grubu için geçerliydi. HD grubunda ucOC düzeyleri PD grubuna göre yüksekti. HD işlemi ucOC düzeylerini etkilemektedir. HD çıkış kanlarında ucOC düzeyleri, HD giriş kanlarına göre düşüktür. Ancak %ucOC düzeyleri, beklenenin tersine, gruplar arasında fark göstermemiştir. Bunun nedeni KBY’de serumda artan değişik OC fragmanları olabilir. ucOC(BS) ve ucOC(HA) düzeyleri diğer kemik belirteçleri OC, K-ALP, ALP, iPTH, P ve Mg ile iyi bir korelasyon gösterdi. Ayrıca ucOC(BS) ve ucOC(HA) düzeyleri ile KMY değerleri arasında negatif anlamlı bir korelasyon bulundu. iPTH kesim düzeylerine göre yüksek ve düşük dönüşümlü ROD gruplarında da ucOC iyi bir ayırım ortaya koymuştur. Yöntem kalitesi olarak baryum sülfat ile çöktürme, bizim sonuçlarımıza göre, hidroksiapatit ile çöktürmeden daha iyi sonuç vermiştir. UcOC, son aşama böbrek yetmezliğinde HD ve PD uygulanan hastalarda kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde yararlı bir belirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, Periton diyalizi, Undercarboxylated osteocalcin, Osteokalsin. Kemik spesifik alkalen fosfataz, Paratiroid hormon, Renal osteodistrofi

ABSTRACT

SERUM “UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCIN” LEVELS IN HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Medine BİTİGİÇ

Ministry of Health

Ankara Training and Research Hospital

Department of Medical Biochemistry

Renal osteodystrophy is a common complication in chronic renal failure (CRF) patients and leads to substantial increases in bone fracture, mortality and morbidity. For patients with renal failure biochemical indicators are required to determine bone turnover that are unaffected from renal functions. Serum osteocalcin (OC) is a bone specific protein that contains three residues of γ -carboxyglutamic acid “Undercarboxylated osteocalcin” (ucOC) is the inactive form of OC that is not subjected to gamma carboxylation. Hydroxyapatite crystals cannot form bonds with ucOC, which results in changes in the matrix of the bones. In our study, we investigated whether the ucOC is an indicator of bone turnover for patients treated with hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD). Furthermore, we have examined the relationships between ucOC levels and other bone indicators such as osteocalcin, bone specific alkaline phosphatase (B-ALP), calcitonin, vitamin D, intact parathyroid hormone (iPTH), calcium (Ca), phosphate (P), magnesium (Mg) and bone mineral density (BMD). Study group was consisted of 24 HD, 30 PD patients and 30 control subjects. ucOC measurements were based on precipitation of carboxylated OC with barium sulfate or hydroxyapatite. After precipitation, ucOC was measured in supernatant by ELISA. In CRF, ucOC(BS) and ucOC(HA) levels were higher than those of healthy controls. Increased ucOC levels were present both in HD and PD groups. The ucOC levels in HD group were higher than those of PD group. HD process has an effect on ucOC levels. ucOC levels in samples after HD were lower than in samples before HD. But there is no difference between groups for ucOC% levels. This may result from various OC fragments increased in blood in CRF. We observed that ucOC(BS) and ucOC(HA) levels for CRF were higher compared to that of control group and statistically significant. ucOC (BS) and ucOC (HA) levels were positively correlated with OC, B-ALP, ALP, iPTH, P and Mg levels. There were negative and significant correlations between ucOC(BS), ucOC(HA) levels and BMD values. ucOC has a good discrimination power for both high and low turnover ROD groups. According to our study, precipitation with barium sulfate gave better results than hydroxyapatite. UcOC is a useful marker to evaluation of bone metabolism in patients undergone hemodialysis or peritoneal dialysis in end stage renal failure.

Key words: Hemodialysis, Peritoneal dialysis, Undercarboxylated osteocalcin, Osteocalcin, Bone specific alkaline phosphatase, Parathyroid hormone, Bone turnover, Bone mineral density.

ÖNSÖZ

Başta Şefimiz Dr. Gülsevim Saydam'a,

Asistanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her konuda destekleyici ve hoşgörülü tavrıyla ışık tutan, hocam, Doç. Dr. Doğan Yücel'e;

Uzm. Dr. Vildan Fidancı'ya;

Hastalarımın toplanması aşamasında gerekli desteği sağlayan Uzm. Dr. Alper Azak'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım başasistanım ve abim Mehmet Şeneş'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlarıma;

Dört yıl boyunca beraber çok şey paylaştığım asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmamda bana çok yardımcı olan Bio. Sema Arslan, Tek. Hatice Ünal ve Tek. Zühra Fıncıoğlu'na

Her zaman mutlulukla hatırlayacağım diğer çalışma arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca bana her zaman bana destek olan canım annem, ikiz kardeşim ve tüm aileme;

Yanımda olamasa da varlığını ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili babama;

Her an yanımda olan, desteğini esirgemeyen canım Fatih'ime

Teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	4
2.1.1. Fiziopatolojisi.....	4
2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	5
2.1.3. Kronik böbrek hastalığının evreleri.....	5
2.1.4. Kronik böbrek hastalığının belirlenmesi.....	7
2.2.5. Kronik böbrek yetmezliğinin tedavisi.....	7
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kemik metabolizması.....	9
2.2.1. KBY’de kemik mineral bozukluğu ve osteoporoz.....	9
2.3.2. Renal osteodistrofi.....	10
2.3.3. Renal osteodistrofinin klinik bulguları.....	13
2.3.4. Renal osteodistrofi tanısı.....	13
2.4. Kemik Metabolizması.....	13
2.4.1. Kemik yapımı.....	14
2.4.2. Kemik yıkımı.....	14
2.4.3. Biyokimyasal kemik yapım ve yıkım belirteçleri.....	14
2.4.4. Kemik mineral metabolizması ve düzenleyen hormonlar.....	23
2.5. K Vitamini.....	28
2.6. Undercarboxylated Osteocalcin.....	29
2.6.1. Serum undercarboxylated osteocalcin ölçümü.....	31
2.7. Kemik Kütlesini Ölçme Teknikleri.....	31
2.7.1. Dual Enerji X Ray Absorbsiyometri.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları.....	34
3.2. Örnek Alınışı ve Hazırlanışı.....	34
3.3. Kullanılan Ayraçlar ve Cihazlar.....	36
3.4. ucOC Ölçüm Çalışmasının Basamakları.....	37

3.4.1.	Baryum sülfat ile ucOC elde edilmesi.....	37
3.4.2.	Hidroksiapatit ile ucOC elde edilmesi.....	37
3.5.	OC Ölçüm Prensipleri.....	38
3.6.	Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü.....	38
3.7.	ucOC Ölçüm Yöntemleri Doğruluğu ve Tekrarlanabilirliği.....	38
3.7.1.	Tekrarlanabilirlik çalışması.....	39
3.7.2.	Geri Kazanım çalışması.....	39
3.8.	İstatistiksel Analiz.....	39
4.	SONUÇLAR.....	40
4.1.	HD, PD ve Kontrol Gruplarında Ölçülen Parametreler.....	40
4.2.	HD, PD ve Kontrol Grupları Arasında Ölçülen Kemik Belirteçlerinin Karşılaştırılması.....	42
4.3.	HD, PD ve Kontrol Grupları Arasında KMY Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	47
4.4.	HD, PD ve Kontrol Grupları Ölçülen Kemik Metabolizması Belirteçlerinin “Boxplot” Grafikleri.....	50
4.5.	HD, PD ve Kontrol Grupların KMY Değerlerinin “Boxplot” Grafikleri.....	58
4.6.	HD, PD ve Kontrol Gruplarında Ölçülen Biyokimyasal Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar.....	63
4.7.	HD, PD ve Kontrol Gruplarında Elde Edilen KMY Değerleri ile Kemik Belirteçleri Arasındaki Korelasyonlar.....	63
4.8.	Yöntemin Tekrarlanabilirlik ve Doğruluk Çalışması.....	75
4.8.1.	Tekrarlanabilirlik çalışması.....	75
4.8.2.	Geri Kazanım Çalışması.....	78
4.8.3.	ucOC(BS) ve ucOC(HA) sonuçlarının Deming regresyon analizi ile gösterilmesi.....	89
4.9.	Osteoporoz ve ROD tanısında kullanılan değişkenlerin ROC analizi.....	80
5.	TARTIŞMA.....	84
5.1.	KBY’de ucOC ve Kemik Belirteçleri.....	85
5.2.	KBY’de KMY Değerleri ve Kemik Belirteçleri Arasındaki İlişki.....	90
5.3.	ucOC Ölçüm Yöntemlerinin Değerlendirilmesi.....	93
5.4.	Sonuç ve Öneriler.....	95
6.	KAYNAKLAR.....	96
7.	EKLER	

KISALTMALAR

ACP	: Asit fosfataz
ALP	: Total alkalen fosfataz
APD	: Aralıklı periton diyalizi
ApoE	: Apolipoprotein E
Ca	: Kalsiyum
CTP	: Tip I kollajenin çapraz bağlı C telopeptit ürünleri
DBP	: D vitamini bağlayan protein
DEXA	: Dual enerji X-ray absorbsiyometri
DM	: Diabetes mellitus
DNP	: Diyabetik nefropati
DPD	: Deoksipiridinolin
Gla	: Gama glutamik asit
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGHL	: Glikozil-galaktozil-hidroksilizin
GHL	: Galaktozil hidroksilizin
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
iCa	: İyonize kalsiyum
IQR	: Çeyrekler arası aralık
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
K-ALP	: Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
K1	: Phylloquinone
K2	: Menaquinone
K/DOQI	: National kidney foundation kidney disease outcomes quality initiative
L1	: 1. Lomber vertebra
L2	: 2. Lomber vertebra
L3	: 3. Lomber vertebra

L4	: 4. Lomber vertebra
M	: Ortanca
NTP	: Tip I kollajenin çapraz bağlı N telopeptit rnleri
OC	: Osteokalsin
OHP	: Hidroksiprolinin
PD	: Periton diyalizi
PICP	: Karboksi (C-) terminal propeptit
PINP	: Amino (N-) terminal propeptit
PTH	: Paratiroid hormon
PYD	: Piridinolin
ROD	: Renal osteodistrofi
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TRAP	: Tartarata dirençli asit fosfataz
ucOC	: Undercarboxylated osteocalcin
ucOC(BS)	: Baryum sülfat ile elde edilen undercarboxylated osteocalcin
ucOC(HA)	: Hidroksiapatit ile elde edilen undercarboxylated osteocalcin
%R	: % geri kazanım
%VK	: % Varyasyon katsayısı
1,25(OH)₂D	: 1.25 dihidroksi vitamin D ₃
25(OH)D₃	: 25 hidroksi vitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, kemik dışı kalsifikasyonlar ve renal kemik hastalıkları önemli bir problemdir. Böbrek yetmezliği hastalarında mineral ve kemik metabolizma bozuklukları böbrek fonksiyon kaybı derecesi ile orantılıdır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında böbrekte fonksiyon kaybına bağlı olarak D vitamini eksikliği ve fosfat retansiyonu sonucunda serum kalsiyum düzeyi azalır. Bu durum paratiroid hormonu salınımını artırır. Bunun sonucunda kemik döngüsü artar ve mineralizasyon defektleri meydana gelir (1). KBY'li hastalarda ROD en sık görülen kemik patolojisidir. Diyaliz hastalarında mineral ve kemik metabolizma bozuklukları kardiovasküler kalsifikasyonlar, kemik kırığı, morbidite ve mortalite risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (2). Bundan dolayı böbrek yetmezliği hastalarında kemik ve mineral bozukluklarını belirlemek önemlidir. Kemik hastalıklarının tanısında Kemik biyopsisi altın standarttır. Son birkaç yılda, üremik kemik hastalığında kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde non-invazif yöntemler 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 gibi invazif ve /veya pahalı prosedürlere gerek duyulmaktadır (3). Bu nedenle, üremik hastalarda kemik metabolizmasının ölçülmesinde kullanılabilecek spesifik biyokimyasal belirteçler gerekmektedir. İdeal biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri kemik için spesifik olmalıdır ve toplam iskelet aktivitesini yansıtmalıdır. İntakt paratiroid hormon, osteokalsin, D vitamini, kemik spesifik alkale fosfataz, tartarata dirençli asit fosfataz izoform 5b, kalsitonin, deoksipiridinolin, kalsiyum ve fosfor gibi biyokimyasal parametreler ve kemik mineral dansitesi tanı ve takipte kullanılan kemik metabolizması ile ilişkili belirteçlerdir (4).

Serum osteokalsin, K vitaminine bağlı üç tane Gla içeren kemiğe spesifik bir proteindir. Kemik yapımını gösteren bir belirteçtir. Osteokalsinde bulunan Gla rezidülerinin karboksilasyonu, osteokalsinin hidroksiapatitlere bağlanması için önemlidir. K vitamini, osteokalsinin Gla rezidülerinin posttranslasyonel gama karboksilasyonunda rol alan önemli bir kofaktördür. K vitaminine bağlı gama karboksilasyon, osteokalsinin aktifleşmesini sağlar. Gama karboksilasyona

uğramamış form ise undercarboxylated osteocalcin (ucOC) olarak adlandırılır. ucOC'e hidroksiapatit kristalleri bağlanamaz ve bu durum sonucunda kemik matriksinde değişiklikler meydana gelir (5, 6). K Vitamininin nutrisyonel durumu belirlemede UcOC, sensitif bir belirteçtir (7).

Çeşitli hasta gruplarında ucOC çalışılmıştır. Yaşlı kadınlarda Vitamin K eksikliğine bağlı ucOC artışı sonucunda kalça ve femur başı kırık riskinin arttığı, kemik mineral dansitesinin azaldığı görülmüştür. Vitamin K durumu ve ucOC arasında ters bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (8, 9). Tip 2 diyabetli ve postmenapozdaki kadınların ilk dönemlerinde ucOC düzeyinin arttığı gösterilmiştir (10). Bilateral ooforektomiden sonra serum “undercarboxylated osteocalcin” düzeyinin hızlı şekilde arttığı fakat osteokalsinde aynı değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (11).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, ucOC'nin renal kemik hastalıkları ile arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. Diyaliz hastalarında hem K vitamin düzey değişiklikleri, hemde hiperparatiroidizm sonucunda oluşan ucOC kemik metabolizma bozuklarının patogeneğinde rol alabilir. Yapılan bir çalışmada hemodializ hastalarında suboptimal K vitamini eksikliği hiperparatiroidizm prevalansı ve kemik kırık riskinde artış ile ilişkili görülmüştür. Bu çalışmada paratiroid hormon ve K vitamini arasında ters orantılı anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (12). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında birçok kemik belirteci çalışılmış olmakla birlikte literatürde ucOC ile renal kemik hastalıkları arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli sayıda araştırma yoktur.

ucOC düzeyi, indirekt olarak osteokalsindeki glutamik asit rezidülerinin baryum sülfat ya da hidroksiapatite bağlanma özelliğinden yararlanarak ölçülmektedir. Örnek, karboksile OC baryum sülfat ya da hidroksiapatit ile presipite edildikten sonra, üste kalan süpernatanda ucOC kalmaktadır ve immünokimyasal olarak ucOC ölçülmektedir (13). Ayrıca ucOC düzeyi ELISA yöntemi ile direkt ölçülmektedir. Bu teknikte ucOC ölçümü için, spesifik iki monoklonal fare ve sığır antikoru (OC4-5 ve OCG3) kullanılmaktadır. Bu antikorlar karbosile olmamış osteokalsine yüksek özgüllük gösterirken, karboksile osteokalsin için spesifik değildir. Standart olarak, rekombinant insan ucOC kullanılmaktadır. Bu direkt yöntem, indirekt yöntemle göre daha spesifiktir ve karboksile osteokalsin ile daha az interfere olur (14).

Çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında serum ucOC düzeyi ile renal kemik döngüsü arasındaki ilişkiyi göstermeyi; hasta ve kontrol örneklerinde ucOC düzeylerinin, kemik mineral yoğunluğu, osteokalsin, intakt paratiroid hormon, kalsitonin, kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfat, kemik spesifik alkalen fosfataz ve D vitamini düzeyleri ile korelasyonunu belirlemeyi amaçladık. Ayrıca osteokalsinin baryum sülfat ve hidroksiapatit bağlanma özelliğinden yararlanarak indirekt ölçülen ucOC düzeylerinin karşılaştırılmasını planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), giderek artan insidansı ve prevalansı, yüksek maliyeti ve kötü klinik sonuçları açısından dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH, çeşitli nedenlere bağlı olarak, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) zamanla gelişen ilerleyici ve geri dönüşümsüz azalmadır. Bu olay, kalıcı nefron kaybının göstergesidir. Böbrek hasarının varlığı, böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın gösterilmesi ile ortaya konulur. Böbreğin, fonksiyonel veya yapısal bozukluğunun (GFR azalması ile birlikte olan ya da olmayan) 3 ay veya daha fazla sürmesi veya GFR'nin 60 mL/dk/1.73m² değerinin altında 3 ay ve daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanır (15) .

KBH, nefron sayı ve fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla Son Dönem Böbrek Yetmezliğine (SDBY) götüren, pek çok etiyolojik sebebi olan, patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen renal fonksiyonun geri dönüşümsüz (irreversible) kaybı ile karakterizedir ve tedavi olarak hastaya diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (16).

2.1.1. KBH'nın fizyopatolojisi

KBH fizyopatolojisi, altta yatan etiyolojiye spesifik başlatıcı nedenler, ayrıca renal kitlenin uzun sürede azalması ile ortaya çıkan mekanizmaları içermektedir. Renal kitlede azalma geriye kalan nefronların fonksiyonlarında artma ve hipertrofiye sebep olur. Kompansatuvar hipertrofi, vazoaaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Bu durum başlangıçta adaptif olarak gelişen hiperfiltrasyonla ilişkilidir. Hiperfiltrasyon ise glomerüler kapiler basınç ve glomerüler kan akımının artması sonucu oluşur. Kısa süreli bu değişiklikler kalan nefronlarda skleroza zemin hazırlayan maladaptif olayları başlatır. Artmış renin anjiyotensin sistemi aktivitesi, hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona, hem de maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur (15).

2.1.2. KBH'nın etyolojisi ve risk faktörleri

Amerika Birleşik Devletlerinde KBH'nin en sık rastlanan iki nedeni; diyabetik nefropati (DNP) ve hipertansiyondur (HT). Buna karşılık, diğer ülkelerin çoğunda, glomerülonefritler ve piyelonefrit KBH'nin en önemli nedenleridir. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalarda, KBY'li olguların %20-25'inde etiyolojinin belirsiz olduğu, önde gelen belirli nedenler arasında sırasıyla DNP, kronik glomerülonefrit, HT ve kronik piyelonefritin bulunduğu gözlenmiştir (17).

Epidemiyolojik çalışmalar, bazı klinik ve sosyodemografik özelliklerin, (özellikle böbrek yetmezliğinde) KBH için bir risk artışı taşıdığını göstermiştir. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi KBH'nin olumsuz sonuçlarının önlenmesini kolaylaştırabilir (15). KBH için risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

2.1.3. KBH'nın evrelendirilmesi

GFR'deki azalmanın süresi hastadan hastaya, renal lezyonun tipine, sistemik hipertansiyonun varlığına ve şiddetine, diyetle ilişkili çeşitli faktörlere ve eşlik eden diğer hastalıklara göre değişmektedir. KBH'de hastalığın evresi böbrek fonksiyon kaybının düzeyine göre belirlenmektedir (18).

KBH için ortak bir evreleme sistemi, 2002 yılında National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Çalışma Grubu tarafından, net kriterler şeklinde ortaya konulmuştur. Her ne kadar bu grup tarafından belirlenen eşik değerler, GFR'nin ampirik bir şekilde gruplanmasıyla belirlenmiş olsa da, hastalarda tedavinin düzenlenmesi ve kılavuzların uygulanması açısından kolaylık sağlaması nedeniyle, pratikte sıkça kullanılmaktadır. K/DOQI sınıflamasında GFR'ye göre hastalar 5 evreye ayrılır (Tablo 2) (15).

Tablo 1. KBH için risk faktörleri (19)

Risk faktörü	Tanım	Örnek
Yatkınlık faktörleri	Böbrek hasarına artan yatkınlık	İleri yaş, aile hikayesi, böbrek kitlesinde azalma, düşük doğum aralığı, ırk veya etnik köken, düşük gelir ve eğitim
Başlangıç faktörleri	Direkt böbrek hasarını başlatan	Diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, idrar yolu taşları, alt idrar yolu tıkanıklığı, ilaç toksitesi
İlerleme faktörleri	Böbrek hasarını kötüleştiren ve böbrek fonksiyonundaki azalmayı hızlandıran nedenler	Yüksek proteinüri seviyesi, yüksek kan basıncı, kötü glisemik kontrol, sigara içimi
Son dönem faktörleri	Böbrek yetmezliği, morbidite ve mortalitede artış	Düşük diyaliz sıklığı, geçici vasküler giriş, anemi, düşük albumin, geç bildirim

Tablo 2. K/DOQI'ye göre KBH'nın evreleri (15)

Evre	Tanım	GFR (mL/ dk/ 1.73 m ²)	İlişkili bulgular
1	Böbrek hasarı ile birlikte normal veya artmış GFR	≥90	Albuminüri, hematüri
2	Böbrek hasarı ile birlikte GFR'de hafif derecede azalma	60-89	Albuminüri, hematüri
3	GFR'de orta derecede azalma	30-59	Hipertansiyon, sekonder hiperparatiroidi
4	GFR'de ileri derecede azalma	15-29	Anemi gelişmesi
5	Böbrek yetmezliği	<15/diyaliz	Sodyum ve su tutulması ve üremik sendrom bulgularının gelişmesi

2.1.4. KBH'nın belirlenmesi

Böbrek hasarı genellikle böbrek biyopsisinden çok, biyokimyasal belirteçler ile araştırılır. KBH'nın belirlenmesinde iki test, albuminüri ve GFR yeterlidir. K/DOQI çalışma grubuna göre; böbrek hasarının en önemli belirteci inatçı proteinüridir (20, 21). Hasarın diğer belirteçleri, idrar sedimentindeki, kan ve idrarın biyokimyasal ölçümlerindeki ve görüntüleme incelemelerindeki anormalliklerdir.

2.1.5. Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) tedavisi

KBY 'de tedavi, konservatif tedavi ve renal replasman tedavisi olmak üzere iki ana grupta ele alınabilir.

Konservatif tedavi: Hastada malnütrisyon bulunmamak şartıyla, ortalama protein alımı 0.6-0.8 g/kg ile sınırlandırılmalıdır. Alınacak sıvı miktarı, idrar miktarı ve diğer sıvı kayıpları dikkate alınarak hesaplanmalıdır. Hiperfosfatemi için; diyetle fosfat kısıtlanmalı ve oral fosfor bağlayıcı ilaçlar (kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat) ile fosfatın bağlanması sağlanmalıdır. Sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofinin önlenmesi için, aktif D vitamini verilmelidir. Gelişen anemi için de, hastada demir açığı tamamlandıktan sonra eritropoetin kullanılabilir.

Renal replasman tedavisi: SDBY, endojen böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir klinik tablodur. Hayatı tehdit eden üremiden korunmak için, böbrek transplantasyonu veya sürekli diyaliz uygulaması gerekmektedir.

Diyaliz genel olarak; bir solüsyonun solüt (çözülmüş madde) içeriğini, yarı geçirgen bir membran vasıtasıyla bir başka solüsyon ile karşılaştırarak, konsantrasyon farkına bağlı olarak diffüzyon yolu ile değiştirme işlemidir. Yarı geçirgen membran düşük molekül ağırlıklı solütlerin geçmesine izin verirken, büyük molekülleri geçirmez. Diyaliz, atıkları uzaklaştırır ve böbrek yetersizliği ile ilişkili sıvı elektrolit ve asit baz dengesini sağlar.

Son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde, diyaliz seçenekleri; evde veya hastane koşullarında olmak üzere periton diyalizi (PD) ve hemodiyalizdir (HD).

Periton diyalizi

PD basit, rahat ve ucuz olması nedeni ile kronik böbrek hastalarında yaygın olarak kullanılan renal replasman tedavi yöntemidir. PD, sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran zar vasıtasıyla, su ve solütlerin transportuna dayanır. Bu kompartmanlar; peritoneal kapillerlerdeki kan ve periton boşluğundaki diyaliz solüsyonudur. Periton zarı, periton boşluğunu sınırlayan seröz bir zardır. Yetişkinlerde peritoneal membranın yaklaşık ortalama yüzey alanı vücut yüzey alanına eşittir ve 1-2 m² arasındadır. Diyalizer olarak rol oynayan periton, farklı özellikte porlar içeren, heterojen ve yarı geçirgen bir membrandır (22). Toksik maddeler, difüzyon ve ultrafiltrasyon ile kandan ve çevre dokulardan, periton membranı aracılığı ile diyaliz solüsyonuna geçer. Diyalizat drene edildiği zaman, atık maddeler ve suyun fazlası vücuttan uzaklaştırılmış olur (23). Vücuttan uzaklaşan su ve solüt miktarı; bekleme süresi boyunca periton boşluğuna geçen ve periton boşluğundan absorbe edilen su ve solüt miktarı arasındaki dengeye bağlıdır (24).

PD değişimleri sırasında, sıvı ve solütlerin uzaklaştırılma işleminde; difüzyon, ultrafiltrasyon ve lenfatik drenaj (absorpsiyon) rol oynamaktadır. Periton boşluğundan bu absorpsiyon, kapiller dolaşım ve lenfatikler aracılığıyla gerçekleşir. Küçük solütlerin geçişinde temel mekanizma difüzyondur. PD’nde difüzyon, HD’in tersine kan akımından çok, efektif peritoneal yüzey alanına ve diyalizata bağlıdır. PD’nde ultrafiltrasyon, diyaliz solüsyonuna çeşitli osmotik ajanların, sıklıkla glikozun, eklenmesi ile sağlanır (22, 25, 26).

Hemodiyaliz

HD, fistül, greft ya da kateter adı verilen uygun bir vasküler giriş yolu kullanılarak, hastadan alınan kanın, bir makina ve pompa yardımıyla diyalizör adı verilen bir süzgeçten (yapay böbrek) geçirilirken sıvı ve solüt içeriğini düzenleyerek hastaya geri verilmesine verilen addır.

Standart HD hastası haftada 3 kez, dörder saat süre ile diyalize tabi tutulur. Bu işlemde; vücut dışına alınan kan, özel şekilde dizayn edilmiş filtrelerden (diyalizör) geçirilerek temizlenir. Diyalizörlerde kan ve dengeli bir elektrolit solüsyonu olan diyalizat, ayrı ayrı kompartmanlarda birbirine ters yönde akar; bu aşamada diyalizörün temel yapısını oluşturan yarı geçirgen zarlar aracılığı ile

difüzyon olayı gerçekleşir. Böylece filtrenin bir ucundan giren kirli kan temizlenirken, diğer ucundan temiz giren diyalizat kirlenir; toksik maddeler pasif şekilde vücuttan uzaklaştırılır (27, 28).

2.3. KBY ve Kemik Metabolizması

Böbrekler, iki değerlikli iyonların hemeostazının sağlanması ve D vitamini metabolizması için gereklidir. KBY’de bu hemeostatik dengenin bozulması, paratiroid hormon (PTH) ve D vitamini metabolizmalarında anormallik oluşturarak, renal osteodistrofi (ROD) olarak adlandırılan bir dizi kemik hastalığına yol açar. KBY’inde, işlev gören nöronların kaybına bağlı, serum fosforunda artış ve kalsiyum konsantrasyonunda azalma oluşur. Bu durum; PTH salınımını uyarır. Paratiroid aktivitesindeki bu artış, tübüler fosfat geri emilimini azaltır. Ayrıca intestinal kalsiyum emiliminde, edinsel D vitamini direncine bağlı azalma vardır. Düşük D vitamini, PTH sentezini artırır. ROD’ye neden olan diğer bir mekanizma ise; vitamin D’nin reseptörlerine bağlanma afinitesi düşmesidir. Bu PTH üzerindeki inhibitör etkinin düşmesine neden olur ve PTH aktivitesi artar. Bunlara ek olarak; metabolik asidoz, kortikosteroid kullanımı, üremik ortamda büyüme faktörlerinin, kemik morfogenetik proteinlerin ve sitokinlerin baskılanması renal kemik hastalığının oluşmasına neden olur. Tüm bu sebeplerden dolayı, kemik metabolizması bozulur ve renal kemik hastalıkları oluşur (29).

2.3.1. KBY’de kemik mineral bozukluğu ve osteoporoz

KBY’de rastlanılan kemik mineral bozukluğu; geniş kapsamlı bir kavram olup kalsiyum, fosfat, PTH ve D vitamini metabolizmasındaki bozuklukları, kemik yapım-yıkım mineralizasyon değişikliğini, kemik volümü, büyüme ve gücündeki değişiklikleri, yumuşak doku kalsifikasyonlarının birini veya kombinasyonunu tanımlar.

Osteoporozun, KBY-kemik mineral hastalığı ile birlikte bulunduğu, kompleks histolojik tablo net tanımlanmamıştır. KBY grubunda, osteoporozun sınıflanması için histomorfometrik kriterler tespit edilmemiştir. Osteoporoz histomorfometrik olarak, total fonksiyonel kemik hacmin kemik hacmine oranının,

normalden düşük olması olarak tanımlanır. Bu oranın kadınlarda <%14,7 erkeklerde <%17,4'den küçük olması osteoporoz olarak değerlendirilir. Osteoporoz, renal osteodistrofinin tüm formlarıyla beraber gözlenebilmekle birlikte, daha çok adinamik kemik hastalığına eşlik eder. Bu grup hastalarda görülen, artmış kırık insidansı ile ilişkili olabilir. Hiperparatiroidik kemik hastalığında, osteoporozun prevalansı, PTH'nin kemik koruyucu etkisi nedeni ile daha düşüktür. ROD histolojik tiplerinden bağımsız olarak KBY'li hastalarda kemik kırık riski normal popülasyondan daha yüksektir (30).

2.3.2. Renal osteodistrofi

ROD'de GFR'deki azalma ile paralel giden ve hemem hemen KBH 5. evresinde ve renal replasman tedavisindeki tüm hastalarda karşılaşılan genel bir durumdur. Renal osteodistrofi, KBH'da rastlanılan PTH ve D vitamini mekanizmalarındaki anormalliklerle birlikte, kemik morfolojisinde oluşan değişiklikleri tanımlar. ROD'nin değişik formları vardır ve ülkeler arası prevalansı değişmektedir. Hastalığın tedavisindeki stratejilere ve kemiğin alüminyum ile dolmasına da bağlı olarak değişmektedir.

ROD, birçok iskelet anormalliklerine neden olur.

1. Kemik döngüsünün yüksek olduğu durum, hiperparatiroidizm göstergesi olup, osteitis fibroza sistikaya yol açar. Bu durum sıklıkla artmış osteoblast ve osteoklast aktivitesi sonucunda yüksek kemik döngüsü ve peritrabeküler fibrozisle karakterizedir.
2. Kemik döngüsünün düşük olduğu durum ise göreceli olarak daha düşük PTH aktivitesine sahip olup, adinamik kemik hastalığına yol açar. Düşük kemik döngüsünün başka bir nedeni de, alüminyum birikiminden kaynaklanan *Osteomalazi* adı verilen, yeni oluşan osteoidin hatalı mineralizasyonu ile karakterizedir.
3. Bu bozukluklar bir hastada değişik derecelerde bir arada olabilir. Bu duruma karışık kemik hastalığı adı verilir.
4. Kronik diyaliz hastalarında beta 2 mikroglobulinin oluşturduğu amiloid fibrillerinden doğan diyaliz ile ilişkili amiloidoz da bu iskelet anormallikleri arasında yer alır.

HD hastalarında, osteitis fibroza ve adinamik kemik hastalığı eşit oranda görülür. PD hastalarında, adinamik kemik hastalığı ile daha sık karşılaşılır. Karışık tip kemik hastalığı ise daha az görülür ve HD hastalarında daha az sıklıkla karşılaşılır (31,32).

Sekonder hiperparatiroidizm ve yüksek dönüşümlü renal osteodistrofi:

Hiperparatiroidizm, kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde PTH düzeyinde yükselme ve paratiroid hiperplazi ile kendini gösterir (33). Normal şahıslarda PTH sekresyonu, esas olarak serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu ile belirlenirken, böbrek hastalığı varlığında, paratiroid fizyolojisinde bir seri reaksiyona yol açan çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlar;

- **Fosfor metabolizması bozuklukları:** Böbrek yetmezliğine bağlı inorganik fosfat birikiminin, sekonder hiperparatiroidizmin mekanizmasında önemli rolü vardır. Artan fosfat, PTH sentezini ve paratiroid bez hücre kitlesini direkt uyarır. Ek olarak, fosfat birikimi böbreğin 1.25 dihidroksi vitamin D₃ (1.25(OH)₂D₃) sentezini azaltır ve azalan 1.25(OH)₂D₃, hiperparatiroidizme yol açar.
- **D Vitamini metabolizma bozuklukları:** Böbrek, 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D₃)'nin 1.25(OH)₂D₃'ye çevrildiği esas organdır. Kronik böbrek yetmezliğinde, renal kitle azaldıkça 1.25(OH)₂D₃ sentezi de azalır. Düşük 1.25(OH)₂D₃ seviyesi, hiperparatiroidizmin gelişmesine katkıda bulunur. 1.25(OH)₂D₃, PTH gen transkripsiyonunu azaltır. Böylece; 1.25(OH)₂D₃ eksikliğinde, PTH gen transkripsiyonu artarak, hiperparatiroidizme katkıda bulunur. Ayrıca PTH, 1-alfa hidroksilaz enzimi aktivitesini artırır. Bu yüzden düşük 1.25(OH)₂D₃'ü normal düzeyde tutmak için PTH düzeyi artacaktır (34, 35).
- **Paratiroid bez fonksiyonundaki anormallikler:** Kronik böbrek yetmezliğinde, hipokalsemi gelişmesi, PTH sekresyonuna ve paratiroid bez büyümesine neden olan önemli bir uyarandır. KBH'da, paratiroid bezi kalsiyum düzeylerine daha az duyarlı hale gelir (36). Kronik böbrek yetmezliği olan, insanlardan alınan hiperplastik paratiroid bez dokusunda, vitamin D reseptör ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Bundan dolayı, kalsitriolün (1.2(OH)₂D₃ PTH gen transkripsiyonunu azaltma etkisi

sınırlanacaktır (37). Ayrıca hiperplastik paratiroid bez dokusunda, kalsiyum duyarlı reseptör sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak; serum kalsiyum düzeyinde meydana gelen değişikliklere, azalmış bir yanıt vardır ve hiperparatiroid gelişimi hızlanmaktadır (38).

- **PTH'a karşı anormal kemik cevabı:** KBH'nda PTH'a karşı bozulmuş bir kalsemik cevap vardır. PTH'a karşı oluşan bu direnç, 'iskelet direnci' olarak adlandırılır (39). Patogenezi fosfor birikimi, düşük $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyeleri ve azalmış PTH reseptör regülasyonu gibi çok sayıda faktör etkili olmaktadır.

Düşük kemik döngülü renal osteodistrofi: Düşük kemik döngülü ROD, Adinamik Kemik Hastalığı ve Osteomalazi gibi iki farklı bozukluğu tanımlar.

Adinamik kemik hastalığı

Adinamik kemik hastalığı, alüminyum eksikliğinde görülen ve kemik hızının yavaşlaması ile karakterize bir hastalıktır. Diğer ROD'lerden farklı olarak, düşük PTH düzeyleri mevcuttur. Henüz diyaliz tedavisine başlamamış hastalarda bildirilmiş olsa da, özellikle PD alan hastalarda esas olarak gösterilmiştir (40,41). Adinamik kemik hastalığının patogenezi, halen tam olarak açığa kavuşmamıştır. Muhtemelen üremi ile ilgili durumlar, hem osteoblastik, hem de osteoklastik fonksiyonu etkilemektedir. Adinamik kemik hastalığı ile ilişkili risk faktörleri şunlardır: (42)

- İlerlemiş yaş
- Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD)
- Diyabetes mellitus
- Kalsitriol tedavisi
- Paratiroidektomi
- Flor ve demir intoksikasyonu.

Osteomalazi

Yavaş kemik formasyonu ve kemik mineralizasyonunda belirgin hasar ile karakterize olan düşük kemik döngülü osteomalaziye, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ajanların veya alüminyumlu diyalizat kullanımının neden olduğu bulunmuştur. Alüminyum osteoblast gelişimini ve aktivitesini engeller, PTH sekresyonunu azaltır (43). Alüminyuma ek olarak, D vitamini eksikliği, metabolik

asidoz ve hipofosfatemi de, osteomalazi gelişiminde rol alır. Osteomalazi gelişiminde, florun ve stronziyumun rolü net değildir (44).

Karışık (Miks) kemik hastalığı: Miks kemik hastalığı, ROD'li hastaların yaklaşık %7'sini oluşturur ve ROD'un diğer tiplerine göre nadir görülür.

Metabolik kemik hastalığı gelişimine neden olan diğer faktörler; metabolik asidoz, kortikostereoidler, büyüme faktörleri ve sitokinlerdir.

2.3.3. ROD'nin klinik bulguları

Kas ve İskelet Sistemi Semptomları: Kemik ağrısı, miyopati, kaslarda güçsüzlük, spontan tendon rüptürü ve kaşıntı görülebilir.

Metastatik ve İskelet Dışı Kalsifikasyonlar: KBY hastalarda sıklıkla gözlenir. Kalsiflaksi, eklem kalsifikasyonu ve kardiovasküler kalsifikasyonlar oluşur.

Diyaliz ile İlişkili Amiloidoz: Periartiküler ve artiküler dokularda, beta-2 amiloid fibrillerinin birikmesi ve artropati yapması olarak tanımlanır. Uzun yıllar diyalizde kalan hastalarda görülür (32).

2.3.4. Renal osteodistrofi tanısı

ROD semptomları ve klinik bulguları, hastalığın ileri aşamasında görülür. ROD tanısında altın standart, kemik biyopsilerinde de kalsifiye kemik dokusunun gözlenmesidir. Ancak, bu yöntem invaziv ve pahalı olması sebebiyle, yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu sebeple tanı ve tedavi planları, biyokimyasal ve radyolojik incelemelerle konulur.

2.4. Kemik Metabolizması

Kemik, metabolik olarak aktif bir dokudur. Kemik büyümesi ve dönüşümü kalsiyum, fosfat, magnezyum metabolizması ve başta PTH ile $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ olmak üzere, birçok hormon tarafından düzenlenir (45). Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen işlem sonucu sürekli bir döngü

(turnover) halindedir. Fizyolojik koşullarda, kemik yapım ve yıkım hızı arasında bir denge söz konusudur (46).

2.4.1. Kemik yapımı

Kemik dokusu aktif bir yapıya sahiptir. Kemik yapımı, rezorbsiyonu ile uyumlu bir biçimde olmaktadır. Bu yenilenme özellikle mekanik, kimyasal ve hormonal koşullarla yakın ilgilidir. Yaşam boyunca kemikler sürekli olarak yenilenirler. Kemiğin yapımı lokal bir işlemdir. Küçük bölgelerde olur ve buralarda osteoklastlar önce kemiği absorbe ederler. Daha sonra osteoblastlar aynı bölgede kemik dokusunu oluşturlar. Bu yapım döngüsü ortalama 100 gün sürer. İntramembranöz ve endokondral olmak üzere, 2 tür kemikleşme vardır. Bunlardan intramembranöz kemikleşme bağ dokusu, endokondral kemikleşme ise kıkırdak dokunun katılımıyla oluşmaktadır (47).

2.4.2. Kemik yıkımı

Kemik yıkımı, osteoklastlar tarafından sağlanır. Osteoklastlar, kemik mineralini ve organik matriksi çözerek kemik yıkımını gerçekleştirmektedir. Yıkım sırasında, osteoklastlar fırçamsı kenardaki hidrojen pompası yardımıyla, hidrojen iyonlarını ortama salarak kemik mineralinin eritilmesini sağlar. Bu asidik ortama, lizozomal enzimlerin salınması ile kemik matriks parçalanır. Bu işlem sırasında, osteoklastların kemik matrikse yapışması integrin denilen yüzey proteinleri tarafından sağlanır. İntegrinlerin yokluğunda, osteoklast işlev göremez (46).

2.4.3. Biyokimyasal kemik yapım ve yıkım belirteçleri

Biyokimyasal kemik belirteçlerinin ölçümü, osteoblast ve osteoklastların aktivitesini gösterir. Kemik yapımı ve yıkımının eş zamanlı değerlendirmesini sağlar. Kemik yapım belirteçleri serumda, yıkım belirteçleri serum ve idrarda ölçülür. Biyokimyasal kemik belirteçlerinin birkaç kullanım alanı vardır (45);

1. Tedaviyi izlemede
2. Kemik yıkım ve yapımını değerlendirmede
3. Gelecekteki kemik yapım ve kırılma riskini tahmin etmede
4. Temel ve klinik araştırmalarda

Tablo 2. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri (45)

1-Kemik Yapım Belirteçleri

- Total alkalen fosfataz ve kemik spesifik alkalen fosfataz
- Osteokalsin
- Tip I prokollajen propeptitler

2-Kemik Yıkım Belirteçleri

a)Serumda:

- Tartarata dirençli asit fosfataz
- Serbest piridinolin ve deoksipiridinolin
- Tip I kollajenin N ve C telopeptit yıkım ürünleri

b) İdrarda:

- Piridinolin ve deoksipiridinolin
 - Tip I kollajenin N ve C telopeptit
 - Hidroksiprolin
 - Hidroksilizin glikozidleri
-

Biyokimyasal kemik yapım belirteçleri

Total Alkalen Fosfataz ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz

Total Alkalen Fosfataz (ALP), kemik, karaciğer, bağırsak, böbrek ve plasenta gibi beş farklı organ tarafından sentezlenen, hücre membranına bağlı glikozile bir proteindir. ALP kemik yapımını belirlemede en sık kullanılan belirteçtir. Aktivitesinin yaklaşık yarısı, sağlıklı kişilerde kemik kökenlidir. Kemik dışında karaciğer, daha az miktarlarda böbrek, bağırsak ve plasentada bulunur. Kemik dışı hastalıklarda özellikle karaciğer ve safra bozukluklarında da ALP aktivitesi yükselir. Bu nedenle, serum ALP düzeyleri primer osteoporozun tanı ve takibi için hassas bir belirleyici değildir.

ALP'nin izoformları 1. kromozomda yer alan 4 gen bölgesi tarafından kodlanır ve izoformlar, post transkripsiyonel glikosiyalasyon ile birbirinden farklılaşırlar. Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz (K-ALP), osteoblastların hücre membranına lokalize bir ALP izoenzimidir. Osteoblastlardan salgılanarak dolaşıma

katılır. Molekül ağırlığı yaklaşık 80 kDa'dur. Böbrekten diyaliz ve filtre edilemez. Bundan dolayı renal fonksiyondaki değişimlerden etkilenmez.

K-ALP osteoit oluşumu ve mineralizasyonda önemli rol oynar. K-ALP kemik yapımı artışı ile giden kemik hastalıklarında artar. Bunlar; osteoporoz, osteomalazi, rikets, hiperparatiroidizm, ROD, tirotoksikoz, akromegali, kemik metastazları ve Paget hastalığıdır (48,49,50).

K-ALP düzeyini belirlemede; ısı ile denatürasyon, buğday lektini ya da concanavalin ile presipitasyon, üre ya da amino asitler ile inhibisyon, HPLC, agaroz jel elektroforezi, IRMA ve EIA teknikleri kullanılabilir (51).

Üremik hastalarda, genellikle K-ALP artışı olup, bu da hiperparatiroidizm bulguları ile ilişkilidir. Total ALP'nin hem duyarlılığının, hem de özgüllüğünün az olması kullanımını kısıtlamaktadır (50).

ROD'un değerlendirilmesinde; K-ALP'nin total ALP, OC ve osteonektinden daha sensitif olduğu gösterilmiştir. K-ALP ölçümünün, üremik hastalarda kemik oluşumunun en spesifik göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. HD hastalarında yapılan çalışmada, 20 ng/mL'den yüksek K-ALP aktivitesinin sekonder hiperparatoidizmde, kemik döngüsünün biyokimyasal ve histolojik bulguları ile ilişkili bulunmuştur. 20 ng/mL'den yüksek K-ALP düzeyinin yüksek döngülü kemik hastalığını belirlemede duyarlılık ve özgüllüğünün %100, pozitif öngörü değeri %84 olduğu olarak gösterilmiştir. 200 pg/mL'nin üzerinde PTH ve 20 ng/mL'den yüksek K-ALP aktivitesi birlikte değerlendirildiğinde ise, pozitif prediktif değerinin %94 olduğu görülmüştür. 20 ng/mL altındaki test sonuçları, düşük döngülü kemik hastalığını dışlamak için yeterlidir (52,53). Ek olarak, K-ALP ve iPTH ile korelasyonunun iyi olduğu, kemik histomorfometrik parametreleri ile korelasyonunun ise total ALP'den ve iPTH'den daha iyi olduğu gösterilmiştir (54).

Osteokalsin

Osteokalsin (OC), kemik matriksinin 5.8 kDa ağırlığında 49 amino asit uzunluğunda non-kollajen küçük bir proteindir. Osteoblast fonksiyonunu gösteren spesifik bir belirteçdir. K vitaminine bağımlı üç tane gama karboksiglutamik asid (Gla) rezidüsü (17, 21 ve 24) içerir. Bundan dolayı OC, kemik Gla proteini olarak da bilinir. Bu Gla rezidüleri, hidroksiapatitlerin bağlanmasını sağlar (50, 55).

OC, osteoblast, odontoblastlar ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenir. Osteokalsin üretimi, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, vitamin K ve vitamin C'ye bağlıdır. Osteoblastlar tarafından sentezlenen OC'nin büyük bir kısmı ekstraselüler matrikse yerleşirken, az bir miktar dolaşıma salınır. Yarı ömrü çok kısadır ve böbrek tarafından temizlenir. OC'in sirkadiyen bir ritmi vardır, sabaha karşı saat 4-5 sıralarında kanda en yüksek düzeydedir, daha sonra düşmeye başlar. Öğleden sonra ise % 50'ye varan düşüşler kaydedilebilir. Bu nedenle kan örneklerinin alındığı saatlere dikkat edilmelidir (55).

OC düzeyi serum ve plazmada oldukça labildir. RIA, IRMA ve ELISA gibi immunoassay teknikler ile ölçülmektedir (56, 57, 58).

Kemik histomorfometrisi ile tespit edilen kemik yapım hızıyla serum OC düzeyi arasında çok iyi korelasyon olduğu gösterilmiştir (59).

Çoğu araştırmada, OC düzeyleri normal bireylere göre, HD hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Plazma OC konsantrasyonunun, hiperparatiroidizm ve normal veya düşük kemik döngülü hastalar arasında çok iyi bir diagnostik sensitivite gösterdiği bulunmuştur. HD hastalarında, plazma OC düzeyinin kemik histomorfometrik parametreleri ile iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Fakat bu korelasyonun, iPTH ve K-ALP ile karşılaştırıldığında daha zayıf olduğu görülmüştür (60, 61).

Yapılan çalışmalarda, renal fonksiyonu bozulmuş hastalar ile HD hastalarında kemik remodelingini göstermede, OC ve fragmanlarının rolünün tam olarak anlaşılmaması, standart bir ölçüm yönteminin olmaması, plazma OC'in biyokimyasal belirteç olarak kullanımını kısıtlayan sorunlar olduğu ileri sürülmüştür. Yeni ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesinin renal osteodistrofiyi değerlendirmede testin sensitivitesini artıracakı bildirilmiştir (62, 63).

Tip I Prokollajen Propeptitler

Kemikte bol bulunan tip I kollajen, prokollajen propeptitlerinden köken alır. Tip I kollajen aynı zamanda deri, dentin, kornea, damar duvarı fibrokartilajı ve tendonlarda yer alır. Kemikte kollajen osteoblastlardan ilk olarak pre-prokollajen formunda sentezlenir. Bu prokürsör molekülün uç kısımlarında amino (N-) terminal propeptit (PINP) ve karboksi (C-) terminal propeptitler (PICP) vardır. Ekstraselüler alanda propeptitler proteazlarca parçalanır ve dolaşıma salınır. Hem PINP, hem de

PICP yeni sentezlenmiş kollojenden oluşur. Bu propeptilerin ölçümü tip 1 kollajenin kantitatif ölçümünü sağlar. Tip 1 kollajen propeptitleri, diğer dokulardan salınıyor olsa da sirkulasyondaki propeptitlere katkısı azdır (50).

PINP molekül ağırlığı 70 kDA'dur. Prolin ve hidrosiprolinden zengindir. Karaciğerin endotel hücresi çöpçü (scavenger) reseptörleri tarafından dolaşımdan temizlenir.

PICP'nin molekül ağırlığı 115 kDA'dur. Yapısında bulunan disülfid bağları ile stabil hale gelir. Karaciğerin endotel hücresi mannoz-6 fosfat reseptörü aracılığıyla karaciğerde yıkılır. 6-8 dakikalık kısa bir yarı ömrü vardır. Bu yüzden, böbrek fonksiyonlarından etkilenmez (64).Yapılan bir çalışmada ise PICP'nin kemik yapımı hakkında yararlı bilgi sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada PICP, K-ALP, OC, intakt paratiroid hormon ve kemik yapım hızı ile korele bulunmuştur (65).

Kronik böbrek yetmezlikli, diyalize girmeyen hastalarda yapılan çalışmada, plazma PICP düzeyinde anlamlı bir yükseklik bulunmuştur. Yalnız bu çalışmada, PICP düzeyleri ile biyokimyasal kemik yapım belirteçleri ve kemik histomorfometrik parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır (66). HD hastalarında yapılan diğer çalışmalarda, plazma PICP düzeyinin kemik remodelingini göstermede diagnostik değeri bulunamamıştır.

Biyokimyasal kemik yıkım belirteçleri

Tartarata Dirençli Asit Fosfataz Tip 5

Asit fosfataz (ACP), primer olarak kemikte, ayrıca prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. Elektroforetik ve kromotografik olarak farklı izoenzimleri vardır. Kemiğe spesifik olan izoenzimi, Tartarata Dirençli Asit Fosfataz Tip 5 (TRAP) olarak adlandırılır. En az 5 farklı izoformu olan ACP ailesinin bir üyesidir. TRAP osteoklast ve makrofajlardan salgılanan bir enzimdir. TRAP asit fosfataz 5.geninin bir ürünüdür. TRAP ilk olarak *hairy cell leukemia* hastalarının lökositlerinden ekstre edilmiştir. Molekül ağırlığı 30 kDa kadardır, ama serumda kompleks halde bulunduğu için 250 kDa'dur. Asidik akrilamid jel elektroforezinde katota göç etme hızına göre ilk olarak tip 5 ACP olarak adlandırılmıştır. Daha sonra insan serumunda TRAP 5a ve 5b olmak üzere iki alt izoformu tespit edilmiştir. TRAP 5b osteoklasta spesifiktir. TRAP 5a'nın ise orijini

tam bilinmemekle birlikte, makrofajlardan salındığı düşünülmektedir. Bu iki izoformun birbirinden farkı; 5a'nın siyalik asit rezidüleri içerirken, 5b'nin içermemesidir. Ek olarak 5a ve 5b sırasıyla optimal olarak pH 5 ve pH 5.8 de aktiftir (67, 68, 69).

TRAP, kemik yıkımında osteoklastik aktiviteyi yansıtır. TRAP aktivitesi, büyüme boyunca çocuklarda ve metabolik kemik hastalığı olanlarda artar (70).

TRAP düzeyini belirlemede, kolorimetrik veya immunometrik ölçümler kullanılmaktadır (68). Son dönem böbrek yetmezliği ve romatoid artriti olan hastalarda yapılan çalışmada TRAP5b'nin artışının TRAP5a'ya göre anlamlı olduğu gösterilmiştir. K-ALP ve tip 1 kollajen N telopeptit arasında bir korelasyon saptanamamıştır (71). Postmenopozal osteoporozu olan yaşlı kadınlarda yapılan çalışmada, TRAP5b ve total TRAP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, distal radius kemik mineral yoğunluğu (KMY) değeri ile TRAP aktivitesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (72).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, osteoklasta spesifik form olan TRAP-5b'nin, KBY'li hastalarda renal kemik hastalığı tanısında yeni bir belirteç olarak kullanılacağı bildirilmiştir (68,71). Yapılan bir çalışmada (73) renal kemik hastalığı tanısında altın standart olan tetrasiklin ile işaretli kemik biyopsisinin histomorfometrik parametreleri ile TRAP-5b düzeyleri arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. TRAP-5b, osteoklast yüzey/kemik yüzey alanı oranı gibi kemik resorpsiyonun histomorfometrik parametreleri ile korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada TRAP-5b nin iPTH'dan daha üstün bulunmuştur. KBY'li hastalarda kemik resorpsiyonunu göstermek için tek başına yeterli olduğu gösterilmiştir

Piridinolin ve Deoksipiridinolin

Piridinolin (PYD) ve Deoksipiridinolin (DPD) fibriler kollajenin ekstrasellüler matürasyonu sonucu oluşur. Bunlar kollajen peptitlerini bağlarlar ve mekanik olarak kollajen molekülünü sabit tutarlar. Kemik yıkımı süresince, çapraz bağlı kollajenler, proteolitik yıkıma uğrar ve çapraz bağ komponentleri dolaşıma ve idrara salınır. Resorpsiyon sırasında salınan bu çapraz bağların %60'ı proteine bağlıdır, %40'ı ise serbest bulunur. Vücutta metabolize edilmezler. Kemik yıkımı sırasında, olgun kollajenden dolaşıma salınırlar. Kollajen sentezinde tekrar

kullanılmazlar. PYD ve DPD ölçümü, yeni sentezlenmiş kollajenin degradasyonundan etkilenmezken, matür kollajenin yıkımından etkilenir (74).

PYD kartilaj, ligament, kemik ve damar yapısında bulunurken, DPD ise kemik ve dentinde yaygın olarak bulunur. PYR ve DPD'nin kemikten salınma oranı yaklaşık 3/1 dir. İlk olarak idrarda PYR ve DPD ölçümü, sellüloz partiyon kromatografisi ön işleminden sonra ters faz iyon değişimi HPLC ile yapılmıştır (75). Şu an için hem idrar, hem de serum için otomatik teknikler mevcuttur. Ayrıca hem serbest, hem de çapraz bağları ölçebilen immunoassaylerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ölçümler HPLC ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar vermiştir (76).

PYD ve DPD ölçümü gün ışığına maruz kalan idrarda bozulur ve yanlış düşük değerler elde edilir. Oda sıcaklığında 2 hafta bozulmadan kalabilir. PYD ve DPD'nin sirkadiyen bir ritmi vardır. Seviyeleri gece ve sabaha karşı en yüksek, öğleden sonra ise en düşük düzeydedir. Ayrıca DPD / kreatinin oranı, aynı şahısta bile günler arası %20'ye varan oranlarda değişkenlik gösterebilir. PYD ve DPD ölçümlerinde bazı araştırmacılar 24 saatlik idrar toplanmasını, bazıları ise sabah idrarını tercih etmektedir. Kemik yıkımının ölçümünde genellikle 24 saatlik idrar toplanması tercih edilmektedir. Sabah idrarından ölçüm yapılacaksa, 2. idrarda yapılan ölçümler daha doğru sonuç verir. PYD ve DPD değerleri farklı vücut ölçüleri ve uygun zamanda toplanmamış idrarın etkisini önlemek için, her zaman kreatinin atılımına göre hesaplanmalıdır. Metabolize olmadıklarından diyetten etkilenmezler ve herhangi bir diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Postmenopozal dönemde, yüksek kemik döngüsüyle seyreden hastalarda idrarla atılımları % 50 ve % 100'e varan oranlarda artabilir. Ancak düşük kemik döngülü hastalarda, düzeyleri normal sınırlardadır. Östrojen, kalsitonin ve bifosfonatlarla tedavide seviyeleri düşer. Bu, tedavilerin etkinliğinin izlenmesinde önemli belirleyicilerdendir. Ayrıca pubertede primer hiperparatiroidizmde, hipertiroide, multipl myelomda, kemik metastazlarında seviyeleri yüksektir. Sonuç olarak; kemik yıkımının en iyi biyokimyasal belirteçleri tip-1 kollajen piridinolin çapraz bağları ve bağlantılı peptidlerdir (77, 78).

Serumdan yapılan PYD ve DPD ölçümlerinde, biyolojik değişimlerin daha az olduğu düşünülmektedir. Serum örnekleri hem kolay elde edilir, hem de sonuçların kreatine göre ayarlanmasına gerek yoktur. Ayrıca kemik yapımı belirteçleri serumda

saptandığından, yapım ve yıkımın direkt olarak karşılaştırılmasına imkan verir. PYD ve DPD'in serum konsantrasyonları, idrara göre çok daha düşüktür. PYD serumda HPLC yöntemi ile ölçülebilmektedir, ancak halen bu yöntemle DPD'yi ölçmek çok zordur (77, 78).

İtalyan bir grubun böbrek transplantasyonu yapılmış normokalsemik hasta grubunda yaptığı bir çalışmada, PYD ve DPD ölçümünün yüksek döngülü kemik hastalığı tanısında iPTH, K-ALP ve ALP'den daha sensitif olduğu gösterilmiştir (79). PD tedavisi alan hasta grubunda yapılan diğer bir çalışmada, idrarda ve diyaliz sıvısında PYD ve DPD ölçümü yapılmış, K-ALP ve iPTH ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada; böbrek yetmezliği olan hastalarda, PYD ve DPD düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. PD ve HD hastalarında PYD ve DPD düzeylerinin, kontrol hastalarına göre 50 ile 100 kat daha fazla artığı, diyaliz sonrasında bu düzeyin düştüğü saptanmıştır (80).

Tip I Kollajenin Çapraz Bağlı N ve C Telopektit Ürünleri

Kemiğin organik matriksini oluşturan Tip I kollajen, uçlarındaki spesifik amino terminal (NTP) ve karboksi terminalleri (CTP) arasında çapraz bağlantılar yapar. Böylece kemik dokusunun gerilme (tensil) kuvvetini ve temel yapısını oluşturur. Kemik yıkılırken tip 1 kollajen, N ve C terminal parçaları üzerindeki çapraz bağlarla birlikte ortama salınır. Üzerlerine çapraz bağlar eklenmiş bu parçalara telopeptit denir. Tip 1 kollajenin telopeptitleri, kemik rezorpsiyon oranını gösterir. N Telopektit (NTP) ve C Telopektit (CTP), kemik yıkımını gösteren çok hassas testler olarak kabul edilirler (50). Ölçümlerde diurnal varyasyon olup, bu durum kemik rezorbsiyonunun kendi diurnal varyasyonunun yansımasıdır. NTP ve CTP ölçüm düzeyleri, böbrek fonksiyonundan etkilendiği için serum düzeylerinin saptanmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bugün için idrarda kreatinine göre yapılan düzeltmeler yeterli gözükmemektedir (81, 82).

Hidroksiprolin

Hidroksiprolin ve Hidroksilizin kollajenöz proteinlere özgü amino asitlerdir. Prolinin intrasellüler posttranslasyonel hidroksilasyonu sonucunda oluşur. Hidroksiprolin, matür kollajende bulunan total amino asitlerin %12-14'ünü oluşturur. Kemik kollajen degradasyonu sonucunda oluşan Hidroksiprolinin (OHP) %90'ı

primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Geri kalan %10'luk kısım idrarla atılır (83). İdrarda OHP serbest ya da peptide bağlı olarak kolorimetrik ya da HPLC teknikleriyle ölçülebilir. Üriner OHP genellikle kemik yıkımını yansıtabilir. OHP; deri, elastin ve C1q metabolizması içeren diğer dokularda da bulunabilir. Bu yüzden OHP kollajen turnover indeksi için spesifik değildir. İdrar OHP atılımı, sirkadiyen ritim gösterir, gece yarısından sonra pik yapar. Bu yüzden idrar toplama zamanları standardize edilmelidir (84). OHP atılımının yaş, cinsiyet ve ırksal farklılıktan etkilendiği düşünülmektedir. Bu etkileri düzeltmek için idrar OHP, kemik kitlesi, vücut ağırlığı, total vücut yüzeyi, 24 saatlik kreatinin atılımı glomerüler filtrasyon hızıyla ifade edilir (85, 86).

Hidroksilizin Glikozidleri

Hidroksilizin, primer olarak kollajen ve kollajen benzeri peptitlerde bulunan bir amino asittir. Hidroksilizin glikozidleri kollajen sentezinin posttranslasyonu süresince oluşur ve galaktozil hidroksilizin (GHL) ve glikozil-galaktozil-hidroksilizin (GGHL) olmak üzere iki formda bulunur (87). Bu iki komponent, kollajen yıkımı süresince dolaşıma salınır. Uygun ön işlemlerden sonra HPLC ile idrarda ölçülebilir. Hidroksilizin, OHP'den daha az bulunmasına rağmen, kollajen degradasyonu için potansiyel bir belirteçtir. Hidroksilizinin avantajı; glikozile formlarının metabolize olmaması ve diyetten etkilenmemesidir (88). GGHL, deri ve C1q'nun yapısında bulunurken, GHL ise, daha çok kemiğe spesifiktir. Ayrıca üriner GHL yaş ile artmaktadır (89).

Katepsin K

Sistein proteaz ailesi üyesidir. Kollagen 1'in helikal ve telopeptit bölgelerini parçalamak en önemli görevidir. İmmunohistokimyasal çalışmalar, katepsin K'nın osteoklastta intrasellüler granüller ve veziküller içinde bulunduğunu göstermiştir (90, 91). Katepsin K ve onun dolaşım formu, osteoklastik aktiviteyi gösteren spesifik bir biyokimyasal belirteç olabilir (92).

2.4.2. Kemik mineral metabolizması ve kemik mineral metabolizmasını düzenleyen hormonlar

Kemiğin yapısında bulunan başlıca mineraller; kalsiyum, fosfat ve magnezyumdur. Bu minerallerin dengesi de PTH, vitamin D ve kalsitonin tarafından düzenlenir.

Kalsiyum

Başlıca kemik olmak üzere, az miktarda yumuşak dokularda ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Kemik, depo görevi olan ana kalsiyum kaynağıdır. Kanda plazma kalsiyumunun %50'si serbest, %40'ı proteine bağlı, %10'u ise HCO_3^- , laktat, PO_4^{3-} ve sitrat gibi diffüze olabilen anyonlarla kompleks şeklinde bulunur. Serum kalsiyumunun (Ca) biyolojik olarak aktif formu, iyonize kalsiyumdur (iCa). Proteine bağlı Ca'un büyük bölümü albümine, geri kalan kısmı globuline bağlanır. Ca protein üzerindeki negatif bölgelere bağlandığı için, ortam pH'sı önemlidir. Alkaloz, negatif yüklerde ve bağlanmada artışa neden olur ve bunun sonucunda serum Ca düzeyi azalır. Asidoz ise, negatif yüklerde ve bağlanmada azalmaya neden olurken serbest Ca miktarını artırır.

Fizyolojik olarak Ca hücre içi veya hücre dışı olarak sınıflandırılır. Hücre içi Ca'un, kas kasılması, hormon salınımı, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesini de içeren çok sayıda önemli görevleri vardır. Hücre dışı Ca ise, hücre içi Ca'u, kemik mineralizasyonu, kan koagülasyonu ve plazma membran potansiyeli devamlılığı için gereken iCa gereksinimini karşılar. Ca aynı zamanda enzim aktivitesini etkileyen, hücre içi ikincil haberci olarak da önemli işlev görür (45).

Ca regülasyonunda görev alan hedef organlar kemik, böbrek ve intestinal kanaldır. Kalsiyum metabolizmasında görev yapan hormonlar ise; PTH, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve kalsitonindir. Bunların yanında hipofiz, adrenal ve tiroid hormonları da Ca regülasyonunda görev alırlar (93).

Düşük total serum iCa'si hipokalsemi olarak adlandırılır. Albümine bağlı veya serbest haldeki iCa azalmasına bağlı olabilir. KBY, hipoproteinemi, hiperfosfatemi, düşük serum $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ veya kemikte PTH'ya karşı direnç nedeniyle hipokalsemiye neden olabilir. Mg^{+2} yetmezliği PTH salınımını bozar ve bunun sonucunda; PTH hedef organ direnci oluşur. Yüksek iCa seviyesi ise,

hiperkalsemi olarak adlandırılır. Hiperkalsemi, kemik, bağırsak ve böbreklerden hücre dışı sıvı bölümüne iCa geçişindeki artış ile ortaya çıkar. iCa homeostazı, Ca metabolizması ile ilişkili olan organları etkileyen PTH ve $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ gibi hormonlarla düzenlenmektedir. Kemik matriksi yıkıldığında iCa salınır. Bu durum, kemik yıkım hızı için iyi bir ölçüt olmakla birlikte, çok çeşitli değişkenlerden etkilenebilir. Spot idrarda kalsiyum / kreatinin (Ca/Cr) oranı bu amaçla kullanılabilir (45, 93).

KBY'nin ileri aşamalarında, hipokalsemi gelişebilmesine karşılık, bu durum her zaman görülmebilir. Sebep ne olursa olsun, hipokalseminin düzeltilmesi şarttır. Aksi takdirde, PTH sekresyonu için çok güçlü bir uyarı olan hipokalsemi, renal osteodistrofiyi hızlandırır. Osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı gibi düşük döngülü kemik hastalıklarında hiperkalsemi görülebilir. Bu hastalarda, tedaviye aktif D vitamini ve Ca bileşikleri eklendiğinde, hiperkalsemi görülür. Şiddetli sekonder hiperparatiroidizm de hiperkalsemiye yol açar.

Kalsiyum ve fosfor seviyeleri, altta yatan kemik hastalığını belirlemede, tek başına yol gösterici değildir. Bu iyonların serum seviyelerinin, PTH düzeyi ve kemik döngüsünü gösteren biyolojik belirteçler ile beraber değerlendirilmesi, altta yatan kemik hastalığının tipi ve mineral metabolizması hakkında ipuçları verebilir.

İnorganik Fosfat

Fosfat insan vücudunda yaygın olarak bulunan önemli bir elementtir. Serumda fosfat monovalan ve divalan fosfat iyonları halinde bulunur. Serumdaki fosfatın yaklaşık %10'u proteine bağlıdır; %35'i sodyum, kalsiyum ve magnezyumla kompleks oluşturur; geri kalanı ise serbest halde bulunur.

Fizyolojik olarak, hücre içi ve dışında fonksiyonu bulunan fosfatın ana deposu iskelet sistemidir. İnorganik fosfat kemikteki hidroksiapatitlerin ana bileşenlerinden biridir. Böylece yapısal desteğin önemli kısmını oluşturur. Organik fosfat esterleri başlıca kanın hücresel elemanları içinde bulunur. Fosfat aynı zamanda yüksek enerjili fosfat bağında, fosfolipit hücre membranı, nükleik asit fosfoproteinlerinin temel elemanıdır. Ayrıca gen transkripsiyonu ve hücre büyümesinde rol alır.

Serum fosfat konsantrasyonu yaştan etkilenir. Normal konsantrasyon, erişkinlerde 2.5-4.0 mg/dL arasında değişirken, çocuklarda 4-6 mg/dL arasındadır. Serum fosfat konsantrasyonu, GFR<60 mL/dk'nın altına düşen hastalarda yükselir. Hiperfosfatemi ilerlemiş böbrek yetmezliğinin bir özelliğidir.

Hücre içi fosfat düzeyinin korunmasında etkili olan hücre dışı fosfat, kemik mineralizasyonu için gereklidir. Fosfat, böbrekten $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimini ve plazmada iCa seviyesini azaltarak PTH sekresyonuna indirekt etki yapar. Fosfat birikimi, böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperparatiroidizmin gelişiminde asıl nedendir (45, 94).

Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde, serum fosfat düzeyi normal, hatta azalmış olabilir. KBY'nin ileri evrelerinde ise yüksek PTH düzeyleri, kemiklerde fosfat mobilizasyonunu artırarak, hiperfosfatemiyi belirgin hale getirir. Hiperfosfateminin varlığı, spesifik tip ROD tanısını koymada yetersizdir. Hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperparatiroidizm ve azalmış $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezine bağlı olarak, PTH sentez ve sekresyonunda artış sonucu paratiroid hiperplazisi gelişir. Ek olarak; hiperfosfatemi, bunlardan bağımsız olarak mortalite için risk faktörü olup, vasküler kalsifikasyondan sorumludur (94).

Magnezyum

Magnezyum (Mg) vücut ağırlığının yaklaşık 0.35 g/kg'ını oluşturur. Total vücut magnezyumunun yaklaşık %55'i kemikte bulunur. Mg, potasyumdan sonra hücre içi kompartmanda bulunan ikinci katyondur. Kemik kristallerinde önemli yapısal rol oynar. Ayrıca birçok yaşamsal enzimatik reaksiyonlarda kofaktördür. Mg ile Ca metabolizması birbiriyle ilişkilidir. Mg'un bağırsaktan emilimi, böbrekten atılımı ve PTH salınımını uyarması, Ca'a duyarlı reseptörler tarafından gerçekleştirilir. Mg başlıca böbrekten atılır. Yaklaşık %2'lik kısmı ise dışkı ile atılır. PTH ve aldosteron, böbrekten Mg geri emilimini azaltır (95).

PTH ve D vitamini kemik ve mineral metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu başlıca hormonlardır. Bu hormonlar Ca, fosfat ve Mg homeostazını

düzenler. Kalsitonin farmakolojik etkiye sahip olmakla birlikte, yetişkinlerde fizyolojik rolü saptanmamıştır.

Paratiroid Hormon

PTH, insanlarda tiroit bezinin arkasında yer alan 4 adet küçük paratiroid bezinin esas hücrelerinden salgılanır. PTH yaklaşık 9500 kDa moleküler ağırlıklı, 84 amino asitten oluşan düz zincirli bir polipeptit hormondur. PTH sentezinde ilk kademe, ribozomlarda 115 amino asitli polipeptit (preproPTH) sentezidir. Prepro-PTH endoplazmik retikuluma gönderilir ve 25 amino asidin, molekülün amino grup terminalinden ayrılması ile pro-PTH ortaya çıkar. Molekülün amino terminalinden 6 amino asidin ayrılmasıyla son ürün olan PTH hücre tarafından salgılanır. Dolaşımda 2-3 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü vardır. Amino terminali 1-28 amino asitler ve karboksi terminali 37-84 amino asitler olarak parçalanır. Sadece 1-28 kısmı biyolojik aktivite gösterir. PTH hedef hücre membranı üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanır: Bu reseptörler renal, kemik hücreler, fibroblastlar, kondrositler, vasküler düz kaslar, adipositler ve plental trofoblastlarda bulunur (96, 97).

Tüm hormonların salınımını kontrol eden bir tropik hormon söz konusu iken, paratiroidin salgılanmasını sağlayan serum kalsiyum seviyesidir. Serum iCa düzeyinin herhangi bir nedenle azaldığı durumda PTH artmakta, arttığı durumlarda ise PTH salınımı baskılanmaktadır. Kan iCa düzeyi, PTH salınımını feed-back inhibisyon ile kontrol etmektedir. Serum Ca'unun 0,1 mg/dL azalması dahi paratiroid hormonun iki kat salgılanmasına neden olur.(95, 98).

PTH, kemikler ve böbrekler üzerine direkt, bağırsaklar üzerine indirekt etki ederek, serum iCa düzeyini fizyolojik sınırlar içerisinde tutar. PTH, bağırsakta kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Böbreklerdeki $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımını uyararak, bağırsaklar üzerinde dolaylı etki gösterir. Böbrekteki proksimal tübül hücrelerinde bulunan mitokondrileri uyararak, D vitamininin aktifleşmesini sağlar. Filtre edilen Ca'un reabsorpsiyonunu artırır, idrara fosfat iyonu çıkarılmasını teşvik eder. Kemikte, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve preosteoklastların olgunlaşmasını uyarır. PTH, kemik yıkımını, osteoklast sayı ve aktivitesini artıran bir hormondur. PTH, kan iCa'sini yükseltir, kemik iliği hücre kültürlerinde osteoklast oluşumunu

uyarır. Son zamanlarda, osteoklastlarda PTH reseptörünün mevcut olduğu anlaşılmıştır

PTH ölçümü, hiperkalsemi ve hipokalseminin ayırıcı tanısında, böbrek yetmezliği olan hastalar ile kemik ve mineral metabolizması bozukluğu olan hastaların paratiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır (95).

PTH ölçümü, ROD tanı ve takibinde önemlidir. KBY’de, PTH fragmanları glomerüler filtrasyonla uzaklaştırılmadıkları için plazmada birikir. PTH’nın farklı fragmanlarını ölçen kitlerden dolayı, farklı PTH plazma seviyeleri saptanır. Bundan dolayı, tedavi süresince PTH aktivitesini doğru monitörize etmek önemlidir. PTH düzeyi >300 pg/mL yüksek döngülü, <100 pg/mL düşük döngülü kemik hastalığını düşündürür (99).

D Vitamini

D vitamini steroid bir prohormondur. D vitamini prekürsör formda ya sindirim yoluyla alınır, ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. D vitamini sentezinde; ilk olarak 7-dehidroksikolesterolün 290–315 nm dalga boyundaki ultraviyole (UV-B) ışığına maruz kalması ve provitamin 9. ve 10. karbon arasındaki bağın açılması ile previtamin D₃ meydana gelmektedir (100,101). Previtamin D₃ daha sonra iki hidroksilasyon basamağından geçer. D vitamini, plazmada özgün bir protein olan D vitamini bağlayan protein (DBP) ile depolanmak üzere dokulara ya da etkinleşmenin ilk adımı için karaciğere taşınır. Birinci hidroksilasyon basamağı, karaciğerde oluşan 25-hidroksilasyon işlemidir. 25 hidroksilasyonun ürünü olan 25(OH) D₃ (kalsiferol) dolaşımdaki asıl D vitamini formudur ve insan plazmasındaki düzeyi 10-80 ng/ml (25-200 nmol/l)’dir (102,103).

D vitamini etkinleşmesinin ikinci adımı, 1 hidroksilasyon işlemidir ve böbrekte meydana gelmektedir. Sonuç olarak; dolaşımdaki 25(OH)D₃, iCa ve fosfat metabolizmasında merkezi bir rol oynayan aktif formu olan 1.25(OH)₂D₃’e dönüşmektedir. Hem 25(OH)D₃ hem de 1.25(OH)₂D₃ 24 hidroksilaz (CYP24A1) enzimi ile 24R.25(OH)₂D₃ ve 1 α -24.25(OH)₂D₃’e inaktive edilirler. İkinci hidroksilasyon ise, artmış PTH yanıtı olarak 1. karbon üzerinde böbreklerde olur. Kalsitroik asit, suda eriyebilen son üründür. (104,105).

1.25(OH)₂D₃'ün sentez ve metabolizması geri dönüşüm mekanizması ile düzenlenir. Hormonun üretimini düzenleyen temel faktörler, serum iCa ve fosfat düzeyleri ile PTH ve 1,25(OH)₂D₃'dür. Bağırsak villüslerinde, osteoblastlarda ve böbreklerin distal tübül hücrelerinde reseptörleri bulunan 1.25(OH)₂D₃'ün etki mekanizması, steroid hormonlara benzemektedir. Kemikler üzerine, direkt veya PTH yolu ile etki eder. Paratiroid bezlerinde, direkt olarak PTH sentez ve salınımını negatif etkiler. 1.25(OH)₂D₃'ün temel görevi; bağırsak tan iCa emilimini artırmaktır. Bağırsaklarda iCa bağlayan bir proteinin sentezini sağlar ve iCa geçirgenliğini arttırarak, hücre içinde toplanmasına neden olur. Osteoblastlarda, ALP ve osteokalsin sentezini arttırır.

Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde, serum 1.25(OH)₂D₃ seviyeleri normaldir. KBY'de, GFR 50 mL/dk altına düşünce 1.25(OH)₂D₃ yapılamaz ve Ca ile fosfat bağırsaktan emilemez, PTH'nın iskelet üzerindeki kalsemik etkisi azalır, kollajen sentezi değişir, miyopatiler oluşur ve PTH sekresyonunun feed-back mekanizması bozulur (106).

2. 5. K Vitamini

K vitamini, osteokalsin, koagülasyon faktörleri (2,7,9 ve 10), Protein S ve matriks Gla proteini gibi proteinlerde bulunun gama glutamik asit (Gla) rezidülerinin, glutamata karboksilasyonu için gerekli bir kofaktördür. Karaciğerde üretilir ve yağda çözünen bir vitamindir. K vitamini ailesi beş gruptan oluşur. Vitamin K1 (phyloquinone) ve K2 (menaquinone) yiyeceklerle alınır ve doğaldır. K3, K4,ve K5 ise sentetiktir (107,108). Vitamin K'nın koagülasyon yolundaki fonksiyonu çok iyi bilinir. Fakat son zamanlardaki bilgiler, K vitaminin kemik mineral metabolizmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Kemikte Gla içeren üç protein vardır. Bunlar; OC, matriks Gla proteini ve protein S'dir. Bunların tamamı osteoblastlardan sentezlenir (105).

Yapılan çalışmalarda azalmış K vitamini durumu, artmış üriner kalsiyum kaybı, azalmış kemik mineral dansitesi ve artmış kemik kırık riski ile ilişkili bulunmuştur. K vitamini anormalliklerinin ilerlemiş renal yetmezlikli hastalarda kemik hastalıklarının patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Düşük K vitamini

aktivitesini gösteren biyokimyasal belirteçler, kemik mineral dansitesi ile korele bulunmuştur (109,110). HD hastalarında yapılan bir çalışmada, suboptimal K vitamini durumu, hiperparatiroidizm yüksek prevalansı ve artmış kemik kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (111). Altı ay süre ile K vitamini (phylloquinone) verilen HD hastalarında yapılan bir çalışmada ise, K vitamini ile hem K-ALP, hem de PTH arasında bir korelasyon bulunmamıştır (112).

K vitamininin intestinal emilimi, apolipoprotein E (apoE) tarafından regüle edilir. Son dönemde, Apo E geninde E4 polimorfizmine sahip postmenopozal kadınlarda ve HD hastalarında yapılan bir çalışmada plazma K vitamini, kemik yoğunluğu ve kemik kırık riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (112, 113).

2.6. “Undercarboxylated Osteocalcin”

Serum osteokalsin, K vitaminine bağlı üç tane Gla içeren kemiğe spesifik bir proteindir. Kemik yapımını gösteren bir belirteçtir. Osteokalsinde bulunan Gla rezidülerinin karboksilasyonu, osteokalsinin hidroksiapatitlere bağlanması için önemlidir. K vitamini, osteokalsinin Gla rezidülerinin posttranslasyonel gama karboksilasyonunda rol alan önemli bir kofaktördür. K vitaminine bağlı gama karboksilasyon, osteokalsinin aktifleşmesini sağlar. Gama karboksilasyona uğramamış form ise “undercarboxylated osteocalcin” (ucOC) olarak adlandırılır. ucOC’e hidroksiapatit kristalleri bağlanamaz ve bu durum sonucunda kemik matriksinde değişiklikler meydana gelir (5, 6). K Vitamininin nutrisyonel durumu belirlemede ucOC, sensitif bir belirteçtir (7). Varfarin, güçlü bir K vitamini antagonistidir, glutamik asitin gama karboksilasyonunu bozar ve ucOC’nin dolaşımında artışına yol açar (114).

Çeşitli hasta gruplarında ucOC’ini önemi araştırılmıştır. Yaşlı kadınlarda vitamin K eksikliğine bağlı ucOC artışı sonucunda, kalça ve femur başı kırık riskinin arttığı, kemik mineral dansitesinin azaldığı görülmüştür. Vitamin K durumu ve ucOC arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yaşlı postmenopozal kadınlarda ucOC düzeylerinin, premenopozal kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Serum ucOC düzeyleri yaşlı kadınlarda KMY ile negatif korelasyon göstermiştir. Ek

olarak; serum ucOC düzeyinin yaşı kadınlarda kemik kırık riski için önbilirleyici olabileceği belirtilmiştir (8, 9).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, ucOC'nin yaş, kemik mineral dansitesi, kemik kalitesi ve kemik kırığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ucOC konsantrasyonu ve kemikteki “*ultrasonic transmitted velocity*” değerleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu sonuç da, kemik kalitesini değerlendirmede ucOC'nin iyi bir belirteç olduğunu göstermektedir(115).

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve menopozpostmenopoz dönemdeki kadınların ilk dönemlerinde ucOC düzeyinin arttığı gösterilmiştir. ucOC değerlerinde, osteoporotik DM ile nonosteoporotik DM kadın arasında anlamlı fark bulunmuştur (10).

Bilateral ooforektomi uygulanan kadınlarda, cerrahi operasyondan 1,3,6, 12 ay ve 2-5 yıl ile 6-10 yıl sonra yapılan ölçümlerde, ucOC sonuçları ile kemik yapım belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bilateral ooforektomiden sonra, serum ucOC düzeyinin hızlı şekilde artmasına rağmen, osteokalsinde aynı değişikliğin olmadığı saptanmıştır. ucOC düzeyleri, bilaterel ooforektomiden 1 ay sonundaki değerleri premenopozal dönemdekidaki kadınlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(11).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, ucOC ile renal kemik hastalığı arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. Diyaliz hastalarında hem K vitamini anormallikleri, hem de hiperparatiroidizm sonucunda oluşan ucOC, kemik metabolizma bozuklarının patogenezinde rol alabilir. Yapılan bir çalışmada, HD hastalarında suboptimal K vitamin eksikliği, hiperparatiroidizm prevalansı ve kemik kırık riskinde artış ile ilişkili görülmüştür. Bu çalışmada, paratiroid hormon ve vitamin K arasında ters orantılı anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (12). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında birçok kemik belirteci çalışılmış olmakla birlikte, literatürde ucOC ile renal kemik hastalıkları arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli sayıda araştırma yoktur.

Artmış ucOC konsantrasyonu, hem OC'nin karboksilasyon ürünlerinin artışı, hem de azalmış karboksilasyon kapasitesi ile ilişkili olabilir. Bundan dolayı, ucOC/OC (% ucOc) oranını kullanmak, karboksilasyon durumunu göstermek açısından daha doğru olacaktır.

2.6.1. Serum ucOC ölçümü

ucOC düzeyi, indirekt olarak OC'deki gama karboksilasyona uğramış glutamik asit rezidülerinin, baryum sülfat ya da hidroksiapatite bağlanma özelliğinden yararlanılarak ölçülmektedir. Karboksile osteokalsin, baryum sülfat ya da hidroksiapatit ile presipite olmaktadır. Örnek, baryum sülfat ya da hidroksiapatit ile muamele edildikten sonra, üste kalan süpernatanda immünokimyasal olarak OC ölçülmektedir. İmmünokimyasal olarak ölçülebilen OC, baryum sülfat ve hidroksiapatite bağlanmayan ucOC'dir (13, 116, 117).

Son zamanlarda ucOC düzeyi, direkt olarak spesifik ELISA yöntemi ile ölçülmektedir. Bu teknikte ucOC ölçümü için, spesifik iki monoklonal fare ve sığır antikoru (OC4-5 ve OCG3) kullanılmaktadır. OC 4-5 antikoru nitrozelüloz bağlı sentetik 13-30 ucOC'in BALB/C faresinde immunizasyonu sonucunda elde edilmiştir. OC G3 antikoru, sığır OC'nin hemosiyanin ile bağlanarak aynı yöntemin uygulanması sonucu elde edilmiştir. Bu antikorlar dekarboksile osteokalsine yüksek özgüllük gösterirken, karboksile osteokalsin için spesifik değildir. Standart olarak, rekombinant insan ucOC kullanılmaktadır. Bu direkt yöntem, indirekt yöntemle göre daha spesifiktir ve karboksile osteokalsin ile daha az interfere olur. ucOC ELISA yönteminin minimum alt belirleme limiti 0.2 ng/mL'dir. OC ile çapraz reaksiyon oranı yaklaşık %5'dir. Rekombinant ucOC standardı kullanarak geri kazanım değerleri %77-103 bulunmuştur. Farklı konsantrasyonlarda yapılan çalışma içi tekrarlanabilirliği < %11.4, günler arası tekrarlanabilirliği < %9'dur (14, 118).

2.7. Kemik Kütlesini Ölçme Teknikleri

Kemik yoğunluk ölçümünde kullanılan teknikler şu şekilde sıralanabilir (119):

- 1- Radyografiler
- 2- Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)
- 3- Single Photon Absorbsiyometri
- 4- Dual Photon Absorbsiyometri

5- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

6- Speed Of Sound ve Broad Band Ultrasonic Attenuation

parametrelerini içeren ultrasonik ölçüm

7- Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri

Biz çalışmamızda DEXA tekniğini kullandığımız için, burada sadece DEXA'dan bahsedilecektir.

2.7.1. DEXA Yöntemi

DEXA, KMY ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. OP tanısında, kırık riskini saptamada, tedaviye cevabın takibinde yüksek doğruluk oranına sahiptir. Bu teknikle kemiğin birim alanı başına düşen kemik dansitesi ölçülür (g/ cm^2). DEXA ile vertebra, femur, ön kol ve tüm vücut ölçümü yapılabilir. KMY ölçümlerinde her bir onarlı yaş dilimi için geliştirilmiş standart sapma azalması, kırık riskini ikiye katlar, bu durumda kemik fragilitesi artar.

DEXA'nın üstünlükleri; doğruluk payının yüksek olması, kullanım kolaylığı, minimal radyasyon maruziyeti (1-5 milirem), düşük maliyet, hızlı tarama zamanı, kısa zamanda yapılması, apendiküler ve aksiyal iskeletten hem kortikal, hem de trabeküler kemik kütlesini ölçebilme yeteneği olarak sayılabilir (120). Dezavantajlarının başında ise trabeküler kemikle kortikal kemik ayrımının yapılamaması gelir. Ayrıca, 65 yaş üzeri kişilerde, aortik kalsifikasyon ve dejeneratif osteoartritlik değişiklikler KMY değerlerini arttırarak, osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Ölçümler özellikle yağ dokusunun miktarı ve dağılımından etkilenir. Yağ dokusundaki 2 cm'lik kalınlık farkının, kemik yoğunluğu ölçümünde %10 oranında hataya yol açtığı gösterilmiştir. Tekniğin doğruluğu, obez kişilerde azalır. Bazı durumlarda, yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir. Hata kaynaklarının belirlenmesi açısından, DEXA'nın direkt radyografilerle beraber değerlendirilmesi gereklidir. Cihazın pahalı olması ve kemik kalitesi hakkında yeterli bilgi vermemesi ise, tekniğin diğer dezavantajlarıdır (109).

Ölçüm sonucunda bulunan hasta değerlerinin, aynı yaş ve cinsiyetteki normal kişilerle kıyaslanması ile Z skoru elde edilir. Ölçülen değerler, kemik kütlesinin doruğa ulaştığı, 20-30 yaşlardaki normal sağlıklı genç erişkinlerin ölçüm değerleri ile mukayese edilir. Sonuç T skoru olarak ifade edilir.

T skoru: (Ölçülen KMY – genç erişkin KMY ortalaması) / 1 genç erişkin standart sapmasıdır.

Z skoru: (Ölçülen KMY – aynı yaş grubunun KMY ortalaması) / 1 aynı yaş grubunun standart sapmasıdır.

Sonuç olarak; T skoru, KMY)'nın osteoporoz, osteopeni ve normal değerler için tanı kriteridir.

DEXA ile yapılan ölçümlerde KMY değerlendirmesi, Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzerinde Z skoru önem kazanır. Yaşlılarda Z skorunda 1 SD azalma, fraktür riskini 2 kat artırır. Z skorunun 2 SD azaldığı durumlarda, sekonder OP nedenleri araştırılmalıdır (109, 121).

KBH-kemik mineral değerlendirilmesinde DEXA'nın değeri net değildir. DEXA sonuçları ve kırık riski arasındaki korelasyon değişkendir. Bazı çalışmalarda, HD hastalarında, radius distalinin kemik yoğunluğu ve PTH arasında iyi korelasyon olduğu saptanmıştır (122, 123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Çalışma, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü ve S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nin katkılarıyla gerçekleştirildi. Çalışma protokolu hastane Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalara çalışma hakkında bildirim yapıldı, tüm hastaların sözlü olarak onayları alındı.

Hasta grubu, PD uygulanan 30 hasta ve HD tedavisi uygulanan 24 hastadan oluşuyordu. Kontrol grubu, HT, DM, tiroid, karaciğer ve böbrek hastalığı veya başka bilinen bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri Tablo 3'te verilmektedir.

3.2. Örneklerin Alınışı ve Hazırlanışı

Kan örnekleri HD hasta grubunda diyaliz öncesi ve sonrasında, PD ve kontrol grubunda sabah aç olarak alındı. Kan örnekleri serum ayıraçlı pıhtı aktivatörlü Vacuetteiner (Becton Dickinson) tüplere alındı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlar 30 dakika içinde 1500 g'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinde rutin biyokimya parametreleri, iPTH testleri aynı gün içinde maksimum 2 saat içinde ölçüldü. Kalsitonin, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $25(\text{OH})\text{D}_3$ için serum örnekleri çalışılana kadar $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı. OC ve ucOC testleri toplu halde çalışıldı. Çalışma gününe kadar $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Hasta Grubu	Kontrol	PD	HD
Hasta sayısı (n)	30	30	24
Cinsiyet			
- Kadın (%)	12 (%)	13 (%)	8 (%) 33)
- Erkek (%)	18 (%)	17 (%)	16 (%) 67)
Yaş (yıl; x±s)	47,9±	46,8 ± 13.3	
VKİ (kg/m ²)(x±s)	27,7±	25.35±52 0	22.58±3.2
Diyalize başlama süresi (yıl)			
- 1 yıldan az	-	5	7
- 1-5 yıl	-	19	12
- 5- 10 yıl	-	6	5
Sigara kullanımı (%)	4 (%) 14)	6 (%) 20)	2 (%) 8)
DM (%)	-	6 (%)20)	5 (%)21)
Kemik hastalığı (%)	-	3 (%)10)	4 (%)16)
Kardiovasküler hastalığı(%)	-	2 (%)6,6)	1 (%)3)
HT (%)	2	12 (%)40)	14 (%)58)
Dislipidemi (%)	3	3 (%)10)	8 (%)33)
Tiroid hastalığı (%)	2	3 (%)10)	-
Aile öyküsü (%)	-	1 (%)3)	3 (%)12)
Kullanılan ilaçlar			
• Antilipidemik (%)	-	3 (%)10)	8 (%)33)
• Antihipertansif (%)	-	21(%)70)	14 (%)58)
-Beta blokörler	-	3 (%)10)	2 (%)8)
-ACE inhibitörleri	-	5 (%)17)	6 (%)25)
-Anjiotensin 2 reseptör antagonisti	-	4 (%)3)	2 (%)8)
(-			
-Kalsiyum kanal blokörleri	-	9 (%)3)	6 (%)25)
-Adrenerjik reseptör blokörleri	-	4 (%)13)	
• Antidiyabetik(insulin) (%)	-	6 (%)20)	5 (%)21)
• Folik asid türevi ilaçlar (%)	-	13(%)43)	24 (%)100)
• Demir ilaçları (%)	-	10 (%)33)	24 (%)100)
• Fosfat bağlayıcılar(%)	-	24 (%)100)	24 (%)100)
• D vitamini analogu		24 (%)100)	24 (%)100)
• Rekombinant eritropoetin (%)	-	5 (%)17)	24 (%)100)
• Antiagregan ilaçlar(%)	-	1 (%)3)	-
• Aspirin (%)	-	2 (%)7)	-
• Trisiklik antidepresanlar (%)	-	2 (%)6,6)	-
• T3 aganisti (%)	-	2 (%)6,6)	

x:Ortalama, S: Standart sapma

3.3. Kullanılan Ayıraçlar ve Cihazlar

- Glikoz, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kemik spesifik alkalen fosfataz ve lipid düzeyleri OLYMPUS AU 2700 (Mihsima Olympus Co. Ltd. JAPAN) otoanalizörüyle fotometrik metotlarla ölçüldü.
- K-ALP ölçümünde Mass ve arkadaşlarının tanımladığı üre inhibisyon yöntemi kullanıldı. Serum K-ALP düzeyi; K-ALP'nin üre ile inhibe edilmesiyle ölçülen karaciğer kaynaklı ALP'nin total ALP'den çıkarılmasıyla elde edildi (124). Bu ölçümler Olympus AU2700 analizörü ile fotometrik yöntemle yapıldı.
- Serum iPTH düzeyleri kemiluminesan EIA yöntemiyle Advia Centaur (Siemens Diagnostic Products Corporation, LosAngeles, CA, USA) otoanalizörü ile ölçüldü.
- 1,25(OH)₂D₃ RIA yöntemi ile DIA source 1,25(OH)₂-VIT .D-RIA-CT Kiti (DIA source IMMUNOassays S.A. , Nivelles, Belgium) kullanılarak ve 25 (OH)D₃ RIA yöntemi ile DIA source 25OH-VIT .D3-RIA-CT Kiti (DIA source IMMUNOassays S.A. , Nivelles, Belgium) kullanılarak Gamma counter C12 NE 1600 (Bio DPC , USA) gamma sayacı ile ölçüldü.
- Kalsitonin düzeyi DIA source CT-U.S.-EASIA Kit (DIA source Immunoassays S.A. Nivelles, Belgium) kullanılarak ELISA yöntemi ile Triturus® EIA (Nivelles, Belgium ve GRIFOLS, Los Angeles, USA) analizöründe ölçüldü.
- Osteokalsin düzeyi BioSource Host-EASIA Kit kullanılarak (BioSource Europe S.A, Nivelles, Belgium) ELISA yöntemi ile Triturus® EIA (GRIFOLS, Los Angeles, USA) analizöründe ölçüldü.

Kullanılan kimyasallar

- Hidroksiapatit (Calcium phosphate tribasic), Sigma Chemical Co., St. Louis, MO
- Baryum sülfat, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO

3.4. ucOC Ölçüm Çalışmasının Basamakları

3.4.1. Baryum sülfat ile serum ucOC elde edilmesi

- 50 mg baryum sülfat hassas terazide tartıldı. Eppendorf mikrosantrifuj tüp içerisine konuldu.
- -80°C’de saklanan serum örnekleri oda sıcaklığında bekletilerek çözöldü, vorteks karıştırıcı ile karıştırıldı.
- 50 mg baryum sülfat, 500 µl serum örneğı ile karıştırıldı.
- Karışım vorteks karıştırıcı ile iyice karıştırıldıktan sonra 4°C de 30 dk boyunca karıştırıcıda karıştırıldı.
- Daha sonra 2000 g’de 4°C’ de 15 dk santrifüj edilerek karboksile osteokalsin baryum sülfat ile çöktüröldü.
- ucOC içeren süpernatant başka bir tüpe aktarıldı ve aynı gün içinde çalışıldı.
- ucOC düzeyi, osteokalsin BioSource Host-EASIA Kit kullanılarak (BioSource Europe S.A, Nivelles, Belgium) ELISA yöntemi ile Triturus® EIA (GRIFOLS, Los Angeles, USA) analizöründe ölçöldü.

3.4.2. Hidroksiapatit (calcium phosphate) ile serum ucOC elde edilmesi

- 25 mg hidroksiapatit hassas terazide tartıldı. Eppendorf mikrosantrifuj tüpü içerisine konuldu.
- -80°C’de saklanan serum örnekleri oda sıcaklığında bekletilerek çözöldü, vorteks karıştırıcı ile karıştırıldı.
- Tartılan 25 mg hidroksiapatitin üzerine 500 µL serum örneğı eklendi.
- Karışım vorteks karıştırıcı ile iyice karıştırıldıktan sonra hidroksiapatit 4°C de 30 dk boyunca karıştırıcıda karıştırıldı.
- Daha sonra 2000 g’de 4°C’de 15 dk santrifüj edilerek karboksile osteokalsin hidroksiapatit ile çöktüröldü.
- ucOC içeren süpernatant temiz tüplere aktarıldı.
- ucOC düzeyi, osteokalsin BioSource Host-EASIA Kit kullanılarak (BioSource Europe S.A, Nivelles, Belgium) ELISA yöntemi ile Triturus® EIA (GRIFOLS, Los Angeles, USA) analizöründe ölçöldü.

3.5. OC'nin Ölçüm Presipleri

BioSource Host-EASIA kırılabilir mikropate üzerine uygulanabilen bir solid faz "Enzyme Amplified Sensitivity Immunassay" dir. Bu metod intakt OC düzeyini belirler. Bu ölçümde insan OC'nin ayrı epitoplarına karşı direkt monoklonal antikorlar kullanılır. Kalibratör, kontrol ve örnekler önce mikropate içinde kaplı yakalyıcı antikor ile reaksiyona sokulur. Daha sonra üzerine horseradish peroksidazile işaretli belirleyici antikor konur. Oda ısısında 2 s inkübasyondan sonra mikropate'te bağlanmayan enzim bağlı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Bağlanmış enzim bağlı antikorları belirlemek için ortama kromojenik soluyon (tetrametilbenzidin) eklenir. 15 dk beklendikten sonra mikropate tekrar yıkanır ve üzerine stop solusyonu (1 N HCl) eklenir. Bir saat içinde 450 nm absorbands okuması yapılır (630 nm ve 650 nm sekonder dalga boyu).

3.6. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü tüm HD, PD ve kontrol grubunda kan alındıktan sonra en geç 1 hafta içinde yapıldı.

KMY 1-4. lomber vertebralarda ve sol femur boynunda Dual Energy X-Ray Absorbtiometry (DEXA- hologic® QDR-4500W, Waltham, MA, USA)] kullanılarak ölçüldü. Lomber vertebra mineral yoğunluğu olarak dört vertebranın (L1-L4) ortalaması alındı. Kalça ölçümleri ise sol kalçadan; femur boynu, trokanterik bölge, Wards üçgeninden yapıldı. Sonuçlar, birim alandaki kemik mineral kütlesi (g/cm²) olarak ifade edildi. Osteoporoz sınıflaması için WHO kriterleri kullanıldı. Buna göre osteoporoz tanısı T skoru ile konuldu. Lomber vertebralar (1-4.) ve/veya sol femur boynu T skoru – 2.5 SD daha düşük olanlar osteoporoz olarak kabul edildi

3.7. ucOC Ölçüm Yöntemlerinin Doğruluğu ve Tekrarlanabilirliği

3.7.1. Tekrarlanabilirlik çalışması

ucOC ölçüm yöntemlerinin günler arası ve çalışma içi tekrarlanabilirlik (presizyon) çalışması için orta ve yüksek ucOC içeren iki ayrı serum havuzu oluşturuldu. Çalışma içi tekrarlanabilirlik çalışmasında havuzlar aynı seride 21 kez

çalışıldı. Günler arası tekrarlanabilirlik çalışması için aynı havuzlardan bölünerek - 80°C'de saklanan örnekler, her gün çözülerek 5 gün 5'erli gruplar halinde iki düzeyde ölçüm yapıldı (n = 25). Böylece toplam %VK hesaplandı. Her gün için ayrı olarak konsantrasyon, ortalama (x), standart sapma (s), %VK ve 5 günlük ortalama %VK değerleri hesaplandı.

3.7.2. Geri kazanım çalışması

Geri kazanım çalışması için, hem uc(OC)(BS) için, hem de ucOC(HA) için düşük ve yüksek konsantrasyonlarda havuzlar hazırlandı. ucOC(BS) için düşük havuz 1.87 ng/ml, yüksek havuz 16.28 ng/mL'ydi. ucOC(HA) için düşük havuz 1.35 ng/mL, yüksek havuz 13.43 ng/mL'ydi. Havuzlar 1Y/1Y, 1D/1Y, 1Y/2D, 2Y/3D, 3D/2Y, 1D/3Y ve 1D/2Y oranlarında karıştırarak % geri kazanım (recovery) hesaplandı.

$$\%R = (\text{Ölçülen ucOC konsantrasyonu} / \text{Bazal ucOC konsantrasyonu}) \times 100$$

3.8. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler [x, s, standart hata (SH), ortanca (M), çeyrekler arası aralık (IQR), en küçük ve en büyük değerler] yapıldı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar, gruplar normal dağılım gösteriyorsa bağımsız Student t-testi ile, normal dağılım göstermiyorsa Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi; $P > 0.05$ ise gruplar Student-t testi ile, $P < 0.05$ ise Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Grup karşılaştırmalarında $P < 0.05$ ise gruplar arasındaki fark anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki bağlantı Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Bu işlemler için "SPSS for Windows versiyon 15.00" ve "Analyse it" paket istatistik programı kullanıldı. Hidroksiapatit ve baryum sülfat ile elde edilen ucOC değerleri arasındaki uyumun saptanması için Deming regresyon analizi yapıldı.

4.SONUÇLAR

4.1. HD, PD ve Kontrol Grubunda Ölçülen Parametreler

Hasta ve kontrol grubunda ölçülen parametreler ve değerleri Tablo 6 ve 7’de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan 1.5 IQR’dan büyük olan uç değerler çıkartıldıktan sonra istatistiksel analiz işlemi yapıldı (HD’den 4, PD’den 3 ve kontrolden 3 hasta çıkarılmıştır).

Tablo 6. HD, PD ve kontrol grubunda ölçülen kan parametreleri ve değerleri.

Analit (birim)	HD giriş (n=20)		HD çıkış (n=20)		P D (n=27)		Kontrol (n=27)	
	Ort.	Std. S	Ort.	Std. S	Ort.	Std. S	Ort.	Std. S
ucOC(BS) (ng/mL)	9.82	11.99	4.46	3.57	6.73	5.19	0,30	0.21
ucOC(HA) (ng/mL)	4.65	6.00	1.51	1.3	3.90	2.16	0,44	0.47
% ucOC (BS)* 9	16.7	8.75	20.76	18.31	15.36	6.98	18,60	10.22
% ucOC (HA)**	7.70	5.16	6.96	8.29	9.59	5.23	30,05	49.85
OC (ng/mL) 4	53.9	40.96	35.57	33.89	46.64	25.68	2,30	1.87
K-ALP (U/L) 15	115.	120.5	138.9	155.6	70.97	28.76	46,96	16.19
ALP (U/L) 80	132.	137.9	153.2	158.6	102.7	34.35	65,30	16.23
1.25(OH) ₂ D ₃ 5	23.2	12.05	-	-	28.89	38.82	65,30	16.23
25 (OH)D ₃ 5	36.2	24.35	-	-	19.05	11.50	32,50	16.24
Kalsitonin (ng/mL) 2	22.4	26.84	-	-	21.00	17.57	4,65	2.45
iPTH (pg/mL) 22	333.	225.6	-	-	393.7	331.3	53,15	17.43
Ca (mg/dL)	8.72	0.65	10.29	0.79	9.02	0.72	9,41	0.41
iCa (mmol/L)	0.94	0.28	1.1	0.07	0.99	0.15	1,05	0.20
Fosfat (mg/dL)	4.40	1.37	2.7	0.67	4.53	1.31	3,06	0.38
Mg (mmol/L)	1.06	0.09	0.82	0.05	1.00	0.08	0,84	0.06
Glikoz (mg/dL) 85	104.	63.61	129.8	35.74	133.4	88.00	94,41	29,93
Ure (mg/dL) 20	128.	30.30	40.3	12.49	115.4	35.28	28,67	8.74
Kre (mg/dL)	9.16	3.15	3.89	1.49	8.72	2.73	0,97	0.16
UA (mg/dL)	5.79	1.14	1.49	0.37	5.69	1.14	4,88	1.05
TP (g/dL)	6.74	0.61	8.30	0.87	6.75	0.92	6,89	0.53
ALB (g/dL)	3.65	0.41	4.35	0.63	3.71	0.38	4,17	0.44
Na (mmol/L) 75	135.	5.26	138.8	2.28	138.7	3.57	139,4	2.47
K (mmol/L)	5.56	0.78	4.28	1.13	4.35	0.53	4.38	0.38

Chol (mg/dL)	161.80	40.73	197.5	56.91	192.74	66.73	204	56.05
Tri (mg/dL)	153.4	55.3	190	85.4	202.5	118	198	223
HDL (mg/dL)	38.05	9.2	49.1	11.7	39.2	14.04	46	9.9
LDL (mg/dL)	93.10	34.47	110.46	48.99	115.94	53.67	128	44.58

*: % ucOC(BS)= ucOC(BS)/OC **: % uc(HA)=ucOC(HA)/OC



Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda KMY değerleri

KMY (g/cm2)	HD	PD	Kontrol
T skor	(n=20)	(n=23)	(n=27)
Z skor			

	Ort.	Std. S	Ort.	Std. S	Ort.	Std. S
L1 (g/cm²)	0.781	0.224	0.870	0.160	1.020	0.205
L1 T	-1.75	1.91	-0.95	1.67	-0.27	1.33
L1 Z	-1.16	1.73	-0.59	1.64	0.01	1.31
L2 (g/cm²)	0.844	0.216	0.896	0.237	1.087	0.204
L2 T	-2.05	1.84	-1.13	1.63	-0.47	1.41
L2 Z	-1.20	1.66	-0.63	1.68	-0.08	1.37
L3 (g/cm²)	0.867	0.245	0.948	0.218	1.121	0.202
L3 T	-2.13	2.16	-1.33	1.92	-0.18	1.47
L3 Z	-1.34	1.79	-0.92	2.00	-0.03	1.34
L4 (g/cm²)	0.877	0.214	0.965	0.192	1.125	0.196
L4 T	-2.35	1.87	-1.51	1.78	-0.53	1.38
L4 Z	-1.26	1.96	-1.07	1.81	-0.20	1.22
L1L4 (g/cm²)	0.846	0.212	0.933	0.174	1.106	0.215
L1L4 T	-2.09	1.82	-1.29	1.64	-0.42	1.34
L1L4 Z	-1.37	1.55	-0.83	1.65	-0.09	1.23
Femur Boyun (g/cm²)	0.646	0.116	0.734	0.118	0.919	0.152
Femur Boyun T	-2.33	1.03	-1.31	1.66	-0.29	1.07
Femur Boyun Z	-1.34	0.83	-0.89	1.31	0.29	1.08
Trochanter (g/cm²)	0.518	0.137	0.597	0.119	0.774	0.156
Trochanter T	-2.20	1.35	-1.40	1.38	-0.33	1.16
Trochanter Z	-1.67	1.10	-1.00	1.31	-0.05	1.12
Ward üçgeni (g/cm²)	0.535	0.203	0.651	0.133	0.738	0.146
Wards üçgeni T	-2.10	1.71	-1.13	1.38	-0.80	1.14
Wards üçgeni Z	-0.66	1.37	-0.10	1.28	0.21	1.20
FemurTotal (g/cm²)	0.709	0.177	0.835	0.136	0.989	0.159
Femur Total T	-2.08	1.23	-1.17	1.24	-0.23	1.08
Femur Total Z	-1.36	1.08	-0.79	1.25	0.11	1.01

4.2. HD, PD ve Kontrol Grupları Arasında Ölçülen Kemik Belirteçlerinin Karşılaştırılması

HD, PD ve Kontrol grupları arasında ölçülen kemik metabolizma değişkenlerinin karşılaştırılması sonuçları ve tanımlayıcı istatistik değerleri Tablo 8, 9, 10, 11 ve 12’de gösterildi.

Tablo 8. HD giriş ve kontrol gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması

		HD giriş n=20	kont rol n=27	P
ucOC (BS) (ng/mL)	x±s	9.82±11.99	0.29±0.21	<0.001
	M (IQR)	4.42 (10.98)	0.21 (0.18)	
ucOC(HA) (ng/mL)	x±s	4.65±6.0	0.43±0.47	<0.001
	M (IQR)	1.88 (4.07)	0.32 (0.41)	
% ucOC(BS)	x±s	16.79±8.75	18.6±10.21	0.547
	M (IQR)	16.04 (10.38)	17.3 (12.47)	
% ucOC(HA)	x±s	7.70±5.16	30.04±49.84	<0.001
	M (IQR)	6.72 (6.43)	17.0 (17.25)	
OC (ng/mL)	x±s	53.94±40.96	2.3±1.87	<0.001
	M (IQR)	39.25 (61.18)	1.63 (2.54)	
K-ALP (U/L)	x±s	115.15±120.59	46.96±16.18	<0.001
	M (IQR)	82 (70.25)	47.0 (15.0)	
ALP (U/L)	x±s	132.80±137.99	65.29±16.22	0.006
	M (IQR)	98 (82.5)	67.0 (19.0)	
1.25(OH) ₂ D ₃ (ng/mL)	x±s	23.25±12.05	21.05±11.85	0.796
	M (IQR)	21.0 (17.25)	17.0(19.6)	
25(OH)D ₃ (ng/mL)	x±s	36.25±24.35	32.5±16.24	0.914
	M (IQR)	28.25 (18.50)	28.19 (23.40)	
Kalsitonin (ng/mL)	x±s	22.42±26.84	4.65±2.45	<0.001
	M (IQR)	12.35 (14.96)	5.20 (2.60)	
iPTH (pg/mL)	x±s	333.12±225.09	53.15±17.43	<0.001
	M (IQR)	266.5 (384.0)	50.50 (18.10)	
Ca (mg/dL)	x±s	8.77±0.66	9.41±0.41	<0.001
	M (IQR)	8.94 (1.03)	9.40 (0.50)	

iCa (mmol/ L)	x±s	0.94±0.28	1.05±0.20	<0.024
	M (IQR)	0.93 (0.29)	1.03 (0.11)	
Fosfat (mg/dL)	x±s	4.40±1.37	3.06±0.38	<0.001
	M (IQR)	4.48 (2.40)	3.01 (0.60)	
Mg (mmol/ L)	x±s	1.06±0.09	0.84±0.06	<0.001
	M (IQR)	1.05 (0.10)	0.81 (0.10)	



Tablo 9. HD çıkış ve kontrol gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması

		HD Çıkış n=20	Kont rol n=27	P
ucOC (BS) (ng/mL)	$\bar{x}\pm s$	4.46 $\pm$ 3.57	0.29 $\pm$ 0.21	<0.001
	M (IQR)	3.46 (3.31)	0.21 (0.18)	
ucOC(HA) (ng/mL)	$\bar{x}\pm s$	1.51 $\pm$ 1.3	0.43 $\pm$ 0.47	<0.001
	M (IQR)	1.27 (1.77)	0.32 (0.41)	
% ucOC(HA)	$\bar{x}\pm s$	20.7 $\pm$ 18.31	18.6 $\pm$ 10.21	0.780
	M (IQR)	13.38 (15.87)	17.3 (12.47)	
% ucOC(HA)	$\bar{x}\pm s$	6.69 $\pm$ 8.28	30.04 $\pm$ 49.84	<0.001
	M (IQR)	4.08 (4.24)	17.0 (17.25)	
OC (ng/mL)	$\bar{x}\pm s$	35.56 $\pm$ 33.88	2.3 $\pm$ 1.87	<0.001
	M (IQR)	28.65 (38.18)	1.63 (2.54)	
K- ALP (U/L)	$\bar{x}\pm s$	138.95 $\pm$ 155.63	46.96 $\pm$ 16.18	<0.001
	M (IQR)	89.5 (116.25)	47.0 (15.0)	
ALP (U/L)	$\bar{x}\pm s$	153.25 $\pm$ 158.59	65.29 $\pm$ 16.22	<0.001
	M (IQR)	105.0 (128.5)	67.0 (19.0)	
Ca (mg/d L)	$\bar{x}\pm s$	10.29 $\pm$ 0.79	9.41 $\pm$ 0.41	<0.001
	M (IQR)	10.37 (1.38)	9.40 (0.50)	
iCa (mmol/L)	$\bar{x}\pm s$	1.10 $\pm$ 0.007	1.05 $\pm$ 0.20	<0.001
	M (IQR)	1.11 (0.10)	1.03 (0.11)	
Fosfa t (mg/d	$\bar{x}\pm s$	2.70 $\pm$ 0.67	3.06 $\pm$ 0.38	0.081
	M (IQR)	2.75 (1.25)	3.01 (0.60)	

L)				
Mg (mmol/L)	$\bar{x}\pm s$	0.82±0.05	0.84±0.06	0.217
	M (IQR)	0.80 (0.08)	0.81 (0.10)	



Tablo 10. PD ve kontrol gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması

		P D n=25	Kont rol n=27	P
ucOC (BS) (ng/mL)	x±s	6.73±5.19	0.29±0.21	<0.001
	M (IQR)	5.20 (5.17)	0.21 (0.18)	
ucOC(HA) (ng/mL)	x±s	3.90±2.16	0.43±0.47	<0.001
	M (IQR)	3.81 (2.89)	0.32 (0.41)	
% ucOC(HA)	x±s	15.36±6.98	18.6±10.21	0.280
	M (IQR)	14.15 (8.38)	17.3 (12.47)	
% ucOC(HA)	x±s	9.59±5.23	30.04±49.84	<0.001
	M (IQR)	7.84 (4.65)	17.0 (17.25)	
OC (ng/mL)	x±s	46.64±25.68	2.3±1.87	<0.001
	M (IQR)	39.80 (47.90)	1.63 (2.54)	
K- ALP (U/L)	x±s	70.97±28.76	46.96±16.18	0.001
	M (IQR)	67.0 (47.0)	47.0 (15.0)	
ALP (U/L)	x±s	102.78±34.35	65.29±16.22	<0.001
	M (IQR)	99.0 (62.0)	67.0 (19.0)	
1.25(OH) ₂ D ₃ ng/mL	x±s	28.89±38.82	21.05±11.85	<0.001
	M (IQR)	20.0 (11.0)	17.0 (19.6)	
25(OH)D ₃ (ng/mL)	x±s	19.05±11.5	32.5±16.24	0.001
	M (IQR)	18.0 (11.8)	28.19 (23.40)	
Kalsito nin (ng/mL)	x±s	21.0±17.57	4.65±2.45	<0.001
	M (IQR)	12.30 (27.03)	5.20(2.60)	
iPTH (pg/mL)	x±s	356.72±230.1	53.15±17.43	<0.001
	M (IQR)	328.1 (344.6)	50.50 (18.10)	
Ca (mg/d L)	x±s	9.02±0.72	9.41±0.41	0.020
	M (IQR)	9.0 (1.00)	9.40 (0.50)	
iCa ((mmol/L)	x±s	0.99±0.15	1.05±0.20	0.447
	M (IQR)	0.96 (0.28)	1.03 (0.11)	
Fosfa t (mg/d	x±s	4.53±1.31	3.06±0.38	<0.001
	M (IQR)	3.01(0.60)	3.01 (0.60)	

L)				
Mg (mmol/L)	x±s	1.0±0.08	0.84±0.06	<0.001
	M (IQR)	1.0 (0.1)	0.81 (0.10)	



Tablo 11. HD giriş ve PD gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması

		HD giriş n=20	P D n=25	P
ucOC (BS) (ng/mL)	x±s	9.82±11.99	6.73±5.19	0.780
	M (IQR)	4.42 (10.98)	5.20 (5.17)	
ucOC(HA) (ng/mL)	x±s	4.65±6.0	3.90±2.16	0.143
	M (IQR)	1.88 (4.07)	3.81 (2.89)	
% ucOC(BS)	x±s	16.79±8.75	15.36±6.98	0.598
	M (IQR)	16.04 (10.38)	14.15 (8.38)	
% ucOC(HA)	x±s	7.70±5.16	9.59±5.23	0.204
	M (IQR)	6.72 (6.43)	7.84 (4.65)	
OC (ng/mL)	x±s	53.94±40.96	46.64±25.68	0.731
	M (IQR)	39.25 (61.18)	39.80 (47.90)	
K- ALP (U/L)	x±s	115.15±120.59	70.97±28.76	0.288
	M (IQR)	82 (70.25)	67.0 (47.0)	
ALP (U/L)	x±s	132.80±137.99	102.78±34.35	0.931
	M (IQR)	98 (82.5)	99.0 (62.0)	
1.25(OH) ₂ D ₃ ng/mL	x±s	23.25±12.05	28.89±38.82	0.914
	M (IQR)	21.0 (17.25)	20.0 (11.0)	
25(OH)D ₃ (ng/mL)	x±s	36.25±24.35	19.05±11.5	0.001
	M (IQR)	28.25 (18.50)	18.0 (11.8)	
Kalsito nin (ng/mL)	x±s	22.42±26.84	21.0±17.57	0.793
	M (IQR)	12.35 (14.96)	12.30 (27.03)	
iPTH (pg/mL)	x±s	333.12±225.09	356.72±230.1	0.747
	M (IQR)	266.5 (384.0)	328.1 (344.6)	
Ca (mg/d L)	x±s	8.77±0.66	9.02±0.72	0.178
	M (IQR)	8.94 (1.03)	9.0 (1.00)	
iCa (mmol/L)	x±s	0.94±0.28	0.99±0.15	0.143
	M (IQR)	0.93 (0.29)	0.96 (0.28)	
Fosfa t (mg/d	x±s	4.40±1.37	4.53±1.31	0.923
	M (IQR)	4.48 (2.40)	3.01 (0.60)	

L)				
Mg	x±s	1.06±0.09	1.0±0.08	0.021
(mmol/L)	M (IQR)	1.05 (0.10)	1.0 (0.10)	



Tablo 12. HD giriş ve çıkış değerleri arası farkların paired t testi ile karşılaştırılması

		HD giriş n=20	HD çıkış n=20	P
UcOC (BS) (ng/mL)	x±s	9.82±11.99	4.46±3.57	0.013
	M (IQR)	4.42 (10.98)	3.46 (3.31)	
UcOC(HA) (ng/mL)	x±s	4.65±6.0	1.51±1.3	0.023
	M (IQR)	1.88 (4.07)	1.27 (1.77)	
% UcOC(BS)	x±s	16.79±8.75	20.7±18.31	0.726
	M (IQR)	16.04 (10.38)	13.38 (15.87)	
% UcOC(HA)	x±s	7.70±5.16	6.69±8.28	0.350
	M (IQR)	6.72(6.43)	4.08 (4.24)	
OC (ng/mL)	x±s	53.94±40.96	35.56±33.88	0.004
	M (IQR)	39.25 (61.18)	28.65 (38.18)	
K- ALP (U/L)	x±s	115.15±120.59	138.95±155.63	0.014
	M (IQR)	82 (70.25)	89.5 (116.25)	
ALP (U/L)	x±s	132.80±137.99	153.25±158.59	0.001
	M (IQR)	98 (82.5)	105.0 (128.5)	
Ca (mg/d L)	x±s	8.77±0.66	10.29±0.79	0.012
	M (IQR)	8.94 (1.03)	10.37 (1.38)	
iCa (mmol/L)	x±s	0.94±0.28	1.10±0.007	0.008
	M (IQR)	0.93 (0.29)	1.11 (0.10)	
Fosfa t (mg/d L)	x±s	4.40±1.37	2.70±0.67	<0.001
	M (IQR)	4.48 (2.40)	2.75 (1.25)	
Mg (mmol/L)	x±s	1.06±0.09	0.82±0.05	<0.001
	M (IQR)	1.05 (0.10)	0.80 (0.08)	

4.3. HD, PD ve Kontrol Grupları Arasında KMY Düzeylerinin Karşılaştırılması

HD, PD ve Kontrol grupları arasında ölçülen kemik metabolizma değişkenlerinin karşılaştırılması sonuçları ve tanımlayıcı istatistik değerleri Tablo 13, 14 ve 15’de gösterilmiştir.

Tablo 13. HD ve kontrol grubu arasında KMY değerlerinin karşılaştırılması

KMY (g/cm ²)		HD (n=20)	Kontrol (n=27)	P
L1 (g/cm ²)	x±s	0.781±0.224	1.02±0.205	<0.001
	M (IQR)	0.761 (0.347)	0.971 (0.296)	
L2 (g/cm ²)	x±s	0.844±0.216	1,087±0.204	<0.001
	M (IQR)	0.742 (0.280)	1.086 (0.307)	
L3 (g/cm ²)	x±s	0.867±0.245	1.121±0.202	<0.001
	M (IQR)	0.817 (0.324)	1.090 (0.253)	
L4 (g/cm ²)	x±s	0.877±0.214	1,125±0.196	<0.001
	M (IQR)	0.829 (0.257)	1.083 (0.252)	
L1-L4 (g/cm ²)	x±s	0.846±0.212	1.106±0.215	<0.001
	M (IQR)	0.806 (0.299)	1.059 (0.299)	
Femur Boyun (g/cm ²)	x±s	0.646±0.116	0,919±0.152	<0.001
	M (IQR)	0.650 (0.165)	0.919 (0.235)	
Trochanter (g/cm ²)	x±s	0.518 ±0.137	0,774±0.156	<0.001
	M (IQR)	0.540 (0.187)	0.753 (0.160)	
Wards üçgeni (g/cm ²)	x±s	0.535±0.203	0,738±0.146	<0.001
	M (IQR)	0.497 (0.268)	0.731 (0.262)	
Femur Total (g/cm ²)	x±s	0.709±0.177	0,989±0.159	<0.001
	M (IQR)	0.706 (0.233)	0.983 (0.237)	

Tablo 14. PD ve kontrol grubu arasında KMY değerlerinin karşılaştırılması

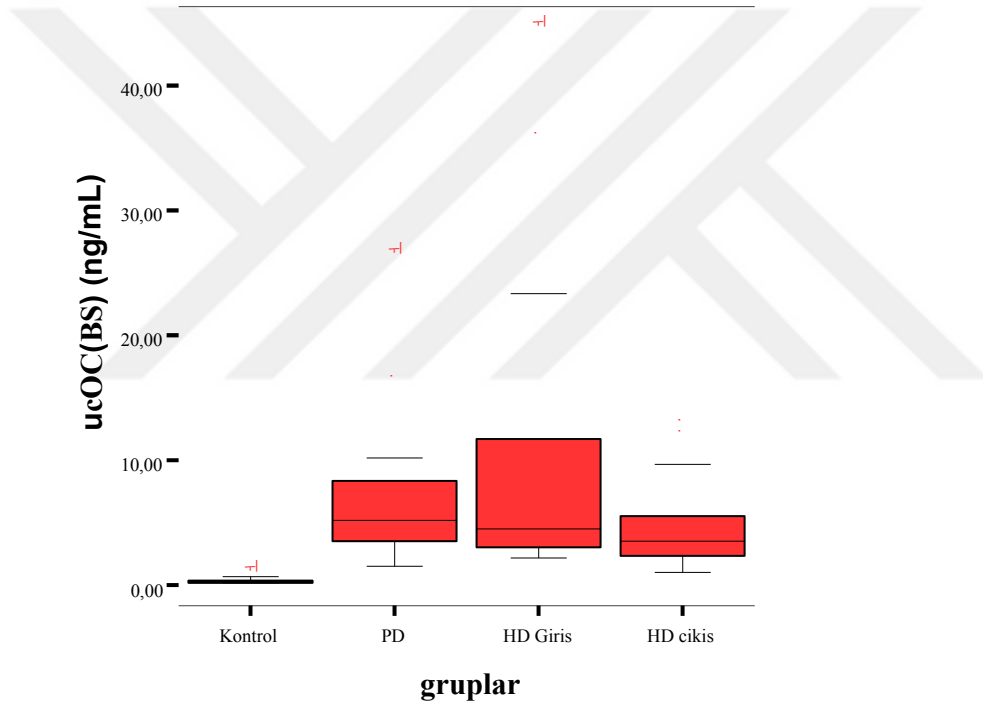
KMY (g/cm ²)		PD (n=23)	Kontrol (n=27)	P
L1 (g/cm ²)	x±s	0.870±0.16	1.02±0.205	0.016
	M (IQR)	0.855 (0.239)	0.971 (0.296)	
L2 (g/cm ²)	x±s	0.896±0.237	1.087±0.204	0.006
	M (IQR)	0.943 (0.200)	1.086 (0.307)	
L3 (g/cm ²)	x±s	0.948±0.218	1.121±0.202	0.008
	M (IQR)	0.959 (0.303)	1.090 (0.253)	
L4 (g/cm ²)	x±s	0.965±0.192	1.125±0.196	0.009
	M (IQR)	0.971 (0.291)	1.083 (0.252)	
L1-L4 (g/cm ²)	x±s	0.933±0.174	1.106±0.215	0.012
	M (IQR)	0.942 (0.282)	1.059 (0.299)	
Femur Boyun (g/cm ²)	x±s	0.734±0.118	0.919±0.152	<0.001
	M (IQR)	0.731 (0.176)	0.919 (0.235)	
Trochanter (g/cm ²)	x±s	0.597 ±0.119	0.774±0.156	<0.001
	M (IQR)	0.609 (0.156)	0.753 (0.160)	
Wards üçgeni (g/cm ²)	x±s	0.651±0.133	0.738±0.146	0.047
	M (IQR)	0.669 (0.189)	0.731 (0.262)	
FemurTot al (g/cm ²)	x±s	0.835±0.136	0.989±0.159	0.001
	M (IQR)	0.831 (0.190)	0.983 (0.237)	

Tablo 15. HD ve PD arasında KMY Değerlerinin Karşılaştırılması

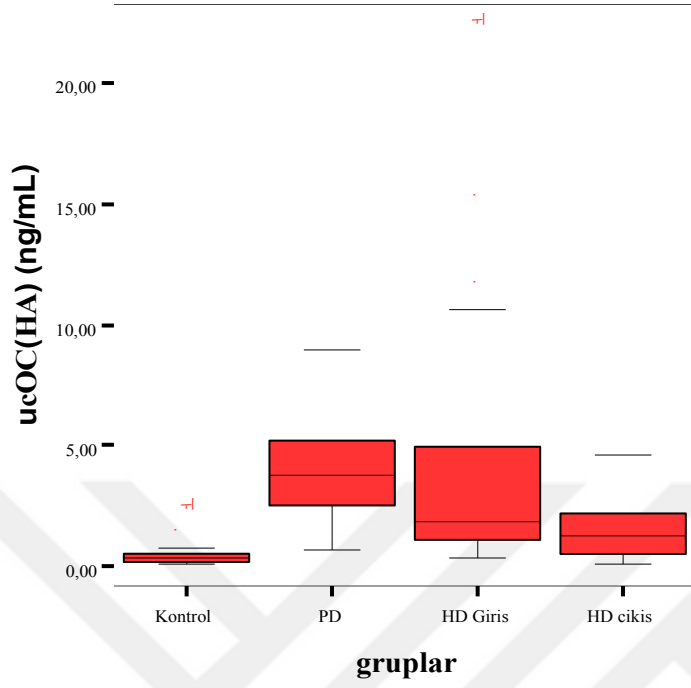
KMY (g/cm ²)		HD (n=20)	PD (n=23)	P
L1 (g/cm ²)	x±s	0.781±0.224	0.870±0.16	0.075
	M (IQR)	0.761 (0.347)	0.855 (0.239)	
L2 (g/cm ²)	x±s	0.844±0.216	0.896±0.237	0.095
	M (IQR)	0.742 (0.280)	0.943 (0.200)	
L3 (g/cm ²)	x±s	0.867±0.245	0.948±0.218	0.161
	M (IQR)	0.817 (0.324)	0.959 (0.303)	
L4 (g/cm ²)	x±s	0.877±0.214	0.965±0.192	0.098
	M (IQR)	0.829 (0.257)	0.971 (0.291)	
L1-L4 (g/cm ²)	x±s	0.846±0.212	0.933±0.174	0.090
	M (IQR)	0.806 (0.299)	0.942 (0.282)	
Femur Boyun (g/cm ²)	x±s	0.646±0.116	0.734±0.118	0.018
	M (IQR)	0.650 (0.165)	0.731 (0.176)	
Trochanter (g/cm ²)	x±s	0.518 ±0.137	0.597 ±0.119	0.062
	M (IQR)	0.540 (0.187)	0.609 (0.156)	
Wards üçgeni (g/cm ²)	x±s	0,535±0.203	0.651±0,133	0.008
	M (IQR)	0.497(0.268)	0.669 (0.189)	
FemurTot al (g/cm ²)	x±s	0.709±0.177	0.835±0,136	0.010
	M (IQR)	0.706 (0.233)	0.831 (0.190)	

4.4. HD, PD ve Kontrol Gruplarında Ölçülen Kemik Metabolizması Belirteçlerinin “Boxplot” Grafikleri

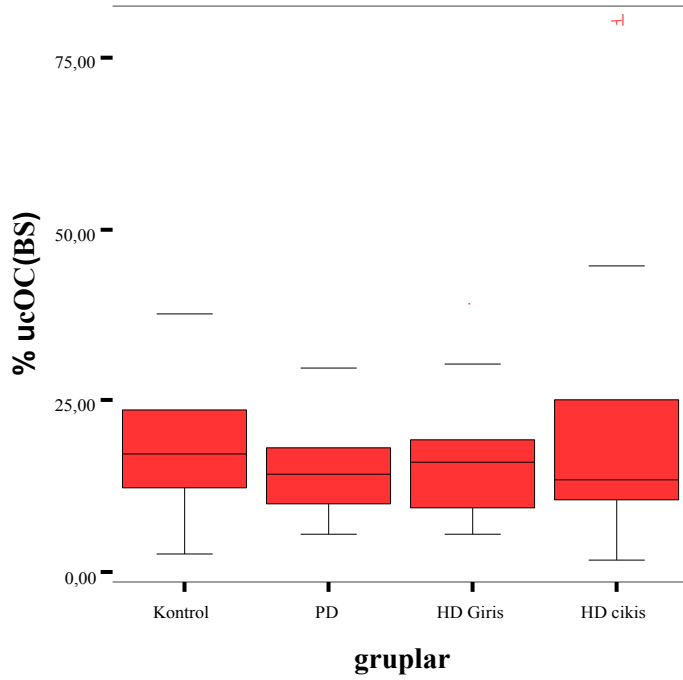
HD, PD ve kontrol gruplarında ucOC(BS), ucOC(HA), % ucOC(BS), % ucOC(HA), OC, K-ALP, ALP, 1.25(OH)₂D₃, 25(OH)D₃, Kalsitonin, iPTH, Ca, iCa, fosfat, Mg düzeylerinin Boxplot grafikleri Şekil 1 ile 14 arasında gösterildi.



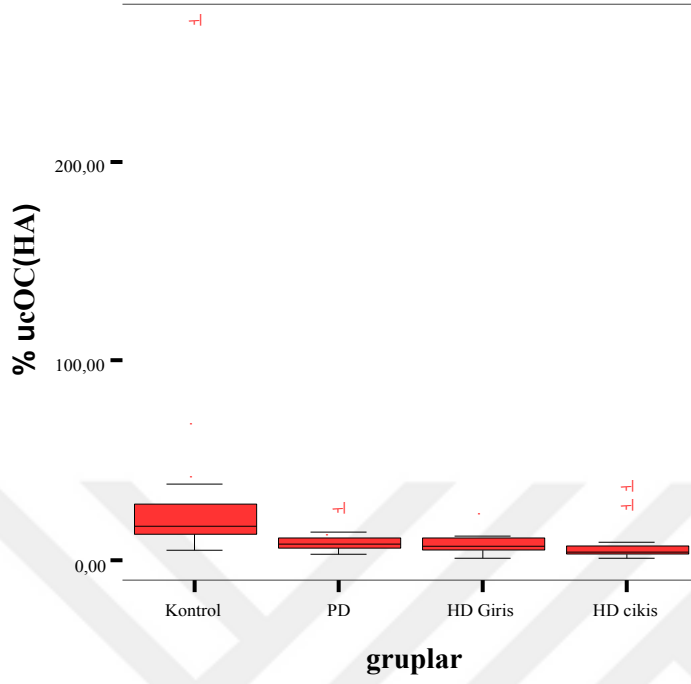
Şekil 1. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında ucOC (BS) düzeyleri. Kutu, çeyrekler arası aralık (IQR): 25. ile 75. persentiller arası, yatay çizgi: ortanca (M), dikey çizgi: ± 1.5 IQR, °: 1.5 IQR dışında kalan veriler, *: 3 IQR dışında kalan veriler



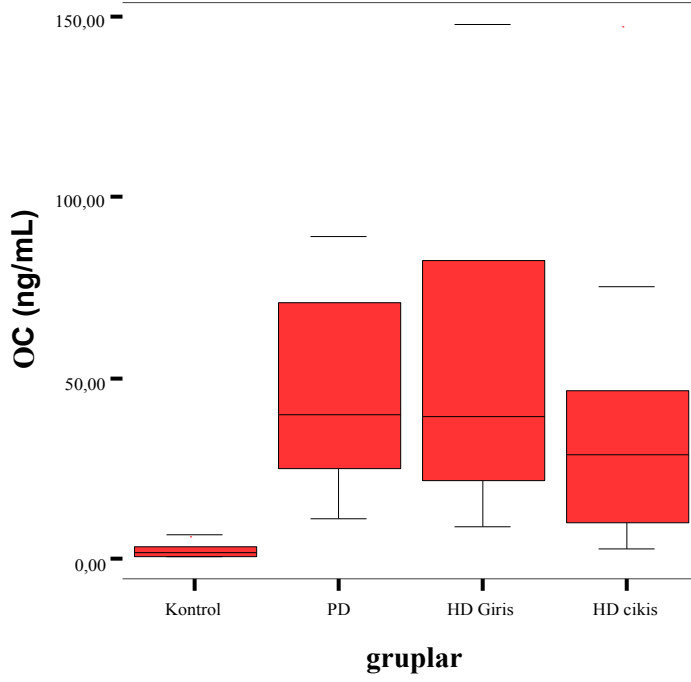
Sekil 2. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında ucOC (HA) düzeyleri



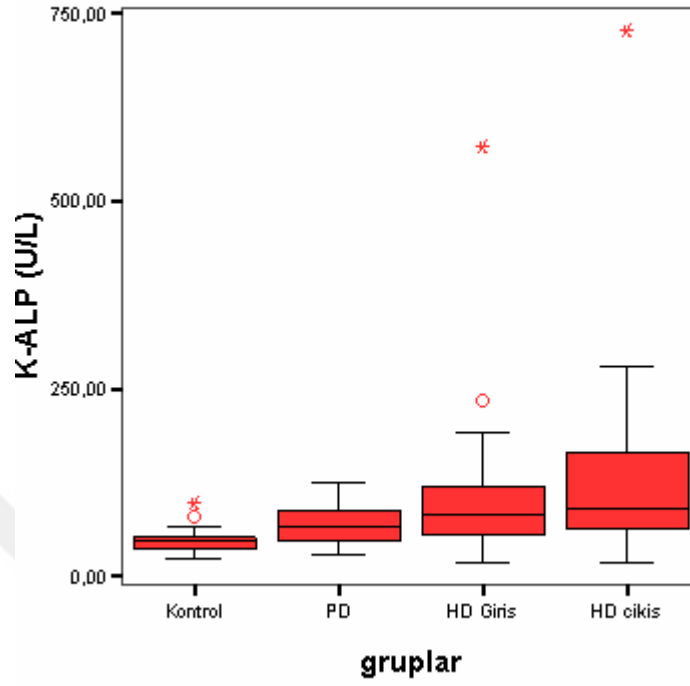
Şekil 3. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında % ucOC (BS) düzeyleri



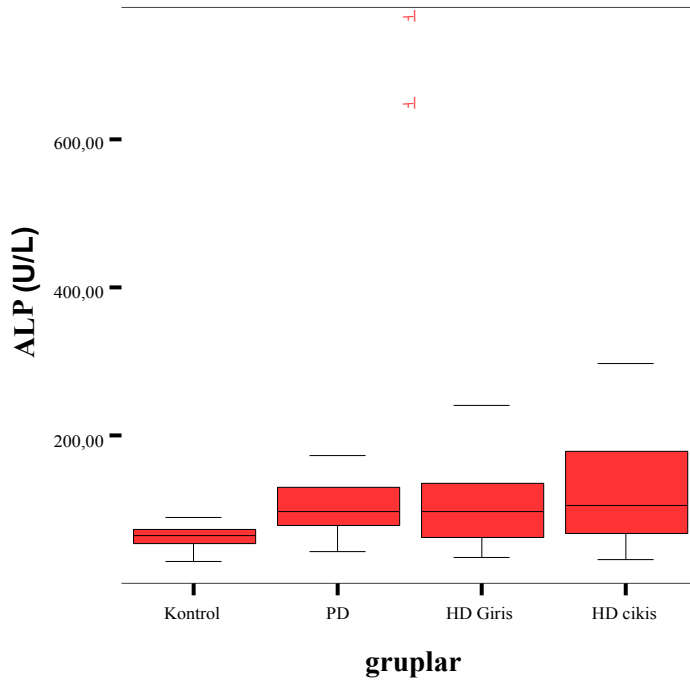
Şekil 4. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında % ucOC (HA) düzeyleri



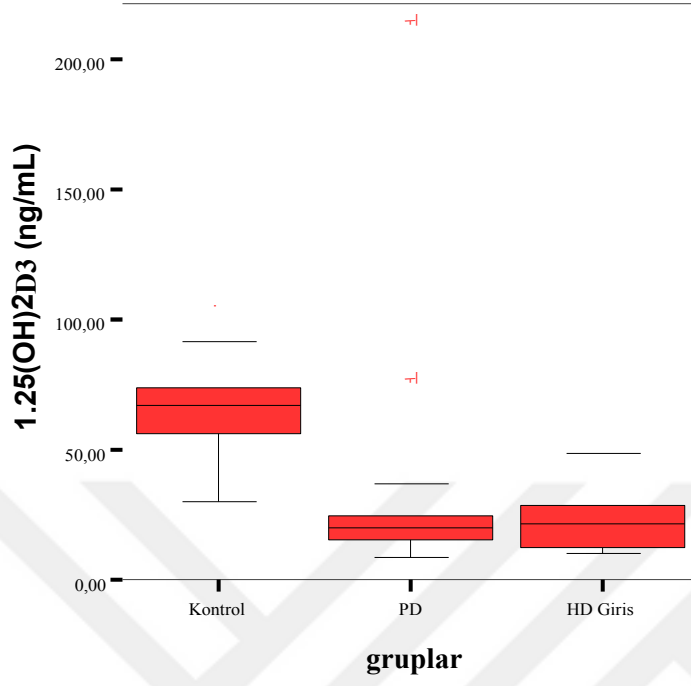
Şekil 5. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında OC düzeyleri



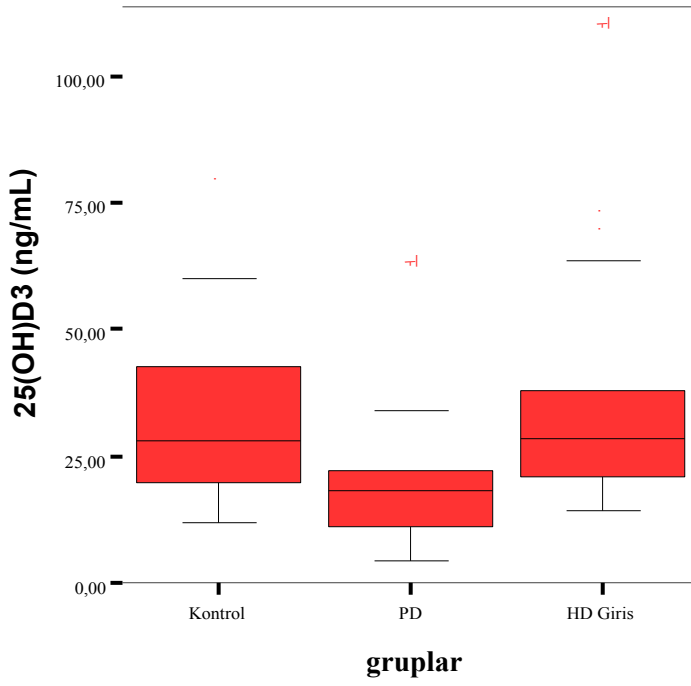
Şekil 6. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında K-ALP düzeyleri



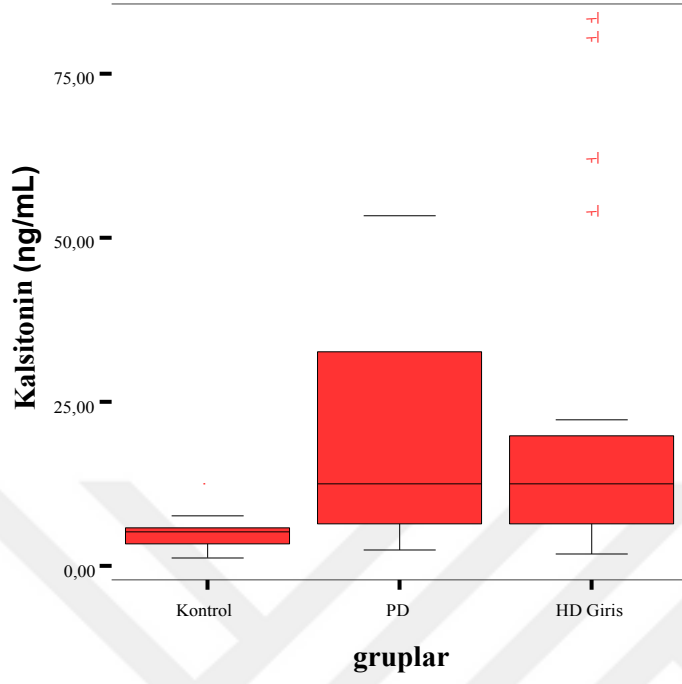
Şekil 7. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında ALP düzeyleri



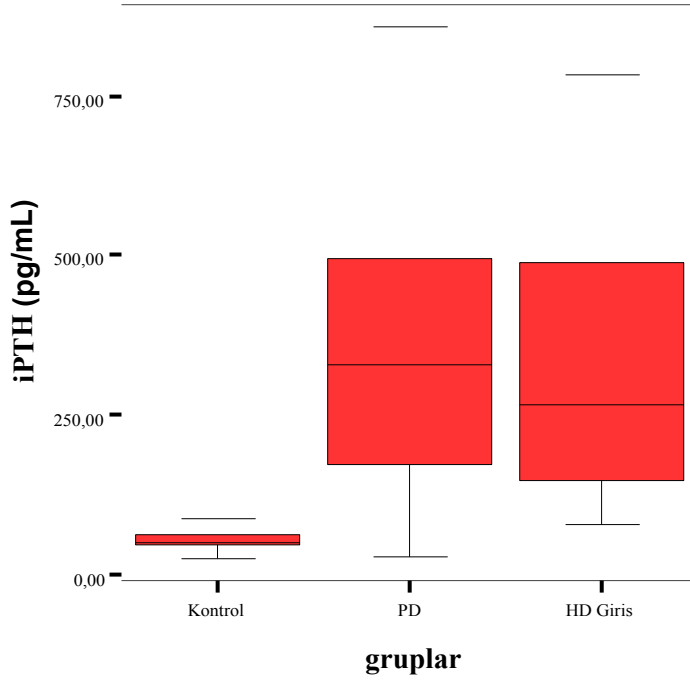
Şekil 8. Kontrol, PD, HD giriş gruplarında 1.25 (OH) ₂D₃ düzeyleri



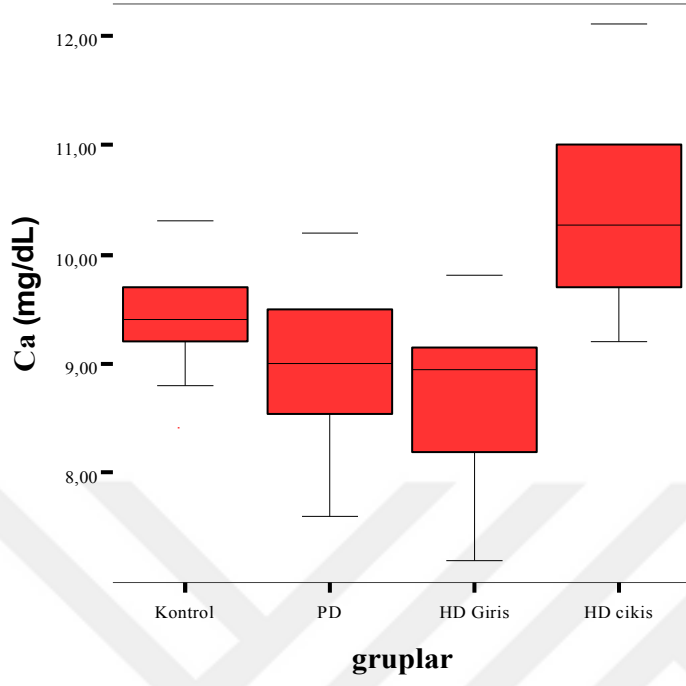
Şekil 9. Kontrol, PD ve HD giriş gruplarında 25(OH) D₃ düzeyleri



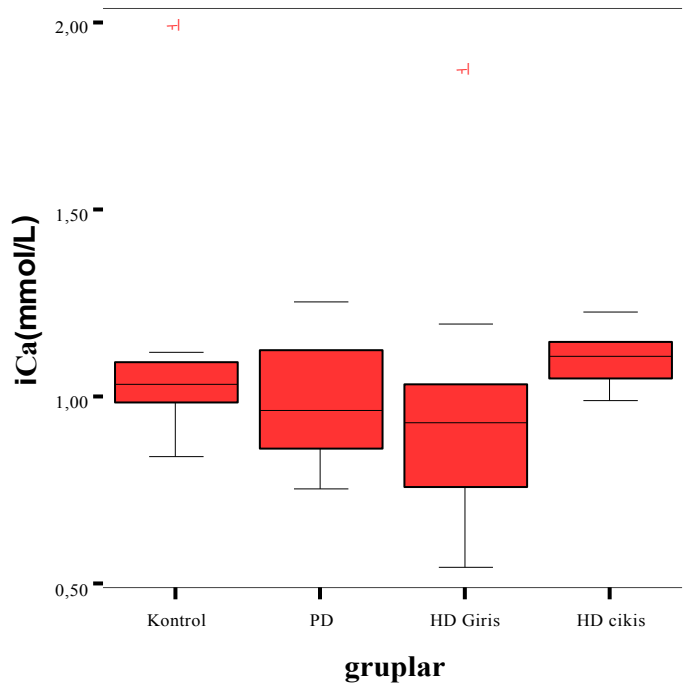
Şekil 10. Kontrol, PD ve HD giriş gruplarında kalsitonin düzeyleri



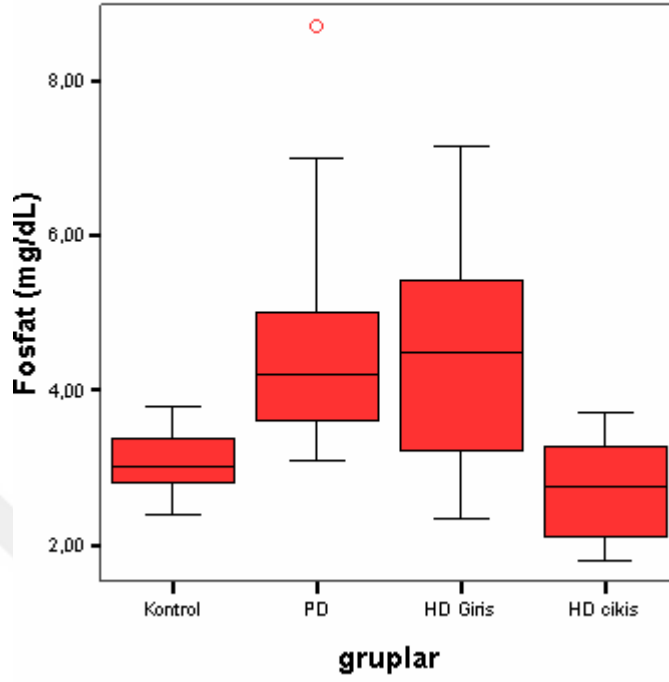
Şekil 11. Kontrol, PD ve HD giriş gruplarında iPTH düzeyleri



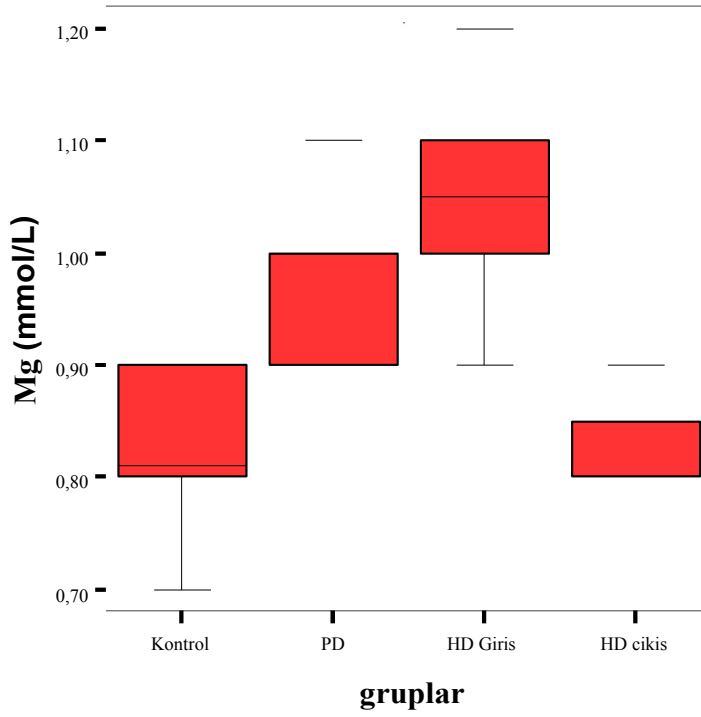
Şekil 12. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında Ca düzeyleri



Şekil 13. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında iCa düzeyleri



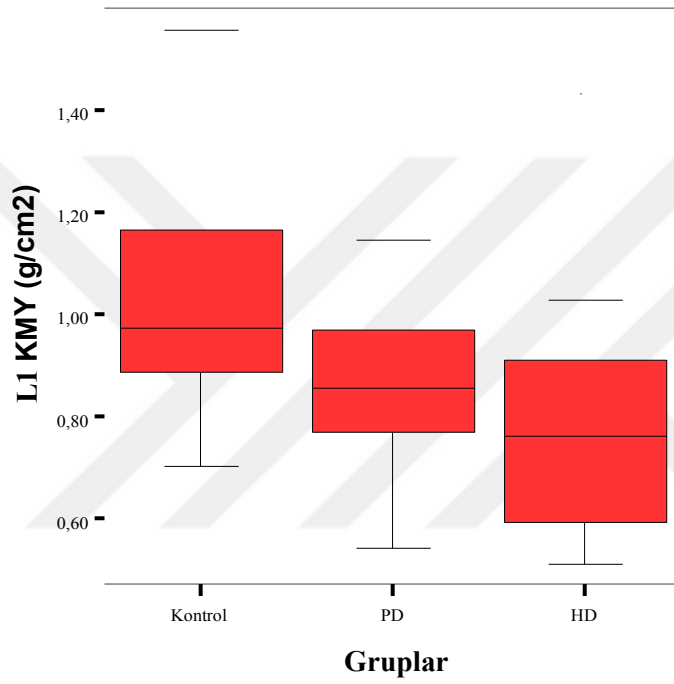
Şekil 14. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında P düzeyleri



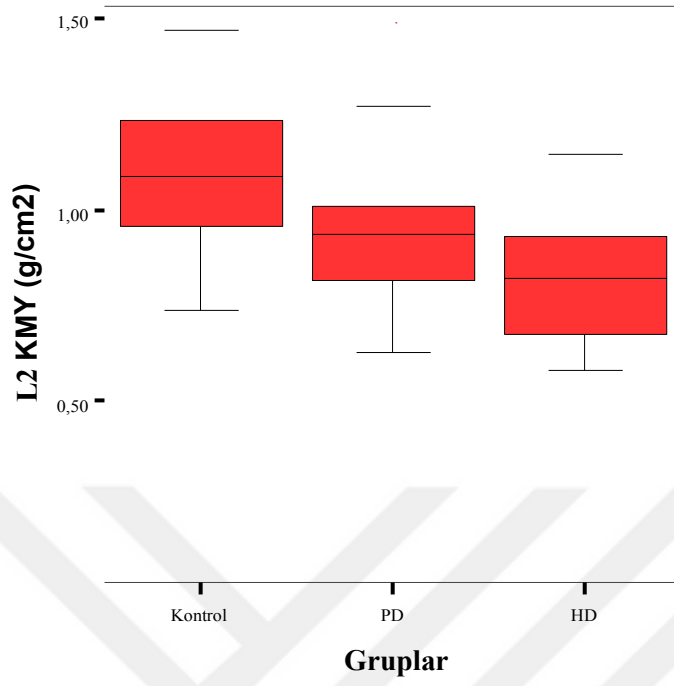
Şekil 15. Kontrol, PD, HD giriş ve çıkış gruplarında Mg düzeyleri

4.5. HD, PD ve Kontrol Gruplarında KMY değerinin “Boxplot” grafikleri

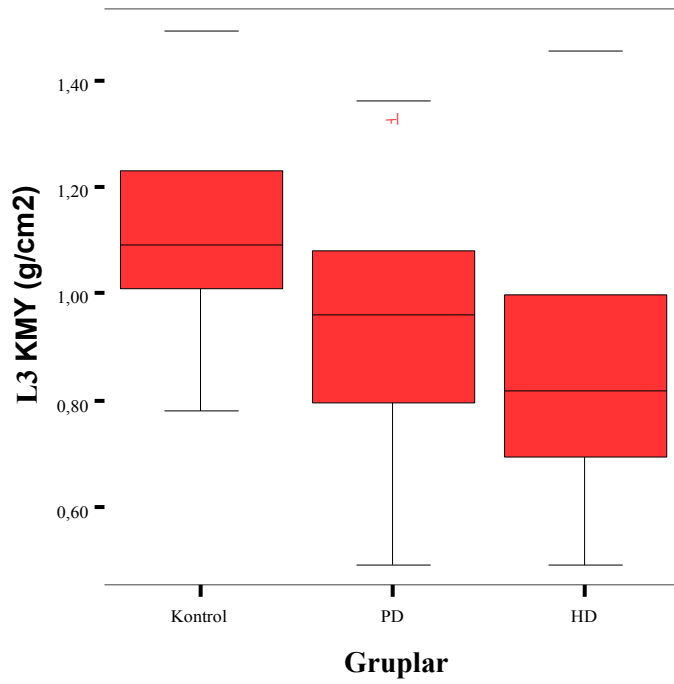
HD, PD ve kontrol hasta gruplarında DEXA ile elde edilen lomber vertebra (L1, L2, L3, L4 ve toplam L1-L4) ve sol femura (Femur boyunu, trochanter bölge, Ward üçgeni ve toplam femur) ait KMY değerlerinin Boxplot grafikleri Şekil 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ve 24 de gösterildi.



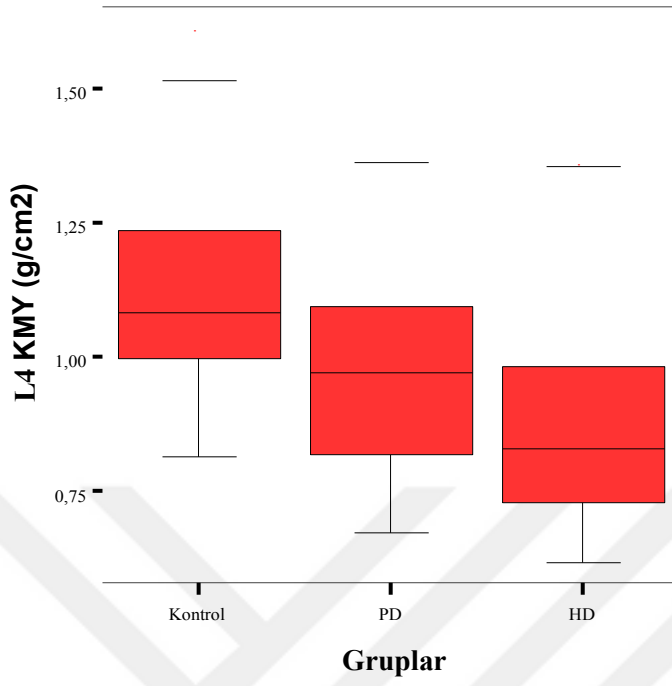
Şekil 16. Kontrol, PD ve HD gruplarında L1 KMY düzeyleri



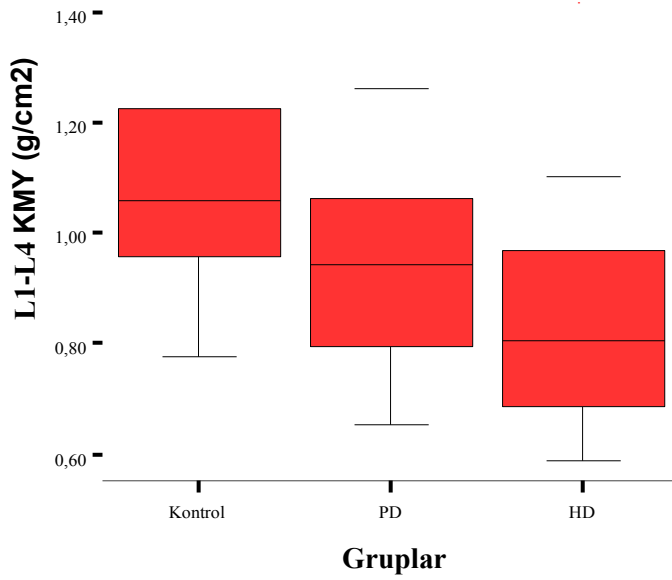
Şekil 17. Kontrol, PD Ve HD gruplarında L2 KMY düzeyleri



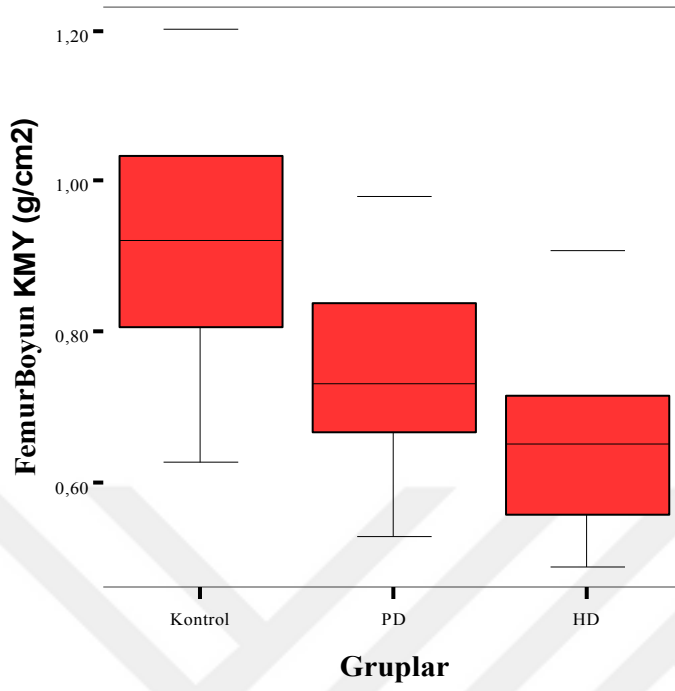
Şekil 18. Kontrol, PD ve HD gruplarında L3 KMY düzeyleri



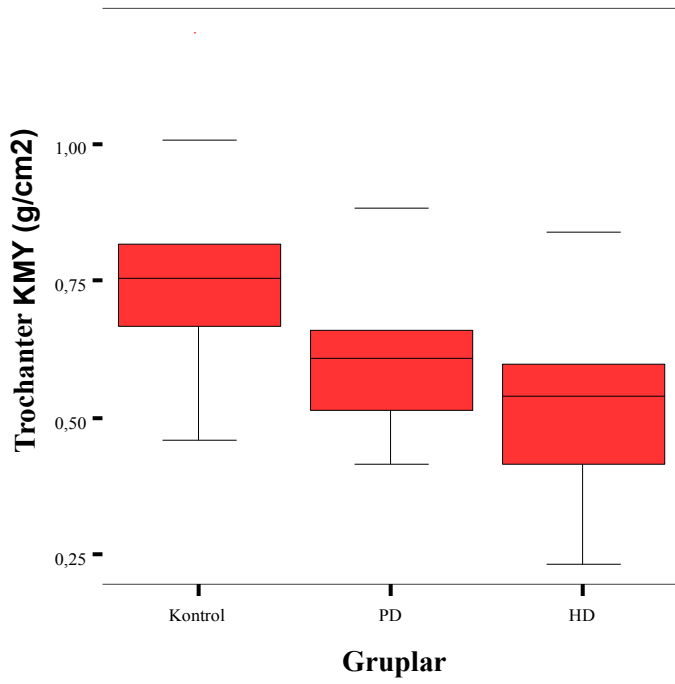
Şekil 29. Kontrol, PD ve HD gruplarında L4 KMY düzeyleri



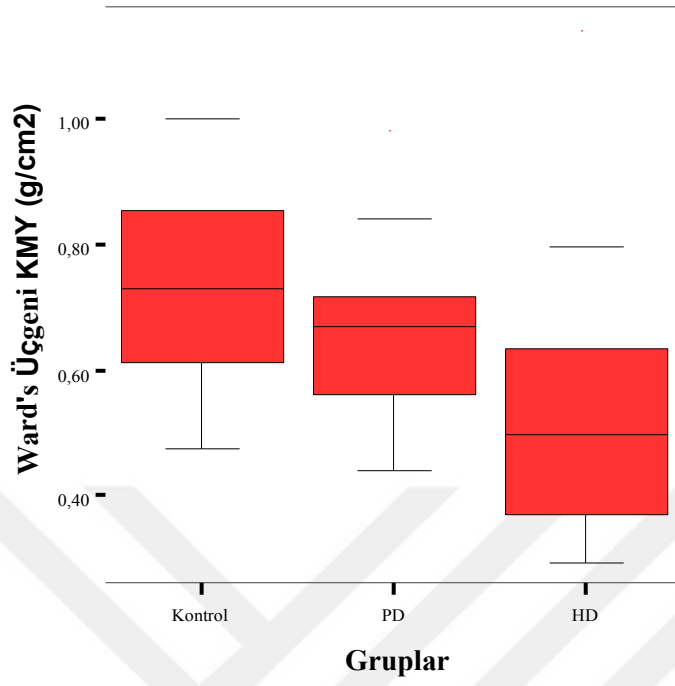
Şekil 20. Kontrol, PD ve HD gruplarında toplam L1-L4 KMY düzeyleri



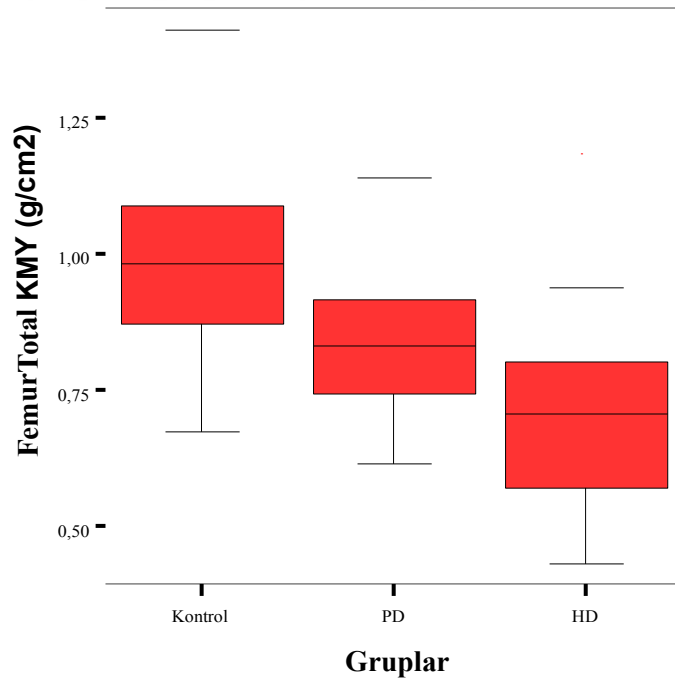
Şekil 21. Kontrol, PD ve HD gruplarında femur boyun KMY düzeyleri



Şekil 22. Kontrol, PD ve HD gruplarında femur trochanter KMY düzeyleri



Şekil 23. Kontrol, PD ve HD gruplarında femur Ward üçgeni KMY düzeyleri



Şekil 24. Kontrol, PD ve HD gruplarında femur total KMY düzeyleri

4.6. HD, PD ve Kontrol Gruplarında Ölçülen Biyokimyasal Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

Hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve toplu olarak tüm ölçülen biyokimyasal değişkenler arasında korelasyon çalışması yapılmıştır. Korelasyon katsayıları ve istatistiksel önemi Tablo 16, 17, 18, 19 ve 20 'de gösterildi.

4.7. HD, PD ve Kontrol Gruplarında KMY Değerleri ile Kemik belirteçleri Arasındaki Korelasyonlar

Ayrıca DEXA ile belirlenen tüm KMY değerleri ile biyokimyasal değişkenler arasında da korelasyon çalışması yapılmıştır. . Korelasyon katsayıları ve istatistiksel önemi Tablo 21, 22, 23 ve 24'de gösterildi.

Tablo16. HD Giriş kanlarında ölçülen kemik belirteçleri arasındaki korelasyonlar

		uc O C (B S)	uc O C (H A)	% ucOC (BS)	% ucO C (HA)	OC	K- ALP	ALP	1.25 (OH) ₂ D3	25 (OH) D3	Kalsiton in	iPTH	Ca	I.Ca	P	Mg
ucOC(BS)	K. katsayısı	1,000	0,788 **	0,316	0,259	0,869 **	0,454 *	0,529 *	-0,078	- 0,279	0,175	0,555 *	0,203	- 0,081	- 0,17 5	0,06 5
	Sig. (2-Yönlü)	.	0,000	0,175	0,271	0,000	0,044	0,016	0,742	0,233	0,461	0,011	0,390	0,734	0,46 0	0,78 6
ucOC(HA)	K. katsayısı	0,788 **	1,000	0,269	0,618 **	0,710 **	0,251	0,311	0,018	- 0,183	0,218	0,269	0,225	- 0,155	0,04 1	- 0,02 5
	Sig. (2-Yönlü)	0,000	.	0,251	0,004	0,000	0,286	0,182	0,940	0,441	0,355	0,251	0,340	0,514	0,86 3	0,91 6
%ucOC(BS)	K. katsayısı	0,316	0,269	1,000	0,588 **	- 0,042	- 0,211	- 0,194	-0,112	- 0,150	-0,001	0,149	- 0,031	0,057	- 0,34 1	0,09 2
	Sig. (2-Yönlü)	0,175	0,251	.	0,006	0,860	0,373	0,413	0,639	0,527	0,997	0,531	0,897	0,811	0,14 2	0,70 0
% ucOC(HA)	K. katsayısı	0,259	0,618 **	0,588 **	1,000	0,056	- 0,161	- 0,135	0,022	- 0,051	0,148	0,059	0,224	- 0,009	0,08 9	0,10 0
	Sig. (2-Yönlü)	0,271	0,004	0,006	.	0,816	0,498	0,569	0,927	0,830	0,535	0,806	0,342	0,970	0,71 0	0,67 6
OC	K. katsayısı	0,869 **	0,710 **	-0,042	0,056	1,000	0,562 **	0,635 **	0,104	- 0,105	0,216	0,493 *	0,129	- 0,179	0,00 8	0,03 2
	Sig. (2-Yönlü)	0,000	0,000	0,860	0,816	.	0,010	0,003	0,662	0,661	0,360	0,027	0,587	0,450	0,97 2	0,89 5
K-ALP	K. katsayısı	0,454 *	0,251	-0,211	-0,161	0,562 **	1,000	0,977 **	-0,008	- 0,171	0,009	0,523 *	0,169	- 0,081	0,25 1	- 0,22 3
	Sig. (2-Yönlü)	0,044	0,286	0,373	0,498	0,010	.	0,000	0,975	0,470	0,970	0,018	0,475	0,734	0,28 5	0,34 4
ALP	K. katsayısı	0,529 *	0,311	-0,194	-0,135	0,635 **	0,977 **	1,000	-0,036	- 0,186	-0,005	0,565 **	0,179	- 0,099	0,23 3	- 0,17 4
	Sig. (2-Yönlü)	0,016	0,182	0,413	0,569	0,003	0,000	.	0,879	0,433	0,985	0,009	0,450	0,677	0,32 2	0,46 3
1.25(OH) ₂ D3	K. katsayısı	-0,078	0,018	-0,112	0,022	0,104	- 0,008	- 0,036	1,000	0,925 **	0,276	- 0,249	0,340	0,091	- 0,16 8	- 0,20 3
	Sig. (2-Yönlü)	0,742	0,940	0,639	0,927	0,662	0,975	0,879	.	0,000	0,239	0,290	0,143	0,704	0,48 0	0,39 2
25(OH)D3	K. katsayısı	-0,279	- 0,183	-0,150	-0,051	- 0,105	- 0,171	- 0,186	0,925**	1,000	0,291	- 0,360	0,322	0,223	- 0,09	- 0,01

															2	3
	Sig. (2-Yönlü)	0,233	0,441	0,527	0,830	0,661	0,470	0,433	0,000	.	0,213	0,119	0,166	0,344	0,700	0,955
Kalsitonin	K. katsayısı	0,175	0,218	-0,001	0,148	0,216	0,009	-0,005	0,276	0,291	1,000	0,032	0,215	0,291	-0,018	0,032
	Sig. (2-Yönlü)	0,461	0,355	0,997	0,535	0,360	0,970	0,985	0,239	0,213	.	0,895	0,363	0,214	0,941	0,894
iPTH	K. katsayısı	0,555*	0,269	0,149	0,059	0,493*	0,52*	0,565**	-0,249	-0,360	0,032	1,000	-0,085	-0,229	0,232	0,222
	Sig. (2-Yönlü)	0,011	0,251	0,531	0,806	0,027	0,018	0,009	0,290	0,119	0,895	.	0,722	0,332	0,324	0,348
Ca	K. katsayısı	0,203	0,225	-0,031	0,224	0,129	0,169	0,179	0,340	0,322	0,215	-0,085	1,000	0,643**	-0,129	-0,154
	Sig. (2-Yönlü)	0,390	0,340	0,897	0,342	0,587	0,475	0,450	0,143	0,166	0,363	0,722	.	0,002	0,589	0,516
I.Ca	K. katsayısı	-0,081	-0,155	0,057	-0,009	-0,179	-0,081	-0,099	0,091	0,223	0,291	-0,229	0,643**	1,000	-0,356	0,087
	Sig. (2-Yönlü)	0,734	0,514	0,811	0,970	0,450	0,734	0,677	0,704	0,344	0,214	0,332	0,002	.	0,124	0,715
P	K. katsayısı	-0,175	0,041	-0,341	0,089	0,008	0,251	0,233	-0,168	-0,092	-0,018	0,232	-0,129	-0,356	1,000	0,283
	Sig. (2-Yönlü)	0,460	0,863	0,142	0,710	0,972	0,285	0,322	0,480	0,700	0,941	0,324	0,589	0,124	.	0,227
Mg	K. katsayısı	0,065	-0,025	0,092	0,100	0,032	-0,223	-0,174	-0,203	-0,013	0,032	0,222	-0,154	0,087	0,283	1,000
	Sig. (2-Yönlü)	0,786	0,916	0,700	0,676	0,895	0,344	0,463	0,392	0,955	0,894	0,348	0,516	0,715	0,227	.

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). ** 0 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü)

Tablo 17. HD çıkış kanlarında ölçülen kemik belirteçleri arasındaki korelasyonlar

		uc OC (B S)	uc O C (H A)	% cOC (BS)	% ucOC (HA)	OC	K-ALP	ALP	Ca	I.Ca	P	Mg
ucOC(BS)	K. katsayısı	1,000	0,539*	-0,005	-0,116	0,627**	0,336	0,371	0,151	0,068	-0,199	-0,069
	Sig. (2-yönlü)	.	0,014	0,985	0,627	0,003	0,147	0,107	0,524	0,777	0,399	0,771
ucOC(HA)	K. katsayısı	0,539*	1,000	-0,238	0,410	0,694**	0,575*	0,578*	0,279	0,041	0,210	0,343
	Sig. (2-yönlü)	0,014	.	0,313	0,073	0,001	0,008	0,008	0,233	0,863	0,375	0,139
% ucOC(BS)	K. katsayısı	-0,005	-0,238	1,000	0,499*	-0,674**	-0,321	-0,323	0,033	-0,035	0,223	-0,419
	Sig. (2-yönlü)	0,985	0,313	.	0,025	0,001	0,167	0,164	0,890	0,885	0,345	0,066
ucOCHA1	K. katsayısı	-0,116	0,410	0,499*	1,000	-0,310	-0,021	-0,005	0,201	0,159	0,477*	0,065
	Sig. (2-yönlü)	0,627	0,073	0,025	.	0,184	0,930	0,985	0,396	0,502	0,033	0,786
OC	K. katsayısı	0,627*	0,694*	-0,674**	-0,310	1,000	0,625*	0,650*	0,202	-0,032	-0,214	0,251
	Sig. (2-yönlü)	0,003	0,001	0,001	0,184	.	0,003	0,002	0,394	0,895	0,366	0,285
K-ALP	K. katsayısı	0,336	0,575*	-0,321	-0,021	0,625**	1,000	0,983*	0,125	-0,352	0,257	0,046
	Sig. (2-yönlü)	0,147	0,008	0,167	0,930	,003	.	0,000	0,600	0,128	0,274	0,849
ALP	K. katsayısı	0,371	0,578*	-0,323	-0,005	0,650**	0,983*	1,000	0,141	-0,283	0,250	-0,027
	Sig. (2-yönlü)	0,107	0,008	0,164	0,985	0,002	0,000	.	0,552	0,227	0,288	0,909
Ca	K. katsayısı	0,151	0,279	0,033	0,201	0,202	0,125	0,141	1,000	0,41	-	-

										6	0,271	0,309
	Sig. (2-yönlü)	0,524	0,233	0,890	0,396	0,394	0,600	0,552	.	0,068	0,248	0,185
I.Ca	K. katsayısı	0,068	0,041	-0,035	0,159	-0,032	-0,352	-0,283	0,416	1,000	-	-
										0	0,227	0,175
	Sig. (2-yönlü)	0,777	0,863	0,885	0,502	0,895	0,128	0,227	0,068	.	0,335	0,460
P	K. katsayısı	-0,199	0,210	0,223	0,477*	-0,214	0,257	0,250	-	-	1,000	0,118
									0,271	0,227	0	0
	Sig. (2-yönlü)	0,399	0,375	0,345	0,033	0,366	0,274	0,288	0,248	0,335	.	0,621
Mg	K. katsayısı	-0,069	0,343	-0,419	0,065	0,251	0,046	-0,027	-	-	0,118	1,000
									0,309	0,175		
	Sig. (2-yönlü)	0,771	0,139	0,066	0,786	0,285	0,849	0,909	0,185	0,460	0,621	.

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). ** 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü)

Tablo 18. PD grubunda ölçülen kemik belirteçleri arasındaki korelasyonlar

	uc OC (B S)	uc O C (H A)	% ucOC (BS)	% ucOC (HA)	OC	K- ALP	ALP	1.25 (OH) ² D3	25 (OH) D3	Kalsiton in	iPTH	Ca	iCa	P	Mg
ucOC(BS) K. katsayısı	1,000	0,795 **	0,328	- 0,067	0,781 **	-0,152	-0,181	-0,102	-0,085	0,313	0,059	0,14 5	0,186	0,232	0,215
Sig. (2-yönlü)	.	0,000	0,094	0,742	0,000	0,448	0,367	0,614	0,673	0,112	0,772	0,47 1	0,354	0,243	0,282
ucOC(HA) K. katsayısı	0,795 **	1,000	0,034	0,196	0,801 **	-0,171	-0,152	-0,178	-0,270	0,364	0,038	0,08 5	0,172	0,202	0,310
Sig. (2-yönlü)	0,000	.	0,865	0,327	0,000	0,393	0,449	0,374	0,173	0,062	0,849	0,67 2	0,392	0,312	0,116
%ucOC(BS) K. katsayısı	0,328	0,034	1,000	0,448*	-0,238	-0,005	0,042	0,163	0,273	0,159	-0,096	0,23 8	0,244	- 0,041	- 0,139
Sig. (2-yönlü)	0,094	0,865	.	0,019	0,232	0,979	0,834	0,415	0,169	0,427	0,634	0,23 3	0,220	0,840	0,488
% ucOC(HA) K. katsayısı	-0,067	0,196	0,448*	1,000	-0,341	-0,112	0,066	0,250	0,021	0,114	0,007	0,14 3	0,274	- 0,059	0,108
Sig. (2-yönlü)	0,742	0,327	0,019	.	0,082	0,579	0,743	0,209	0,918	0,573	0,971	0,47 8	0,167	0,770	0,592
OC K. katsayısı	0,781 **	0,801 **	-0,238	-0,341	1,000	-0,133	-0,182	-0,241	-0,288	0,261	0,126	- 0,02 4	-0,030	0,286	0,260
Sig. (2-yönlü)	0,000	0,000	0,232	0,082	.	0,508	0,364	0,226	0,146	0,188	0,530	0,90 6	0,882	0,149	0,190
K-ALP K. katsayısı	-0,152	-0,171	-0,005	-0,112	-0,133	1,000	0,909 **	-0,209	0,005	-0,308	-0,184	0,13 6	- 0,509* *	- 0,045	- 0,433 *
Sig. (2-yönlü)	0,448	0,393	0,979	0,579	0,508	.	0,000	0,296	0,980	0,118	0,359	0,49 8	0,007	0,822	,024
ALP K. katsayısı	-0,181	-0,152	0,042	0,066	-0,182	0,909* *	1,000	-0,061	-0,024	-0,288	-0,113	0,07 3	- 0,420* *	- 0,024	- 0,442 *
Sig. (2-yönlü)	0,367	0,449	0,834	0,743	0,364	0,000	.	,763	0,904	0,146	0,574	0,71 8	0,029	0,906	0,021
1.25(OH) ² D3 K. katsayısı	-0,102	-0,178	0,163	0,250	-0,241	-0,209	-0,061	1,000	0,582 **	-0,131	0,114	0,00 3	0,259	0,068	0,051
Sig. (2-yönlü)	0,614	0,374	0,415	0,209	0,226	0,296	0,763	.	0,001	0,514	0,570	0,98 9	0,193	0,736	0,800
25(OH)D3 K. katsayısı	-0,085	-0,270	0,273	0,021	-0,288	0,005	-0,024	0,582*	1,000	-0,163	-0,095	-	0,103	-	-

									*				0,058		0,124	0,084
	Sig. (2-yönlü)	0,673	0,173	0,169	0,918	0,146	0,980	0,904	0,001	.	0,416	0,638	0,775	0,609	0,536	0,676
Kalsitonin	K. katsayısı	0,313	0,364	0,159	0,114	0,261	-0,308	-0,288	-0,131	-0,163	1,000	-0,176	0,013	0,021	-0,011	0,061
	Sig. (2-yönlü)	0,112	0,062	0,427	0,573	0,188	0,118	0,146	0,514	0,416	.	0,380	0,948	0,916	0,958	0,761
iPTH	K. katsayısı	0,059	0,038	-0,096	0,007	0,126	-0,184	-0,113	0,114	-0,095	-0,176	1,000	0,129	-0,010	0,563**	0,452*
	Sig. (2-yönlü)	0,772	0,849	0,634	0,971	0,530	0,359	0,574	0,570	0,638	0,380	.	0,522	0,961	0,002	0,018
Ca	K. katsayısı	0,145	0,085	0,238	0,143	-0,024	0,136	0,073	0,003	-0,058	0,013	0,129	1,000	0,359	0,125	-0,026
	Sig. (2-yönlü)	0,471	0,672	0,233	0,478	0,906	0,498	0,718	0,989	0,775	0,948	0,522	.	0,066	0,535	0,898
iCa	K. katsayısı	0,186	0,172	0,244	0,274	-0,030	-0,509*	-0,420*	0,259	0,103	0,021	-0,010	0,359	1,000	0,028	0,101
	Sig. (2-yönlü)	0,354	0,392	0,220	0,167	0,882	0,007	0,029	0,193	0,609	0,916	0,961	0,066	.	0,891	0,617
P	K. katsayısı	0,232	0,202	-0,041	-0,059	0,286	-0,045	-0,024	0,068	-0,124	-0,011	0,563**	0,125	0,028	1,000	0,137
	Sig. (2-yönlü)	0,243	0,312	0,840	0,770	0,149	0,822	0,906	0,736	0,536	0,958	0,002	0,535	0,891	.	0,494
Mg	K. katsayısı	0,215	0,310	-0,139	0,108	0,260	-0,433*	-0,442*	0,051	-0,084	0,061	0,452*	-0,026	0,101	0,137	1,000
	Sig. (2-yönlü)	0,282	0,116	0,488	0,592	0,190	0,024	0,021	0,800	0,676	0,761	0,018	0,898	0,617	0,494	.

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). ** 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü)

Tablo 19. Kontrol grubunda ölçülen kemik belirteçleri arasındaki korelasyonlar

		uc O C (B S)	uc O C (H A)	% uc OC (BS)	% ucO C (H A)	O C	K- ALP	ALP	1.2 5 (OH) 2D ₃	25 (OH) D ₃	Kalsitoni n	iPT H	C a	iCa	P	Mg
ucOCBS	K.katsayısı	1,000	0,462 *	-0,168	-0,268	0,616**	0,274	0,248	-0,309	0,191	0,058	- 0,04 9	- 0,02 6	0,210	- 0,12 5	- 0,20 4
	Sig. (2-yönlü)	.	0,015	0,402	0,176	0,001	0,166	0,212	0,117	0,341	0,775	0,80 6	0,89 7	0,293	0,53 3	0,30 8
ucOCHA	K.katsayısı	0,462*	1,000	-0,322	0,374	0,464*	-0,195	-0,263	0,131	0,086	0,062	0,06 6	0,113	0,413 *	0,08 8	0,12 5
	Sig. (2-yönlü)	0,015	.	0,101	0,055	0,015	0,329	0,185	0,516	0,669	0,757	0,74 3	0,57 5	0,032	0,66 3	0,53 5
% ucOC(BS)	K.katsayısı	-0,168	- 0,322	1,000	0,555**	- 0,816**	0,331	0,174	-0,282	-0,250	-0,348	- 0,18 9	0,06 5	- 0,327	0,19 8	0,07 8
	Sig. (2-yönlü)	0,402	0,101	.	0,003	0,000	0,092	0,384	0,154	0,209	0,075	0,34 5	0,74 7	0,096	0,32 1	0,69 9
% ucOC(HA)	K.katsayısı	-0,268	0,374	0,555**	1,000	- 0,606**	-0,048	-0,213	0,061	-0,212	-0,300	- 0,07 1	0,22 2	- 0,065	0,31 5	0,22 7
	Sig. (2-yönlü)	0,176	0,055	0,003	.	0,001	0,811	0,286	0,762	0,289	0,128	0,72 7	0,26 7	0,747	0,10 9	0,25 4
OC	K.katsayısı	0,616* *	0,464 *	- 0,816**	- 0,606**	1,000	-0,108	-0,005	0,101	0,297	0,366	0,14 4	- 0,00 7	0,373	- 0,21 8	- 0,10 2
	Sig. (2-yönlü)	0,001	0,015	0,000	0,001	.	0,591	0,978	0,617	0,133	0,061	0,47 3	0,97 2	0,055	0,27 4	0,61 2
KALP	K.katsayısı	0,274	- 0,195	0,331	-0,048	-0,108	1,000	0,743* *	-0,121	-0,055	-0,001	- 0,13 9	- 0,07 4	- 0,030	0,10 8	- 0,17 7
	Sig. (2-yönlü)	0,166	0,329	0,092	0,811	0,591	.	0,000	0,549	0,784	0,997	0,49 1	0,71 3	0,883	0,59 1	0,37 7
ALP	K.katsayısı	0,248	- 0,263	0,174	-0,213	-0,005	0,743* *	1,000	-0,168	0,059	0,023	- 0,00 5	- 0,20 2	0,073	- 0,01 2	- 0,34 0
	Sig. (2-yönlü)	0,212	0,185	0,384	0,286	0,978	0,000	.	0,401	0,771	0,909	0,98 2	0,31 2	0,717	0,95 3	0,08 2
1.25(OH)2D3	K.katsayısı	-0,309	0,131	-0,282	0,061	0,101	-0,121	-0,168	1,000	0,473*	0,176	0,09 5	0,116	- 0,044	- 0,13 6	0,02 5
	Sig. (2-yönlü)	0,117	0,516	0,154	0,762	0,617	0,549	0,401	.	0,013	0,379	0,63 7	0,56 4	0,827	0,49 7	0,90 2

25(OH)D3	K.katsayısı	0,191	0,086	-0,250	-0,212	0,297	-0,055	0,059	0,473*	1,000	0,083	-	0,22	-	-	-
												0,14	4	0,049	0,32	0,26
	Sig. (2-yönlü)	0,341	0,669	0,209	0,289	0,133	0,784	0,771	0,013	.	0,680	0,46	0,26	0,808	0,10	0,18
Kalsitonin	K.katsayısı	0,058	0,062	-0,348	-0,300	0,366	-0,001	0,023	0,176	0,083	1,000	0,09	-	0,062	-	0,14
												7	0,03	0	0,04	7
	Sig. (2-yönlü)	0,775	0,757	0,075	0,128	0,061	0,997	0,909	0,379	0,680	.	0,63	0,88	0,757	0,84	0,46
iPTH	K.katsayısı	-0,049	0,066	-0,189	-0,071	0,144	-0,139	-0,005	0,095	-0,146	0,097	1,00	-	-	-	0,00
												0	0,16	0,290	0,25	6
	Sig. (2-yönlü)	0,806	0,743	0,345	0,727	0,473	0,491	0,982	0,637	0,467	0,631	.	0,40	0,142	0,20	0,97
Ca	K.katsayısı	-0,026	0,113	0,065	0,222	-0,007	-0,074	-0,202	0,116	0,224	-0,030	-	1,00	-	0,14	0,16
												0,16	0	0,064	0	2
	Sig. (2-yönlü)	0,897	0,575	0,747	0,267	0,972	0,713	0,312	0,564	0,261	0,881	0,40	.	0,750	0,48	0,41
iCa	K.katsayısı	0,210	0,413	-0,327	-0,065	0,373	-0,030	0,073	-0,044	-0,049	0,062	-	-	1,000	0,09	0,00
			*									0,29	0,06		3	0
	Sig. (2-yönlü)	0,293	0,032	0,096	0,747	0,055	0,883	0,717	0,827	0,808	0,757	0,14	0,75	.	0,64	0,99
P	K.katsayısı	-0,125	0,088	0,198	0,315	-0,218	0,108	-0,012	-0,136	-0,322	-0,041	-	0,14	0,093	1,00	0,18
												0,25	0		0	9
	Sig. (2-yönlü)	0,533	0,663	0,321	0,109	0,274	0,591	0,953	0,497	0,101	0,840	0,20	0,48	0,644	.	0,34
Mg	K.katsayısı	-0,204	0,125	0,078	0,227	-0,102	-0,177	-0,340	0,025	-0,261	0,147	0,00	0,16	0,000	0,18	1,00
												6	2		9	0
	Sig. (2-yönlü)	0,308	0,535	0,699	0,254	0,612	0,377	0,082	0,902	0,188	0,466	0,97	0,41	0,999	0,34	.
												8	9		5	

* : 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). **: 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü)

Tablo 20. Tüm hasta gruplarında ölçülen kemik belirteçleri arasındaki korelasyonlar

	uc O C (B S)	uc O C (H A)	% uc OC (BS)	% uc OC (H A)	O C	K- ALP	ALP	1.2 5 (OH)2 D3	25 (OH) D3	Kalsiton in	iPTH	C a	i C a	P	M g
ucOC(BS) K. katsayısı	1,000	0,848*	0,015	- 0,362*	0,911*	0,456*	0,469*	0,027	- 0,218*	0,481**	0,69**	-0,148	-0,043	0,347*	,492**
Sig. (2-yönlü)	.	0,000	0,889	0,000	0,000	0,000	0,000	0,797	0,035	0,000	0,000	0,155	0,682	0,001	0,000
ucOC(HA) K. katsayısı	0,848*	1,000	-0,087	-0,022	0,828*	0,320*	0,382*	0,026	- 0,337*	0,402**	0,601*	- 0,232*	-0,059	0,506*	0,601*
Sig. (2-yönlü)	0,000	.	0,405	0,833	0,000	0,002	0,000	0,805	0,001	0,000	0,000	0,024	0,570	0,000	0,000
% ucOC(BS) K. katsayısı	0,015	-0,087	1,000	0,479*	- 0,320*	-0,065	-0,122	-0,054	0,064	-0,139	-0,138	0,081	-0,035	-0,046	-0,108
Sig. (2-yönlü)	0,889	0,405	.	0,000	0,002	0,536	0,241	0,604	0,537	0,183	0,186	0,436	0,738	0,659	0,301
% ucOC(HA) K. katsayısı	- 0,362*	-0,022	0,479*	1,000	- 0,510*	- 0,369*	- 0,305*	0,005	-0,027	- 0,288**	- 0,374*	0,000	-0,020	0,132	-0,065
Sig. (2-yönlü)	0,000	0,833	0,000	.	0,000	0,000	0,003	0,961	0,793	0,005	0,000	0,996	0,846	0,204	0,534
OC K. katsayısı	0,911*	0,828*	- 0,320*	- 0,510*	1,000	0,500*	0,524*	0,030	- 0,240*	0,505**	0,709*	-0,195	-0,090	0,349*	0,514*
Sig. (2-yönlü)	0,000	0,000	0,002	0,000	.	0,000	0,000	0,777	0,020	0,000	0,000	0,059	0,387	0,001	0,000
K-ALP K. katsayısı	0,456*	0,320*	-0,065	- 0,369*	0,500*	1,000	0,926*	-0,078	-0,095	0,208*	0,461*	0,056	-0,139	0,139	0,025
Sig. (2-yönlü)	0,000	0,002	0,536	0,000	0,000	.	0,000	0,454	0,361	0,045	0,000	0,595	0,180	0,181	0,813
ALP K. katsayısı	0,469*	0,382*	-0,122	- 0,305*	0,524*	0,926*	1,000	-0,062	-0,182	0,182	0,494*	-0,023	-0,128	0,189	0,054
Sig. (2-yönlü)	0,000	0,000	0,241	0,003	0,000	0,000	.	0,550	0,079	0,079	0,000	0,826	0,220	0,068	0,607
1.25(OH)2D3 K. katsayısı	0,027	0,026	-0,054	0,005	0,030	-0,078	-0,062	1,000	0,620*	0,191	0,044	0,134	0,151	-0,001	0,000
Sig. (2-yönlü)	0,797	0,805	0,604	0,961	0,777	0,454	0,550	.	0,000	0,065	0,675	0,198	0,145	0,995	1,000
25(OH)D3 K. katsayısı	- 0,218*	- 0,337*	0,064	-0,027	- 0,240*	-0,095	-0,182	0,620*	1,000	0,019	- 0,241*	0,258*	0,143	- 0,266*	- 0,243*
Sig. (2-yönlü)	0,035	0,001	0,537	0,793	0,020	0,361	0,079	0,000	.	0,854	0,019	0,012	0,169	0,010	0,018
Kalsitonin K. katsayısı	0,481*	0,402*	-0,139	- 0,288*	0,505*	0,208*	0,182	0,191	0,019	1,000	0,365*	-0,001	0,087	0,185	0,278*

iPTH katsayısı	Sig. (2-yönlü)	0,000	0,000	0,183	0,005	0,000	0,045	0,079	0,065	0,854	.	0,000	0,991	0,406	0,075	0,007
	K.	0,695*	0,601*	-0,138	-	0,709*	0,461*	0,494*	0,044	-	0,365**	1,000	-0,123	-0,105	0,375*	0,445*
Ca katsayısı	Sig. (2-yönlü)	0,000	0,000	0,186	0,000	0,000	0,000	0,000	0,675	0,019	0,000	.	0,237	0,313	0,000	0,000
	K.	-0,148	-	0,081	0,000	-0,195	0,056	-0,023	0,134	0,258*	-0,001	-0,123	1,000	0,539*	-	-
iCa katsayısı	Sig. (2-yönlü)	0,155	0,024	0,436	0,996	0,059	0,595	0,826	0,198	0,012	0,991	0,237	.	0,000	0,000	0,000
	K.	-0,043	-0,059	-0,035	-0,020	-0,090	-0,139	-0,128	0,151	0,143	0,087	-0,105	0,539*	1,000	-	-
P katsayısı	Sig. (2-yönlü)	0,682	0,570	0,738	0,846	0,387	0,180	0,220	0,145	0,169	0,406	0,313	0,000	.	0,004	0,005
	K.	0,347*	0,506*	-0,046	0,132	0,349*	0,139	0,189	-0,001	-	0,185	0,375*	-	-	1,000	0,636*
Mg katsayısı	Sig. (2-yönlü)	0,001	0,000	0,659	0,204	0,001	0,181	0,068	0,995	0,010	0,075	0,000	0,000	0,004	.	0,000
	K.	0,492*	0,601*	-0,108	-0,065	0,514*	0,025	0,054	0,000	-	0,278**	0,445*	-	-	0,636*	1,000
	Sig. (2-yönlü)	0,000	0,000	0,301	0,534	0,000	0,813	0,607	1,000	,018	0,007	0,000	0,000	0,005	0,000	.

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). ** 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü).

Tablo 21. HD hastalarında KMY değerleri ile kemik belirteçleri arasındaki korelasyonlar

		uc O C (B S)	uc O C (H A)	% ucO C (BS)	% ucO C (HA)	OC	K- ALP	ALP	1.25 (OH)2 D3	25 (OH) D3	Kalsiton in	iPT H	Ca	iCa	P	Mg
L1	K. katsayısı	0,0 48	- 0,09 6	-0,418	-0,399	0,24 8	0,196	0,2 48	0,243	0,212	0,391	0,321	0,03 6	0,05 7	0,0 85	- 0,03 6
	Sig. (2-yönlü)	0,8 40	0,68 6	0,066	0,082	0, 291	0,408	0,2 91	0,302	0,370	0,088	0,168	0,88 1	0,81 1	0,7 20	0,87 9
L2	K. katsayısı	0,2 32	-,0 35	-0,367	-0,405	0,41 1	0,343	0,3 92	0,158	0,124	0,438	0,477 *	0,07 9	0,12 3	0,1 06	0,10 9
	Sig. (2-yönlü)	0,3 25	0,88 5	0,111	0,076	0,07 2	0, 138	0,0 88	0,506	0,604	0,053	0,033	0,74 0	0,60 4	0,6 56	0,64 6
L3	K. katsayısı	0,2 96	0,07 1	-0,246	-0,292	0,46 5*	0,363	0,3 96	0,204	0,146	0,476*	0,527 *	0,02 6	0,16 9	0,0 62	0,12 8
	Sig. (2-yönlü)	0,2 04	0,76 7	0,296	0,212	0,03 9	0,116	0,0 84	0,388	0,540	0,034	0,017	0,91 2	0,47 7	0,7 96	0,59 0
L4	K. katsayısı	0,1 99	0,02 9	-0,297	-0,287	0,36 9	0,430	0,45 0*	0,201	0,148	0,365	0,599 **	- 0,04 2	- 0,03 2	0,2 83	0,10 5
	Sig. (2-yönlü)	0,4 01	0,90 5	0,203	0,219	0,11 0	0,058	0,0 47	0,395	0,534	0,114	0,005	0,86 0	0,89 5	0,2 27	0,66 1
L1-L4	K. katsayısı	0,2 41	0,02 4	-0,306	-0,360	0,42 6	0,369	0,3 96	0,173	0,116	0,449*	0,498 *	- 0,02 4	0,10 7	0,1 08	0,08 7
	Sig. (2-yönlü)	0,3 06	0,92 0	0,189	0,119	0,06 1	0,110	0,0 84	0,465	0,628	0,047	0,025	0,92 0	0,65 4	0,6 49	0,71 5
FemurBoyun	K. katsayısı	0,0 59	- 0,10 4	-0,430	-0,355	0,21 7	0,402	0,3 91	0,140	0,100	0,373	0,534 *	0,07 0	0,08 4	0,2 57	0,02 9
	Sig. (2-yönlü)	0,8 06	0,66 3	0,059	0,124	0,35 9	0,079	0,0 88	0,556	0,676	0,105	0,015	0,76 9	0,72 4	0,2 73	0,90 5

Trochanter	K. katsayısı	- 0,09 6	- 0,18 5	-0,416	-0,373	0,15 0	0,158	0,1 55	0,379	0,365	0,366	0,370	- 0,01 4	0,07 7	0,1 69	0,02 7
	Sig. (2-yönlü)	0,6 86	0,43 5	0,068	0,105	0,52 7	0,506	0,5 14	0,100	0,114	0,112	0,108	0,95 5	0,74 8	0,4 77	0,91 0
Wardsüçgeni	K. katsayısı	0,2 45	0,04 2	-0,260	-0,254	0,33 1	0,366	0,3 46	0,008	-0,124	0,448*	0,516 *	0,00 7	0,05 1	, 089	- 0,01 0
	Sig. (2-yönlü)	0,2 97	0,86 0	0,269	0,279	0,15 4	0,113	0,1 35	0,974	0,603	0,047	0,020	0,97 7	0,83 0	0,7 10	0,96 8
FemurTotal	K. katsayısı	- 0,06 9	- 0,26 4	-0,111	-0,221	0-,03 1	0,254	0,2 43	0,090	0,138	0,378	0,520 *	0,17 2	0,32 2	0,1 35	0,10 6
	Sig. (2-yönlü)	0,7 72	0,26 1	0,640	0,349	0,89 7	0,279	0,3 02	0,706	0,562	0,100	0,019	0,46 7	0,16 6	0,5 69	0,65 6

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). ** 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü)

Tablo 22. PD hastalarında KMY değerleri ile kemik belirteçleri arasındaki korelasyon

		uc O C (B S)	uc O C (H A)	% ucO C (BS)	% ucO C (HA)	O C	K- ALP	ALP	1.25 (OH)2 D3	25 (OH) D3	Kalsiton in	iPT H	Ca	iC a	P	M g
L1	K.	-	0,12	-	-	0,20	-	-	-0,200	-	-0,066	0,2	-	-	-	
	katsayısı	0,026	4		0,040	7	0,126	0,130		0,207		80	0,20	0,37	0,12	
	Sig. (2-	0,90	0,57	0,4	0,858	0,34	0,56	0,55	0,359	0,342	0,764	0,1	0,34	0,07	0,58	
	yönlü)	7	4	84*	-	4	5	4	-0,174	-	-0,128	96	4	7	5	
		0,00	0,13	0,0	0,074	0,28	-	-	0,428	0,004	0,561	0,3	-	-	0,02	
		8	3	19	0,738	8	0,269	0,263				97				
L2	K.								-0,194	0,986	0,102		0,31	0,28	9	
	katsayısı	0,97	0,54	-	-	0,18	0,21	0,22				0,0	4	8		
	Sig. (2-	0	6	0,413	0,115	3	5	6	0,374	-	0,644	61			0,89	
	yönlü)	0,20	0,24	0,050	0,603	0,34	-	-	-0,078	0,098	0,041	0,42	0,14	0,18	6	
		8	3			0	0,265	0,290		0,656		7*			0,00	
									0,722		0,854		-	-	8	
L3	K.	0,34	0,26	-	-	0,113	0,22	0,18	-0,170	0,028	0,048	0,0	0,08	0,28	0,97	
	katsayısı	0	3	0,248	0,302	0,31	2	0		0,898		42	6	6	0	
	Sig. (2-	0,14	0,11	0,254	0,161	4	-	-	0,438		0,826	0,41	0,69	0,18	0,01	
	yönlü)	0	6	-	-	0,14	0,385	0,4	-0,005	0,073	-0,120	9*	6	7	1	
		0,52	0,59	0,395	0,130	4	0,06	36*	0,981	0,740	0,587	0,0	-	-	0,96	
		3	9	0,062	0,553	0,31	9					47	0,11	0,17	1	
L4	K.	0,13	0,19	-	-	6	-	0,0	-0,086	0,117	0,186	0,3				
	katsayısı	3	0	0,354	0,117	0,14	0,272	38	0,697	0,595	0,396	97	0,61	0,43	-	
	Sig. (2-	0,54	0,38	0,098	0,595	2	0,21	-	-0,016	-	-0,068	0,0	-	-	0,00	
	yönlü)	4	5			0,27	0	0,306		0,061		61	0,14	0,32	0,97	
		0,07	0,13	-	-	9	-		0,942	0,781	0,759	0,1	7	3	5	
		9	3	0,378	0,156		0,206	0,15	0,015		0,134	51				
L1-L4	K.					0,19		6		0,000			0,50	0,13	0,04	
	katsayısı	0,72	0,54	0,075	0,477	8	0,34	-	0,945		0,541	0,4	4	3	8	
	Sig. (2-	2	5	-	-	0,25	5	0,190		0,999		91	-	0,01	0,82	
	yönlü)	0,14	0,16	0,357	0,104	2	-	0,38		-		88	0,13	4	7	

FemurBoyun	K. katsayısı	0,50	0,46	0,095	0,637	0,24	0,07	6		0,046		0,6	0,54	0,94	-	
	Sig. (2-	0	2	-	-	6	5	-		0,835		90	5	8	0,18	
yönlü) Trochanter		0,429*	0,416*	0,113	0,058	0,563**	-	0,359				0,218	-	0,089	0,387	
K.				0,609	0,792	0,005	0,292	0,092				0,318	0,152	0,687	0,261	
katsayısı		0,041	0,048	-	0,243	0,260	0,177	-				0,318	0,489	0,687	0,261	
	Sig. (2-	0,170	0,252	0,264		0,231	-	0,158				0,061	-	-	0,229	
yönlü) Wardsüçgeni		0,438	0,246			0,231	0,4	0,158				0,781	0,068	0,083	-	
K.							58*	-						0,706	0,191	
katsayısı							0,0	0,397					0,758	0,099	0,381	
	Sig. (2-						28	0,060					-	0,099	0,381	
yönlü) FemurTotal												0,274	0,274	0,654		
K.													0,206			
katsayısı																
	Sig. (2-yönlü)															

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). ** 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü)

Tablo 23. Kontrol grubunda KMY değerleri ile kemik belirteçleri arasındaki korelasyon

		uc O C (B S)	uc O C (H A)	OC	K- ALP	ALP	1.25 (OH) ² D ₃	25 (OH) D ₃	Kalsitoni n	iPT H	Ca	iCa	P	Mg
L1	K. katsayısı	- 0,225	0,211	0,128	-0,043	- 0,01 5	0,451*	0,077	-0,061	0,102	0,116	- 0,14 3	- 0,09 8	0,004
	Sig. (2-yönlü)	0,258	0,291	0,524	0,832	0,9 40	0,018	0,703	0,764	0,613	0,565	0,4 76	0,62 5	0,985
L2	K. katsayısı	- 0,228	0,177	0,025	0,049	0,0 69	0,372	0,047	-0,110	- 0,023	0,104	- 0,11 7	- 0,06 9	0,019
	Sig. (2-yönlü)	0,253	0,378	0,901	0,810	0,7 32	0,056	0,816	0,586	0,909	0,604	0,5 61	0,73 4	0,926
L3	K. katsayısı	- 0,194	0,137	0,058	0,150	0,2 01	0,278	-0,157	-0,101	0,076	- 0,008	- 0,07 3	0,05 8	0,005
	Sig. (2-yönlü)	0,333	0,497	0,774	0,455	0,3 15	0,160	0,434	0,616	0,706	0,970	0,7 16	0,77 3	0,982
L4	K. katsayısı	- 0,132	0,284	0,100	0,152	0,2 61	0,234	-0,063	-0,029	0,166	- 0,111	0,0 11	- 0,09 5	- 0,136
	Sig. (2-yönlü)	0,510	0,151	0,621	0,448	0,1 89	0,240	0,753	0,885	0,407	0,581	0,9 58	0,63 8	0,497
L1-L4	K. katsayısı	- 0,122	0,303	0,174	0,069	0,0 53	0,340	-0,075	0,011	0,183	0,030	- 0,08 2	- 0,02 5	0,033
	Sig. (2-yönlü)	0,546	0,124	0,385	0,733	0,7 92	0,083	0,711	0,956	0,360	0,884	0,6 83	0,90 3	0,871
FemurBoyun	K. katsayısı	- 0,309	- 0,010	- 0,253	0,263	0,3 40	0,216	-0,182	-0,041	- 0,024	- 0,059	- 0,07 5	0,18 6	- 0,222
	Sig. (2-yönlü)	0,117	0,962	0,202	0,185	0,0 83	0,279	0,364	0,840	0,905	0,769	0,7 08	0,35 2	0,265

Trochanter	K. katsayısı	- 0,257	0,150	- 0,052	0,148	0,2 38	0,224	-0,197	0,047	0,112	- 0,080	0,0 07	0,13 9	- 0,031
	Sig. (2-yönlü)	0,196	0,456	0,796	0,461	0,2 31	0,261	0,324	0,815	0,577	0,691	0,9 72	0,48 8	0,877
Wardsüçgeni	K. katsayısı	- 0,361	- 0,102	- 0,133	0,113	0,1 90	0,232	-0,140	0,084	- 0,021	0,027	- 0,17 2	0,11 8	- 0,124
	Sig. (2-yönlü)	0,064	0,612	0,507	0,574	0,3 41	0,244	0,488	0,675	0,919	0,894	0,3 91	0,55 8	0,537
FemurTotal	K. katsayısı	- 0,223	0,115	- 0,070	0,119	0,2 43	0,158	-0,101	0,084	0,020	- 0,032	- 0,08 6	0,19 1	- 0,096
	Sig. (2-yönlü)	0,264	0,569	0,730	0,555	0,2 22	0,431	0,615	0,679	0,922	0,874	0,6 70	0,34 0	0,634

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). ** 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü).

Tablo 24. Tüm hasta grubunda KMY değerleri ile kemik belirteçleri arasında korelasyon

		uc O C (B S)	uc O C (H A)	% uc OC (BS)	% ucO C (H A)	O C	K- ALP	AL P	1.2 5 (OH)2 D3	25 (OH) D3	Kalsiton in	iPT H	Ca	I.C a	P	Mg
L1	K.katsayısı	- 0,379* *	-0,0290 *	- 0,277 *	0,144	- 0,273*	-0,202	- 0,119	0,102	0,046	-0,0146	-0,220	0,178	- 0,005	- 0,281*	- 0,341* *
	Sig. (2-yönlü)	0,001	0,015	0,020	0,235	0,022	0,094	0,328	0,399	0,704	0,228	0,067	0,139	0,966	0,018	0,004
L2	K.katsayısı	- 0,379* *	- 0,309* *	-0,220	0,158	- 0,276*	-0,194	- 0,109	0,044	0,083	-0,190	-0,229	0,115	0,026	- 0,285*	- 0,359* *
	Sig. (2-yönlü)	0,001	0,009	0,068	0,192	0,021	0,108	0,370	0,718	0,492	0,116	0,057	0,344	0,831	0,017	0,002
L3	K.katsayısı	- 0,302* *	- 0,245* *	-0,129	0,171	-0,228	-0,189	- 0,110	0,014	-0,001	-0,102	-0,176	0,142	0,022	-0,230	- 0,307* *
	Sig. (2-yönlü)	0,011	0,041	0,289	0,156	0,058	0,118	0,365	0,908	0,994	0,399	0,145	0,242	0,859	0,055	0,010
L4	K.katsayısı	- 0,343* *	- 0,278* *	-0,200	0,163	- 0,257*	-0,217	- 0,138	0,040	0,049	-0,135	-0,187	0,124	0,051	-0,217	- 0,320* *
	Sig. (2-yönlü)	0,004	0,020	0,096	0,177	0,032	0,072	0,255	0,741	0,687	0,267	0,120	0,306	0,674	0,071	0,007
L1-L4	K.katsayısı	- 0,338* *	- 0,258* *	-0,200	0,176	- 0,246*	-0,198	- 0,120	0,043	0,018	-0,124	-0,189	0,139	0,009	- 0,248*	- 0,323* *
	Sig. (2-yönlü)	0,004	0,031	0,096	0,145	0,040	0,101	0,323	0,722	0,881	0,308	0,118	0,252	0,938	0,039	0,006
FemurBoyun	K.katsayısı	- 0,547* *	- 0,491* *	-0,122	0,301 *	- 0,494* *	-0,222	- 0,153	0,032	0,052	-0,263*	- 0,432* *	0,237*	0,187	- 0,281*	- 0,561* *
	Sig. (2-yönlü)	0,000	0,000	0,313	0,011	0,000	0,064	0,205	0,793	0,670	0,028	0,000	0,046	0,120	0,019	0,000
Trochanter	K.katsayısı	- 0,541* *	- 0,480* *	-0,185	0,278 *	- 0,474* *	- 0,344* *	- 0,260 *	0,012	0,049	-0,202	- 0,434* *	0,231	0,170	- 0,357* *	- 0,514* *

	Sig. (2-yönlü)	0,000	0,000	0,124	0,020	0,000	0,004	0,030	0,920	0,687	0,094	0,000	0,054	0,159	0,002	0,000
Wardsüçgeni	K.katsayısı	-0,288*	-0,240*	-0,112	0,191	-0,234	-0,231	-0,142	0,040	-0,065	-0,060	-0,209	0,176	0,076	-0,154	-0,367*
	Sig. (2-yönlü)	0,016	0,045	0,356	0,113	0,051	0,054	0,242	0,744	0,593	0,619	0,082	0,145	0,534	0,204	0,002
FemurTotal	K.katsayısı	-0,472*	-0,403*	-0,102	0,294*	-0,439*	-0,307*	-0,217	-0,024	-0,008	-0,150	-0,380*	0,201	0,227	-0,293*	-0,469*
	Sig. (2-yönlü)	0,000	0,001	0,401	0,014	0,000	0,010	0,071	0,842	0,947	0,215	0,001	0,096	0,059	0,014	0,000

* 0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü). ** 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon (2-yönlü)

Ölçülen değişkenlerin HD giriş ve kontrol grubu arasında karşılaştırma sonuçları

- UcOC (BS) ve UcOC(HA) düzeyleri HD giriş grubunda (sırasıyla 8.82 ± 11.99 ng/mL, 4.65 ± 16.0 ng/mL) kontrol grubundan (sırasıyla 0.29 ± 0.22 ng/mL, 0.42 ± 0.51 ng/mL) daha yüksek bulundu. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.001$). %UcOC(BS) düzeylerinde HD giriş (16.79 ± 8.75) ve kontrol grubu (18.6 ± 10.21) arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P = 0.347$). %UcOC(HA) düzeyi HD girişde (7.7 ± 5.16) kontrol grubundan (30.04 ± 49.84) anlamlı düşük bulunmuştur ($P < 0.005$). OC düzeyleri HD giriş (53.94 ± 40.96 ng/ml) ve kontrol grubu (2.3 ± 1.87 ng/mL) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($P = 0.001$).
- HD giriş grubu K-ALP (115.5 ± 120.59 U/L) ve ALP (132.62 ± 137.99 U/L) düzeyleri ile kontrol grubu K-ALP (46.86 ± 15.34 U/L) ve ALP düzeyleri (65.03 ± 15.4 U/L) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$). HD girişde $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (23.25 ± 12.05 ng/mL) ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ (36.25 ± 24.35 ng/mL) düzeyleri ile kontrol grubu (sırasıyla; 21.47 ± 11.51 , 32.73 ± 15.92) arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P = 0.793$, $P = 0.754$). Kalsitonin düzeyleri HD giriş (20.3 ± 25.1 ng/mL) ve kontrol (4.55 ± 2.36 ng/mL) grubu arasında anlamlı fark bulundu ($P < 0.001$). İPTH düzeyi HD girişde (333.2 ± 307.7 pg/mL) kontrol grubundan (53.15 ± 117.43 pg/mL) anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0.001$).

Ölçülen değişkenlerin Periton diyaliz ve kontrol grubu arasında karşılaştırma sonuçları

- Hem UcOC (BS), hem de UcOC(HA) düzeyleri PD grubunda (sırasıyla 6.73 ± 5.19 ng/mL, 3.90 ± 2.21 ng/mL) kontrol grubundan (sırasıyla 0.29 ± 0.22 ng/mL, 0.43 ± 0.47 ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($P < 0.001$). %UcOC(BS) düzeyi PD ve kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunmadı ($P = 0.976$). %UcOC(HA) düzeyi PD'de (9.59 ± 5.24) kontrol grubundan (30.04 ± 49.84) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu

($P=0.012$). OC düzeyleri PD'de (46.64 ± 25.68 ng/mL) kontrol grubundan (2.3 ± 1.87 ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($P=0.001$).

- PD grubu K-ALP (70.97 ± 25.68 U/L) ve ALP (102.78 ± 34.35 U/L) düzeyleri kontrol grubu K-ALP (46.96 ± 16.18 U/L) ve ALP düzeyleri (65.29 ± 16.22 U/L) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.001$). PD'de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (28.89 ± 38.82 ng/mL) düzeyleri, kontrol grubundan (21.05 ± 11.85 ng/mL) hafif yüksek olmasına rağmen, bu fark anlamlı bulundu ($P<0.001$). PD'de 25 (OH)D3 (18.31 ± 11.14 ng/mL) düzeyleri, kontrol grubundan (32.5 ± 16.24 ng/mL) düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.001$). Kalsitonin düzeyi açısından PD (24.4 ± 2.36 ng/mL) ve kontrol grubu (4.55 ± 2.36 ng/mL) arasında anlamlı fark bulundu ($P<0.001$). iPTH, PD de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0.001$).

HD giriş ve çıkış kanlarında paired t testi ile karşılaştırma sonuçları

- HD giriş ucOC (BS), ucOC(HA), OC, K-ALP, ALP, P, Mg düzeyleri çıkış kan değerlerinden daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.005$)
 - %UcOC(BS) ve %UcOC(HA) düzeylerinde HD giriş grubunda biraz yüksek olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.
 - Ca ve iCa düzeyleri HD giriş grubunda daha düşüktü. Diyaliz çıkışında bu değerler yükseldi. Bu iki grup arasında değişim anlamlı görüldü ($P<0.001$).
1. HD, PD ve kontrol grubu hastalarında ölçülen lomber vertebralar (L1, L2, L3, L4), lomber vertebraların total değeri (L1-L4), sol femur boynu, Trochanter, Wards üçgeni ve toplam femur KMY değerleri karşılaştırıldı.
- Kontrol grubunun ölçülen KMY değerleri hem PD, hem de HD grubundan çok yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.001$)
 - PD ve hemodiyaliz grupları arasında yapılan karşılaştırmada lomber vertabraların KMY değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Ölçülen diğer KMY değerleri PD grubunda daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$).

4.8. Yöntemin Doğruluk ve Tekrarlanabilirlik Çalışması

4.8.1. Tekrarlanabilirlik çalışması

Yöntemin çalışma içi tekrarlanabilirliği ucOC(BS) ve ucOC(HA) için iki düzeyde örnek havuzunun aynı seride 21 kez çalışılması ile hesaplandı. Her yöntem için elde edilen sonuçların $\bar{x}$, s ve %VK değerleri Tablo 25 'de gösterilmektedir.

Yöntemin toplam tekrarlanabilirlik çalışmasında 5 gün 5'erli gruplar halinde iki düzeyde ölçüm yapıldı. Her gün için ayrı hesaplanan konsantrasyon, $\bar{x}$, s , %VK ve 5 günlük ortalama %VK değerleri toplu olarak Tablo 26 ve 27'de verilmektedir

Tablo 25. Çalışma içi tekrarlanabilirlik değerleri

Ölçü m	ucOC(BS)		ucOC(HA)	
	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
1	1.89	18.23	1,39	10,35
2	2.13	15.96	1,43	11,25
3	1.87	16.34	1,52	11,45
4	1.76	16.34	1,22	13,42
5	1.93	16.22	1,66	10,89
6	1.95	15.97	1,39	10,56
7	1.86	15.43	1,25	10,78
8	1.76	17.02	1,45	11,78
9	1.98	16.56	1,45	13,01
10	1.63	16.12	1,35	10,22
11	1.79	16.01	1,24	10,43
12	1.82	17.49	1,34	10,98
13	1.75	15.89	1,54	11,23
14	1.94	16.62	1,65	11,25
15	2.34	16.56	1,18	11,34
16	1.92	14.76	1,51	10,98
17	1.65	15.21	1,33	11,67
18	1.71	17.23	1,59	10,35
19	1.67	15.73	1,45	11,56
20	1.69	15.48	1,42	10,56
21	1.98	16.43	1,58	11,43
$\bar{x}$	1.86	16.22	1,43	11,21
S	0.17	0.83	0,14	0,81
%VK	9.16	5.11	9,66	7,25

Tablo 26. ucOC(BS) için günler arası tekrarlanabilirlik değerleri

	1.g ün	2.gü n	3.g ün	4.g ün	5.gü n	Toplam %VK (n=25)
Düşük	1,7 4	2.2 2	1.8 2	2.1 2	2.2 4	
	1.9 2	2.34	2.4 5	2.4 5	2.3 8	
	2,1 5	1.95	2.0	1.9 8	2.5 8	
	1.8 2	2.0 2	1.7 5	2.2	1.9 5	
	2.0 5	2.35	1.9 8	1.8 5	2.1 8	
x	1.9 4	2.1 8	2.0 0	2.1 2	1.4 8	
s	0.1 6	0.1 8	0.2 7	0.2 7	0.1 4	
%VK	8.4 4	8.5 7	13. 64	10. 75	9.3 7	10.32
Yükse k	15. 32	15.5 8	16. 98	15. 85	11.4 2	
	16. 31	15.4 2	15. 21	16. 65	12.7 4	
	16. 52	15.6 8	15. 98	16. 48	11.9 3	
	16. 98	16.1 2	16. 45	14. 2	13.0 1	
	15. 98	16.8 5	14. 5	16. 79	12.3 4	
x	16. 22	16.1 3	15. 82	15. 99	16.5 1	
s	0.6 2	0.6 0	0.9 9	1.0 7	0.8 9	
%VK	3.8 3	3.7 0	6.2 3	6.6 6	5.3 6	5.16

Tablo 27. ucO(HA) için günler arası tekrarlanabilirlik değerleri

	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	Toplam %VK (n=25)
Düşük	1.65	1.48	1.55	1.71	1.55	
	1.47	1.47	1.67	1.64	1.45	
	1.41	1.17	1.72	1.78	1.25	
	1.69	1.18	1.56	1.59	1.61	
	1.47	1.28	1.48	1.46	1.46	
x	1.54	1.32	1.60	1.64	1.48	
s	0.12	0.15	0.10	0.12	0.14	
%VK	8.05	11.51	6.08	7.44	9.37	8.48
Yüksek	11.32	12.24	13.42	13.61	11.42	
	12.16	11.56	11.47	12.59	12.74	
	13.46	11.39	13.19	13.61	11.93	
	10.37	11.47	12.82	10.72	13.01	
	11.34	10.98	11.55	12.64	12.34	
x	11.73	11.13	12.6	12.63	11.15	
s	1,16	0.69	0.93	1.15	0.78	
%VK	9.86	6.09	7.36	9.35	7.02	8,01

4.8.2. Geri kazanım çalışması

Geri kazanım çalışması için düşük ve yüksek konsantrasyonlarda serum havuzları hazırlandı. Havuzların konsantrasyonları ucOC(BS) için düşük havuz 1.87 ng/mL, yüksek havuz 16.28 ng/mL'ydi. ucOC(HA) için düşük havuz 1.35 ng/mL, yüksek havuz 13.43 ng/mL'ydi. Havuzlardan belirli oranda karıştırılarak ucOC değerleri ölçüldü.% geri kazanım değerleri Tablo 28 ve 29'de gösterilmektedir.

Tablo 28. ucOC(BS) % Geri kazanım değerleri

	Beklenen değer (ng/mL)	Ölçülen değer (ng/mL)	%R
1Y/1Y	16.28	15.07	%92
2Y/1D	11.75	12.01	%114
3Y/2D	10.49	9.08	%86
1Y/1D	9.07	8.19	%90
2Y/3D	7.03	6.19	%84
1Y/2D	6.60	7.19	%108
1D/1D	1.87	1.67	%89
Toplam			%94

D: Düşük, Y: Yüksek

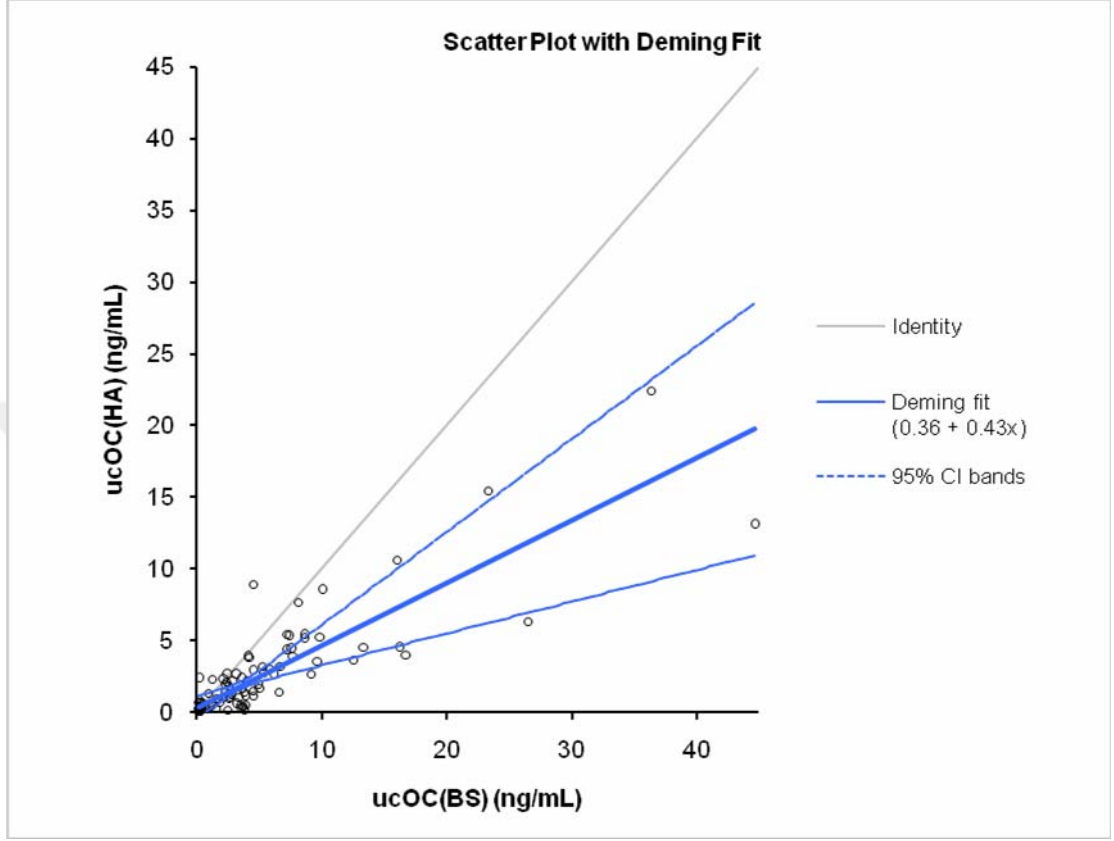
Tablo 29. ucOC(HA) % Geri kazanım değerleri

	Beklenen değer (ng/mL)	Ölçülen değer (ng/mL)	%R
1Y/1Y	13.43	12.45	%92
2Y/1D	9.40	7.18	%76
3Y/2D	8.41	7.89	%93
1Y/1D	6.89	7.01	%98
2Y/3D	6.18	5.50	%88
1Y/2D	4.71	3.21	%68
1D/1D	1.35	1.28	%94
Toplam			%87

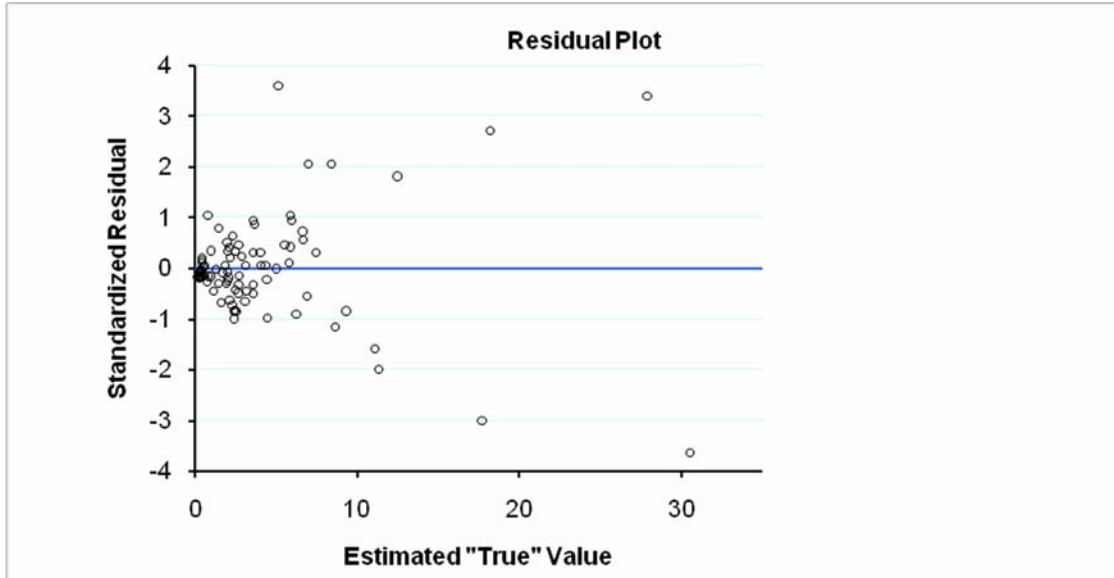
D: Düşük, Y: Yüksek



4.8.3. ucOC(BS) ve ucOC(HA) sonuçlarının deming regresyon analizi ile gösterilmesi



Şekil 25. ucOC(BS) ve ucOC(HA) deming regresyon grafiği ($r=0$)



Şekil 26. ucOC(BS) ve ucOC(HA) farklar grafiği

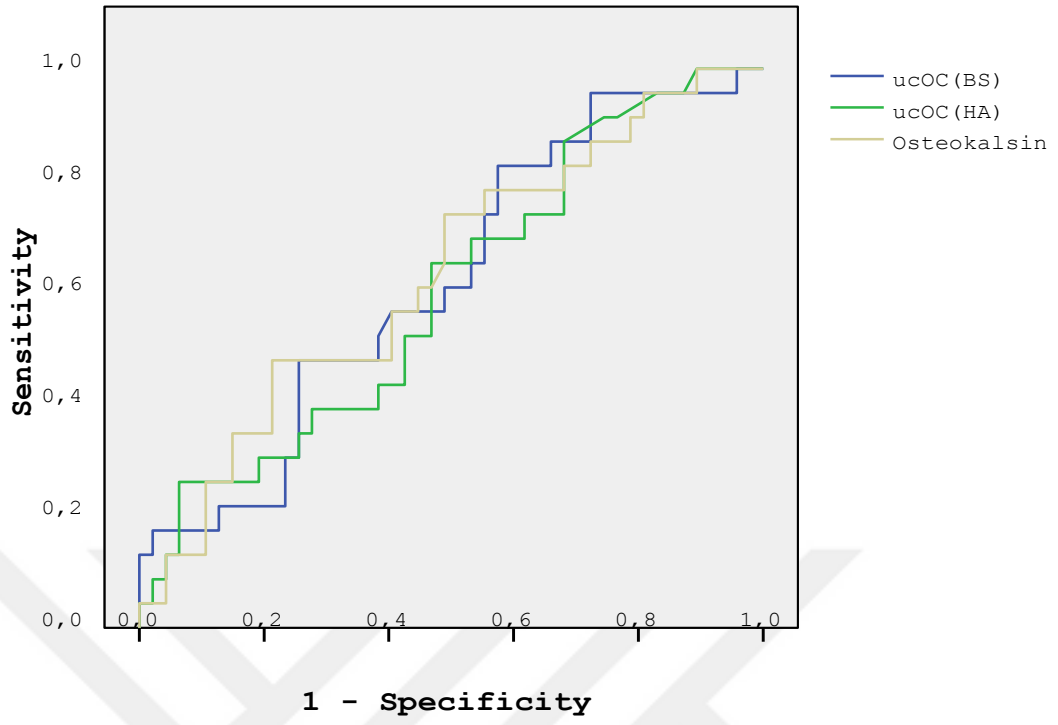
4.9. Osteoporoz ve ROD Tanısında Değişkenlerin ROC Analizi

WHO'nun önerdiği osteoporoz sınıflandırmasına göre femur boyun değeri < -2.5 olanlar osteoporoz olarak tanımlandı. Yapılan gruplandırmaya göre testlerin ROC analizi eğri altında kalan alanları Tablo 29'da gösterildi.

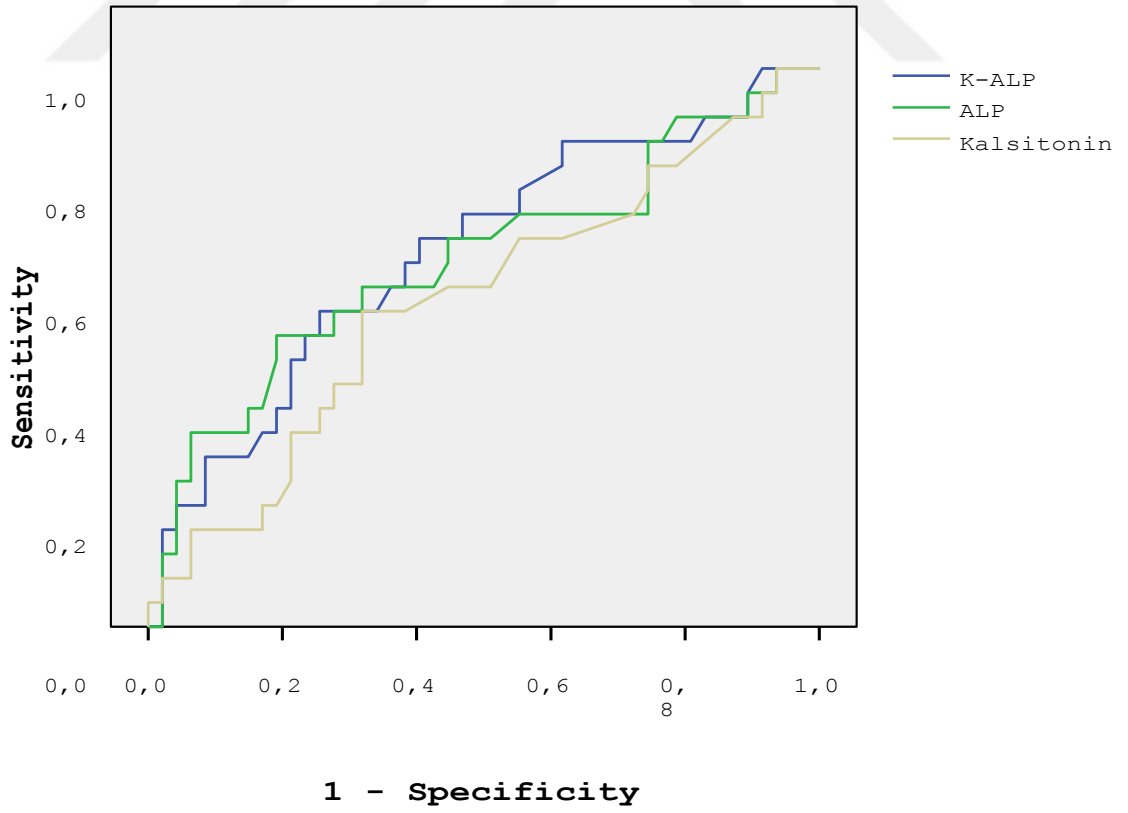
Yüksek döngülü ROD belirlemek için hastalar iPTH düzeylerine göre sınıflandırıldı (n=70); >300 pg/mL olanlar yüksek döngülü ROD olarak belirlendi (n=26). Yapılan gruplandırmaya göre testlerin ROC analizi eğri altında kalan alan değerleri Tablo 30'da gösterildi.

Tablo 29. Femur boyun T skorlarına göre yapılan osteoporoz sınıflandırmasına göre yapılan ROC analizinde testlerin eğri altında kalan alanları

Değişkenler	Eğri altında kalan alan	% 95 Güven aralığı	
		Düşük	Yüks ek
ucOC(BS)	0.619	0.482	0.756
ucOC(HA)	0.600	0.461	0.739
% ucOC(BS)	<0.500	0.322	0.633
% ucOC(HA)	<0.500	0.305	0.596
OC	0.630	0.492	0.768
K-ALP	0.672	0.535	0.809
ALP	0.658	0.513	0.802
Kalsitonin	0.584	0.439	0.729
iPTH	0.636	0.501	0.770



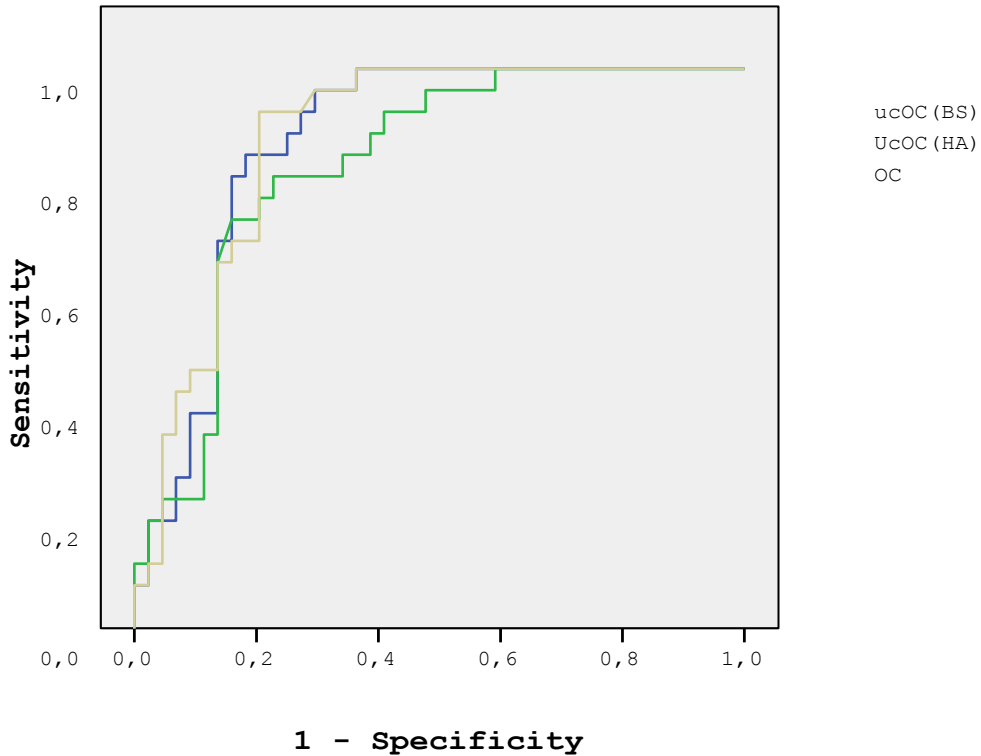
Şekil 27. Femur boyun T Skorlarına göre yapılan osteoporoz sınıflandırmasına göre yapılan ROC analizi grafiği



Şekil 28. Femur boyun T skorlarına göre yapılan osteoporoz sınıflandırmasına göre yapılan ROC analizi grafiği

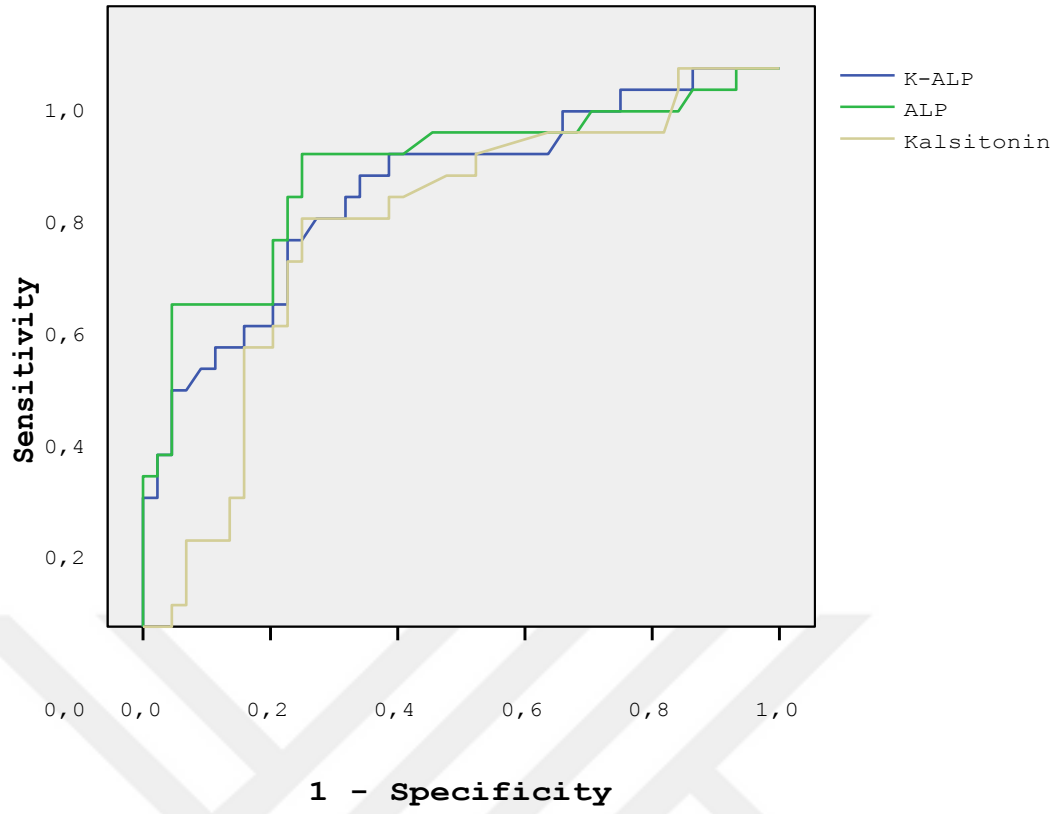
Tablo 28. iPTH (>300 pg/mL) değerlerine göre yüksek döngülü ROD'yi belirlemek için yapılan ROC analizinde değişkenlerin eğri altında kalan alanları

Biyokimyasal Değişkenler	Eğri altında kalan alan	% 95 Güven aralığı		KMY Değişkenleri	Eğri altında kalan alan	% 95 Güven aralığı	
		Düşük	Yüksek			Düşük	Yüksek
ucOC(BS)	0.869	0.785	0.953	L1	0.465	0.328	0.601
ucOC(HA)	0.829	0.733	0.925	L2	0.457	0.321	0.593
% ucOC(BS)	0.437	0.299	0.575	L3	0.491	0.352	0.629
% ucOC(HA)	0.301	0.176	0.426	L4	0.472	0.333	0.611
OC	0.875	0.795	0.956	L1-L4	0.480	0.344	0.616
K-ALP	0.783	0.669	0.897	Fe r Boyunu	0.337	0.210	0.463
ALP	0.815	0.702	0.927	Trochanter	0.322	0.195	0.449
1.25(OH) ₂ D ₃	0.216	0.099	0.332	Wards üçgeni	0.451	0.313	0.588
25(OH)D ₃	0.329	0.194	0.464	Femur Total	0.343	0.212	0.474
Kalsitonin	0.713	0.587	0.840				



Şekil 29. iPTH (>300 pg/mL) değerlerine göre yüksek döngülü ROD'yi belirlemek için yapılan ROC analizi grafiği





Şekil 30. iPTH (>300 pg/mL) değerlerine göre yüksek döngülü ROD'yi belirlemek için yapılan ROC analizi grafiği

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığında mineral ve kemik metabolizması bozukluğuna sık rastlanır. Böbrek yetmezliğinin kemik direncine olan negatif etkisi, yaşlanmanın negatif etkisinden daha fazladır. Osteoporoz, kas ağrısına sebep olur, diyaliz hastalarının hayat kalitesini negatif yönde etkiler ve kemik kırık riskini artırır. KBY olan kişilerde, osteoporoz ve ROD'un beraber ortaya çıkması bu hastalardaki kırık riskini, morbidite ve mortalite hızını artırır (4).

KBY'de rastlanan kemik mineral bozukluğu; geniş kapsamlı bir kavram olup kalsiyum, fosfor, PTH ve vitamin D düzeyindeki değişimlerden kaynaklanır. Kemik yapım -yıkım mineralizasyonu, kemik hacmi ve gücündeki değişiklikleri, yumuşak doku kalsifikasyonlarının birini veya kombinasyonunu tanımlar. ROD KBY'li hastalarda en sık görülen kemik patolojisidir. Son birkaç yılda, üremik kemik hastalığında kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde non-invazif yöntemler 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 kemik dansitometri gibi invazif ve/veya pahalı prosedürlere gerek duyulmaktadır (3). Bu nedenle, üremik hastalarda kemik metabolizmasının ölçülmesinde kullanılabilecek spesifik biyokimyasal belirteçler gerekmektedir. İdeal biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri kemik için spesifik olmalıdır ve toplam iskelet aktivitesini yansıtmalıdır (45).

Çalışmamızda KBY'li HD veya PD uygulanan hastalarda ucOC'nin bir kemik döngüsü göstergesi olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca ucOC düzeylerin diğer kemik belirteçleri (OC, K-ALP, ALP kalsitonin), $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, iPTH, Ca, P, Mg ve KMY ile ilişkileri değerlendirildi. Ayrıca OC'in baryum sülfat ve hidroksiapatit bağlanmama özelliğinden yararlanarak indirekt olarak ölçülen ucOC düzeylerinin karşılaştırılması yapıldı.

5.1. KBY’de ucOC ve Kemik Belirteçleri

ROD’un biyokimyasal değerlendirmesinde genel olarak iPTH, iCa, Ca, fosfat, ALP ve D vitamini düzeylerinin ölçümü yapılır. Son zamanlarda metabolik kemik hastalıklarının tanı ve takibinde yeni biyokimyasal belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. OC, PICP, K-ALP kemik yapımını yansıtmak için kullanılmakta; CTP, NTP ve TRAP-5B ise kemik yıkımını belirlemede kullanılmaktadır. Böbrek yetmezlikli hastalarda kemik döngüsünü göstermede bu yeni belirteçlerin kullanımı tam olarak açık olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda kemik döngüsünün histomorfometrik parametreleri ile bu biyokimyasal belirteçler arasında çok iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (120, 121, 125).

K vitamini osteokalsinin karboksilasyonunda görevlidir. ucOC, K vitamini durumunu yansıtan bir belirteçdir. Yaşlı kadınlardaki düşük K vitamini alımı veya düşük K vitamini düzeyi kemik kırık insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Post menopozal kadınlarda K vitamini tedavisiyle serum ucOC düzeyinde azalma olduğu gösterilmiş ve yeni kırık oluşmasını ve KMY değerlerindeki azalışı önlediği gösterilmiştir (126, 127). KBY hastalarında, ucOC’nin renal kemik hastalıkları ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Kohmeier ve arkadaşlarının 68 HD hastasında yaptığı çalışmada (128) ucOC düzeyi ve kemik metabolizmasında rolü, K vitamini arasındaki ilişki, eski kırık kemik hikayesi ve kemik kırık riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanı sonucunda eski kemik kırığı olan 23 hastanın ucOC düzeyi yüksek bulunmuştur ve bu sonuçla uyumlu olarak K vitamini düzeyi düşük belirlenmiştir. Geri kalan hastaların 4 yıl takibi sonunda 9 kemik kırığı meydana gelmiştir. Bu 9 hastanın ucOC düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca K vitamini düzeyi düşük olan hastalarda ölçülen iPTH düzeyleri <300 pg/mL bulunmuştur. Bu sonuçlara göre HD hastalarında K vitamin eksikliği ve bunun sonucunda ucOC yüksekliği kemik kırık riski ve yüksek hiperparatiroidizm prevalansı ile ilişkilidir. Diyaliz hastalarında kemik metabolizma bozuklarının patogenezinde hem K vitamini düzeyinin düşük olmasının sonucunda artan ucOC düzeyi, hem de hiperparatiroidizm rol alabilir.

Çalışmamızın sonucunda serum ucOC(BS) ve ucOC(HA) konsantrasyonu HD giriş ve çıkış gruplarında, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu (P <0.001). Ayrıca HD grubunda ucOC(BS) ile OC, K-ALP ve ALP düzeyleri arasında

anlamli bir korelasyon vardi (sirasıyla; $r=0.869$, $P < 0.01$; $r=0.454$, $P<0.05$ ve $r=0.529$, $P<0.05$). Buna karşılık, ucOC(HA) düzeyleri sadece OC ile korelasyon gösterdi ($r=0.710$, $P <0.01$). HD grubunda iPTH ile hem ucOC(BS), hem de ucOC(HA) düzeyleri arasında anlamli bir korelasyon yoktu. Ancak tüm gruplar birleştirildiğinde ucOC ve iPTH düzeyleri arasındaki korelasyon anlamliydi (ucOC(BS) için $r=0.695$, $P <0.001$; ucOC(HA) için $r= 0.601$, $P <0.001$). KBY' li hastalarda iPTH düzeyinin artması ucOC düzeyleri üzerinde pozitif yönde etki gösterebilir. Veya tersine, Kohmeier ve arkadaşları (118) tarafından belirtildiği gibi ucOC yüksekliği PTH yüksekliğine katkıda bulunuyor olabilir.

PD hastalarında yapılan bir çalışmada (129) subklinik vitamin K eksikliği ve bunun sonucunda ucOC düzeyinde meydana gelen değişikler araştırılmıştır. Çalışmaya 21 hasta dahil edilmiştir. Subklinik vitamin K eksikliği, iPTH (>300 pg/mL) değerlerine göre yüksek döngülü ROD'yi belirlemek için yapılan ROC analizinde, K vitamini düzeyi <0.4 nmol/L ve %ucOC düzeyi $>\%20$ olarak tanımlanmıştır. Çalışmada, 21 hastanın $\%23$ 'ünde K vitamini düzeyi <0.4 nmol/L, buna karşılık tüm hastalarda ($n=21$) % ucOC düzeyi $>\%20$ bulunmuştur. K vitamini durumuna göre yapılan sınıflandırmada K vitamini eksikliği olan (<0.4 nmol/L) PD hastalarında %ucOC düzeyi daha yüksek belirlemiştir. Ancak, K vitamini düzeyleri ile %ucOC arasında korelasyon görülmemiştir. Buna karşılık, bu çalışmada %ucOC ile fosfat ve PTH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda serum ucOC(BS) (6.73 ± 5.19 ng/mL) ve ucOC(HA) (3.90 ± 2.16 ng/mL) konsantrasyonları PD'de, kontrol grubuna (sirasıyla; 0.29 ± 0.21 ng/mL ve 0.43 ± 0.47 ng/mL) göre yüksek bulundu ($P <0.001$). PD grubunda ucOC(BS) ve ucOC(HA) düzeyleri sadece OC ile korelasyon gösterdi (sirasıyla; $r=0.781$, $P <0.01$ ve $r=0.801$, $P <0.01$). Ancak % ucOC düzeylerini HD (ucOC(BS) için $\% 16.79\pm8.5$ ve ucOC(HA) için $\% 7.70\pm5.16$) ve PD'li hastalarda (ucOC(BS) için $\% 15.36\pm6.98$ ve ucOC(HA) için $\% 9.59\pm5.23$) değerlendirdiğimizde, kontrol (ucOC(BS) için $\% 18.6\pm10.21$ ve ucOC(HA) için $\% 30.04\pm49.84$) grubuna göre anlamli bir fark yoktu. KBY'li hastalarda kemik metabolizmasını etkileyen pek çok neden vardır. Yüksek PTH düzeyi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, D vitamini düşüklüğü ve birçok üremik toksin kemik yapım ve yıkımını etkilemektedir. Dolayısıyla kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde belirgin bir artış olmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta gruplarında

ucOC düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti. Ancak, %ucOC değerleri arasında istatistiksel açıdan fark bulunamaması, HD ve PD hastalarında sadece ucOC'nin değil, OC konsantrasyonlarının da arttığını göstermektedir. Bu durumda %ucOC ölçümünün HD ve PD hastalarında kemik metabolizmasının değerlendirilmesi açısından yararı yoktur.

Pilkey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HD hastalarında K vitamini eksikliği araştırılmıştır (130). Çalışmaya 142 HD hastası alınmış, K vitamini, ucOC düzeyleri, iPTH, Ca, fosfat düzeyleri karşılaştırılmıştır. 136 hastanın K vitamini düzeyi (0.99 ± 1.12 nmol/L) ve 141 hastanın % ucOC (51.1 ± 25.8) olarak ölçülmüştür. 39 hastanın (%29) K vitamini düzeyleri normalden düşük (< 0.4 nmol/L), 131 hastanın (%93) %ucOC değerleri > 20 bulunmuştur. Çalışmada, daha önce kemik kırığı olan hastalarda K vitamini düzeyleri daha düşük bulunmuştur. K vitamini statüsü %ucOC için önemli bir etkidir. Ancak, araştırmacılar % ucOC ile K vitamini arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır. Çalışmamızda K vitamini düzeyleri ölçülmedi. Mekanizmaya tersinden bakılırsa, hasta grubunda %ucOC değerlerinin değişmemiş olması, hastalarda K vitamini statüsünün bozulmamış olduğunun göstergesidir. Ayrıca, K vitamini kemik metabolizmasını yansıtmak açısından iyi bir gösterge olmayabilir. Nitekim, yapılan başka bir çalışmada (¹³¹) K vitamininin iyi bir kemik metabolizması belirteci olmadığı gösterilmiştir. Çalışmada KBY'li ve sağlıklı hastalarda K vitamini durumu ve bazı kemik metabolizması belirteçleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya HD ve PD tedavisi olan KBY'li hastalar, böbrek transplant hastaları ve sağlıklı gönüllüler katılmıştır. K vitamini konsantrasyonu hasta grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. K vitamini konsantrasyonu yalnızca HD ve PD uygulanan KBY'li hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermiştir. Ancak çalışmada %ucOC ölçümü yapılmamıştır. Öte yandan, K vitamini ile diğer kemik belirteçleri (iPTH, OC, K-ALP CTP, PYD) arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Yapılan bu çalışma da göre; KBY'de K vitamininin kemik metabolizması üzerindeki rolünü belirsizleştirmiştir.

OC normalde hızla glomerüler filtrasyona uğrayan bir moleküldür. Böbrek yetmezliğinde klerens düştüğünden OC düzeyinin artması beklenir. Üremik hastalarda aynı zamanda hiperparatiroidizme bağlı olarak osteoblastik aktivitede artış,

dolayısıyla OC artışı söz konusudur. Böbrek yetmezliğinde kemik dokusundan osteokalsinin değişik fragmanlarının salındığı belirtilmektedir (132). Ayrıca, plazmada OC molekülü proteolitik yıkıma uğrar ve farklı OC fragmanları oluşur. KBY hastalarında, total OC'in %26 kadarının intakt OC olduğu gösterilmiştir. Geri kalan %74'ü ise başlıca osteokalsin fragmanları olan N-terminal, orta bölge, orta bölge C-terminal ve C-terminal bölgelerinin oluşturduğu bildirilmektedir. Osteokalsin ölçümünde bu fragmanlar da sonucun yüksek çıkmasına katkıda bulunabilir (133). Ayrıca, OC fragmanlarının fonksiyonları da tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu yüzden, OC ölçümü amacıyla antikor üretiminde kullanılan epitoplar önemlidir. OC ölçüm yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (134) altı farklı ölçüm tekniği ile sağlıklı, premenopozal ve osteoporotik kadınlar ile üremik hastalar ve Paget hastalığı olan bireylerde OC ölçümü yapılmış, sağlıklı grup ile pre ve postmenopozal kadınlarda elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ancak üremik hastalarda ve Paget hastalarında ölçülen OC sonuçları arasında korelasyon gösterilememiştir. Bunun nedeni bu hastaların serumlarında farklı OC fragmanların bulunmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda kullanılan hOST – EASIA kitlerinin “intact OC”i belirlediği, molekülün farklı epitoplarına karşı kullanılan monoklonal antikorların geliştirildiği belirtilmektedir. Bu epitopların bölgeleri verilmemektedir. Dolayısıyla, kullandığımız ELISA kiti KBY hastalarında artış gösteren ve “intact” molekül dışındaki fragmanları ölçüyor olabilir. Bu durum %ucOC'nin gruplar arasında fark göstermemesini açıklar. OC'nin karboksillenmiş ve karboksillenmemiş formlarının ölçülmesi durumunda hasta grubundaki ucOC artışı, %ucOC artışı şeklinde yansımayacaktır. Bu sonuçlar, böbrek fonksiyonu bozulmuş ve HD tedavisi alan hastalarda kemik remodelingi'ni göstermek için plazma OC kullanımının sınırlı olduğunu göstermektedir. ROD'nin değerlendirilmesinde test performansının artırılması için ölçüm tekniklerinin geliştirilmesi gerekmektedir. OC'nin ROD'deki rolünün iyi anlaşılabilmesi için OC fragmanlarının fonksiyonlarının da iyi belirlenmesi gerekmektedir. Epstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HD ve PD hastalarının serum ve diyalizat sıvılarında OC seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmaya 30 HD ve 6 PD hastası dahil edilmiştir. HD hastalarının giriş ve çıkış serum örnekleri ve diyalizat sıvısında, PD hastalarının serum ve periton sıvısında OC konsantrasyonları ölçülmüştür. OC düzeyleri HD giriş ve çıkış

örnekleri arasında karşılaştırma yapıldığına anlamlı bir fark bulunmamıştır (135). Bu sonuç çalışmamızın sonuçlarıyla uyum göstermemektedir. Çalışmamızda HD giriş kanlarında hem OC, hem de ucOC (BS) ve UCOC(HA) düzeyleri, çıkış kanlarındakinden yüksekti. HD tedavisi sonrasında ucOC ve OC düzeylerinin düşük olması, OC molekülünün diyaliz işleminden etkilendiğini göstermektedir. OC, ucOC(BS) ve UCOC(HA) giriş ve çıkış düzeyleri arasındaki farkların ortalamasını dikkate alındığında en çok ucOC'nin etkilendiği görülmektedir (Yüzde fark ucOC(BS) için %55, ucOC(HA) için %67, OC için %34). Literatürde HD giriş ve çıkış örneklerinde ucOC ölçümünün yapıldığı başka bir çalışma yoktur. Sonuçlarımız HD işleminden ucOC'nin daha fazla etkilendiğini göstermektedir.

KBY'li hastalarda sekonder hiperparatiroidizm morbidite ve mortalite ile sıkı ilişkili bulunmuştur (136). Sekonder hiperparatiroidizm ROD gelişimiyle ilişkilidir. Bu yüzden, PTH ölçümü ROD tanı ve takibinde önemlidir. PTH düzeyi >300 pg/mL yüksek döngülü, <100 pg/mL düşük döngülü kemik hastalığını düşündürür. Çalışmamızda iPTH değerleri KBY'li 27 hastada PTH >300 pg/mL, 22 hastada 100-300 pg/mL ve 5 hastada < 100 pg/mL idi. iPTH >300 pg/mL değeri kesim noktası (cut-off) olarak alındığında, ROC analizinde OC için eğri altında kalan alan en yüksek bulundu (0.875). Bunu sırasıyla ucOC(BS) (0.863), ucOC (HA) (0.829), ALP (0.815) ve K-ALP (0.782) takip ediyordu. PTH sonuçlarına göre yüksek döngülü ROD'yi belirlemede ucOC, ölçülen diğer kemik yapım belirteçlerine göre daha iyi bir değere sahipti. Ancak, ROD tanı ve tiplendirilmesinde altın standart kemik biyopsisidir. Dolayısıyla kemik biyopsisine göre değerlendirme yapmak gerekir. Literatürde kemik biyopsisinin esas alındığı bir çalışma yoktur. Ayrıca, ROD ve ucOC arasındaki ilişkiyi belirleyen yeterli bir bilgi yoktur. Dolayısıyla ROD ve ucOC arasındaki ilişkiyi belirlemek için, kemik biyopsisinin esas alındığı ve daha fazla sayıda KBY'li denek içeren çalışmalara gerek vardır.

ucOC'nin ROD dışı kemik metabolizması hastalıklarında değeri üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Toshiyuki ve arkadaşlarının (113) bilateral ooforektomili (n=141) ve premenopoz periyodundaki (32) kadınlarda yaptığı çalışmada ucOC konsantrasyonu, kemik döngüsü belirteçleri ve KMY'undaki değişimler araştırılmış, % ucOC oranında cerrahi menopoza 1 ay sonra anlamlı bir artış bulunmuştur. Bu çalışmada ucOC konsantrasyonunun cerrahi menopozda hızlı şekilde arttığı ve aynı

değişimin OC'de görülmediğini belirlenmiştir. Bu sonuca göre ucOC'in kemik turnoverini belirlemede OC'den daha iyi olduğu belirtilmiştir. Kemik resorpsiyon inhibitörü alan postmenopozal osteoporotik kadınlarda yapılan bir başka çalışmada (137) serum ucOC düzeylerine bakılmıştır. Bu çalışmaya 46 postmenopozal kadın katılmış ve bunların 29'una 6 aydan fazla, 7'sine 6 aydan az alendronate tedavisi verilmiştir. Çalışmanın sonucunda, tedavi almayan hastalar ile uzun ve kısa dönem tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta ucOC düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ayrıca tüm katılımcıların K-ALP ve NTP düzeyleri de düşük bulunmuş ve serum ucOC düzeyleri ile bu parametrelerin arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu sonuçlar kemik resorpsiyon inhibitörü alan hastalarda kemik metabolizmasının baskılandığını göstermektedir. Bu sonuçlar, ucOC düzeylerinin alendronat kullanımı sırasında kemik metabolizmasını izlemek amacıyla kullanılabileceğini düşündürür. Bizim hasta grubumuzda HD'de 8 kadın hastadan 3'ü, PD'de 13 hastadan 5'i menopoz dönemdeydi. Bu hastaların (n=8) ucOC konsantrasyonları (ucUC(BS) ort: 3.36 ng/mL ve ucOC(BS) ort: 3.43 ng/mL) KBY'li menopoz döneminde olamayan kadınlar (ucUC(BS) ort: 3.93 ng/ml ve ucOC(BS) ort: 4.51 ng/mL) ile karşılaştırdığımızda fark yoktu. Bizim çalışmamızda alendronat kullanan hasta yoktu. Tüm hastalar, D vitamini analogu, Ca ve fosfat bağlayıcı ilaç tedavisi alıyordu. KBY'li hastalarda yapılan bir çalışmada (138) hastalara D vitamini analogu ve fosfat bağlayıcı ilaç verilmiştir. 18 boyunca 3 ay aralıklarla yapılan takiplerde OC, K-ALP, PICP ve KMY'leri kontrol edilmiştir. Sonuç olarak hastaların OC, K-ALP düzeylerinin azaldığı, KMY düzeylerinin arttığı görülmüştür. Hastalara uygulanan ilaç tedavisi kemik metabolizmasını olumlu yönde etkilemiştir.

5.2. KBY'de KMY Değerleri ve Kemik belirteçleri arasındaki ilişki

DEXA ile ölçülen Kemik mineral yoğunluğu osteoporotik hastalarda ve sağlıklı kişilerin kemik direnci hakkına bilgi sağlar. DEXA, osteopeniyi belirlemek için ucuz, hızlı ve non invazif bir tekniktir. ROD tipinin belirlenmesinde KMYnin değeri düşük olsada, KBY'li hastaların kemik mineral durumu göstermek kullanılmaktadır.

GFR azalmasının kemik mineral metabolizmasında birçok değişikliğe neden olduğu bilinmektedir. Rix ve arkadaşlarının 113 KBY'li hasta ile yaptığı araştırmada kemik mineral yoğunluğu ve biyokimyasal kemik belirteçlerini ölçmüştür(139). Bu çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak hasta grubunun KMY değerlerini kontrol guruna göre oldukça düşük bulunmuştur. Rix ve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubunu GFR göre 4 alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar arasında KMY değerleri karşılaştırmıştır. GFR en düşük olan grubun KMY değerleride en düşük bulunmuştur. GFR'nin azalması ile birlikte iPTH ve fosfatın anlamlı arttığı ve kalsiyum düzeyinin ise anlamlı azaldığını gösterilmiştir. iPTH'la OC ve K-ALP arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur. PTH düzeyleri ile KMY değerleri karşılaştırıldığında aralarında negatif bir korelasyon görülmüştür. Bizim çalışmamızın sonuçları çalışma ile uyumluydu. PTH düzeyleri ile KMY değeri arasında negatif bir korelasyon gösterildi($P>0.005$). PD ve HD hastalarının KMY değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. ($P <0.001$).Tüm hasta ve kontrol gruplarında UcOC(BS) ve UcOC (HA) düzeyleri ile KMY değerleri arasında güçlü bir negatif korelasyon saptandı. Ayrıca KMY değerleri ve OC, K-ALP ve ALP arasında da negatif korelasyon mevcuttu. KBY'li ucOC düzeyleri osteoporozun göstergesi olabilir.

Kemik kırığına sahip yaşlı kadınlarda yapılan çalışmada(110) ucOC konsantrasyonu, KMY ile negatif bir korelason göstermiştir. Bu çalışmada ucOC düzeyinin yaşlı kadınlarda kemik kırık riski için ön bir gösterge olabileceği rapor edilmiştir. Koreli kadınlar üzerinde yapılan 337 kişinin katıldığı çalışmada(140) ucOC düzeyleri ile KMY değerleri arasında korelasyon araştırılmıştır. ucOC değerleri ile total (L1-L4) lumbar vertebra KMY değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir. Femur boynu ve Ward düzeyleri ile karşılaştırıldığında korelasyon bulunmamıştır. Yapılan bir diğer çalışmada (141) 221 sağlıklı kadın üzerinde yapılmıştır. ucOC düzeyleri, KMY ve NTP düzeyleri ölçülmüş ve birbirleri ile ilişkisi araştırılmıştır. ucOC düzeyleri ile lumbar KMY değerleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Femur boynu ile ucOC arasında korelasyon görülmemiştir.

Günümüzde, KBY'li hastalarda invaziv kemik biyopsisi yerine kemik metabolizmasındaki değişiklikleri gösteren noninvaziv yöntemler tercih

edilmektedir.(47) ROD'un bir sonucu olarak kemik kitlesi azalan hastalar ciddi kırık riski ile karşı karşıyadırlar, bu hastalarda kırık riski DEXA ile belirlenebilir. DeVita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (142), histomorfometrik sonuçlarla DEXA sonuçları karşılaştırılmış ve DEXA sensitivite düşük bulunmuştur

Malluche ve Faugere DEXA ile ölçümün ROD'un tiplendirmesinde yardımcı olmadığını belirtmiştir (143). Bazı hastalarda ileri derecede anormal kemik histolojisi olmasına rağmen bu hastalar DEXA sonuçları normal kalmıştır DEXA ile ölçülen KMY değerleri ROD'daki histolojik değişiklikler ilişkili bulunmamıştır.

Fletcher ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada kemik biyopsisi ve iPTH, K-ALP, ALP ve KMY değerleri arasındaki ilişki araştırmıştır (144). Çalışmaya kemik biyopsisi yapılmış 73 hasta katılmıştır. Bu hastaların 57'si yüksek döngülü kemik hastası, 4'ü karışık ROD, 3'ü adinamik kemik hastalığı, 1'i osteomalazi ve 8 hasta ise normaldi, K-ALP, ALP ve iPTH düzeyleri kemik mineral birikim oranı, osteoblastik, ostoid yüzey alanları ile korele bulunmuştur. İPTH'nun <100 pg/mL'de duyarlılığı %81, özgüllüğü %66, K-ALP'nin >10 ng/mL'de duyarlılığı %70, özgüllüğü %92 ve ALP'nin >300 U/L'de duyarlılığı %30, özgüllüğü %100 bulunmuştur. Hastaların KMY değerleri normal değerlerde olduğu için iyi bir ayırım yapılamamıştır.

Periton diyaliz tedavisi alan 30 SDBY olan hastalarda yapılan çalışmada (76) transiliak kemik biyopsisi ile iPTH, K-ALP, 1.25(OH)₂D₃ ve KMY düzeyleri karşılaştırılmıştır. hastaların 15'inde osteitis fibrosa, 8 hasta adinamik kemik hastalığı, 4 hastada karışık tip ROD ve 2 hasta osteomalazi histolojik bulguları bulunmaktaydı. iPTH düzelerini gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı. iPTH ve K-ALP arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. KMY değerlendirmesinde hastaların %90'dan fazlasında normal aralıkta belirlenmiştir ve iPTH , K-ALP ve histomorfometrik parametreler arasında korelasyon görülmemiştir. Bizim çalışmamızda iPTH ve KMY değerleri arasında grup içi koresyonlarında anlamlı fark yoktu. Tüm gruplar birlikte yapılan korelasyonda iPTH ve femur boyun KMY değerleri arasında negatif bir korelasyon görüldü. iPTH sonuçlarımıza göre yaptığımız ROC analizinde yüksek döngülü ROD belirlemede KMY'nin eğri altında kalan alanı düşük bulundu (<0.5). ucOC ve diğer kemik beliteçlerinin değeri daha yüksekti.

5.3. ucOC Ölçüm Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Sokoll ve arkadaşları ucOC ölçümü için yaptıkları yöntem geliştirme çalışmasında (99) karboksile OC baryum sülfat ve hidroksiapatit ile bağlanma özelliğinden yararlanılarak yapılan ölçümlerde OC'in hem karboksile, hem de karboksile olmayan formlarını belirlemeye çalışmışlardır. Çalışmada saflaştırılmış sığır OC'indenden, karbosile OC ve ucOC elde edildikten sonra bunlar belirli konsantrasyonlarda karıştırılmıştır. Daha sonra materyal 100 g/L baryum sülfat ve 25 g/L hidroksiapatit ile presipite edilmiş ve RIA yöntemi ile ucOC çalışılmıştır. 100g/L baryum sülfat konsantrasyonu ile karboksile osteokalsinin >95 oranında bağlandığı tespit edilmiş, ucOC'in >80'ine yakını ölçülebilmektedir. Baryum sülfat ile elde edilen ucOC konsantrasyonları (1.74 ± 0.20 µg/L), hidroksiapatit ile elde edilen ucOC değerlerinden (1.30 ± 0.19 µg/L) yüksek bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda da baryum sülfat ile elde ettiğimiz ucOC değerleri (5.05 ± 0.71 ng/mL) hidroksiapatitden elde edilen ucOC değerlerinden ($2.55 \pm 0.3.42$ ng/mL) yüksekti. ucOC(BS) ve ucOC(HA) düzeyleri hem ayrı ayrı her bir grup içinde, hem de tüm gruplar birleştirildiğinde anlamlı bir korelasyon gösterdi.

Çalışmacılar OC'in Gla rezidülerinin bağlanma özelliğinden yararlanılarak yapılan yöntemlerin dezavatajlarına dikkat çekmişlerdir. Baryum sülfat ve hidroksiapatit, eğer OC konsantrasyonu düşükse karboksile OC'in tamamına bağlanamaz. Tersine, OC konsantrasyonu yüksekse ucOC'e non spesifik bağlanmalar olmaktadır. Bu yüzden Gla rezidülerinin bağlanmasına dayanan çöktürme yöntemleri ile karboksile ve karboksile olmayan formların kesin bir şekilde ayrımı zordur. Ayrıca, hidroksiapatitin OC'in diğer bölgelerine de bağlandığı belirtilmektedir. Bunlara ek olarak karboksile OC'nin bağlanma özellikleri tam olarak bilinmemektedir (104, 145).

Gundberg ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (146) ucOC düzeyinin ölçülmesinde kullanılan yöntemleri karşılaştırmışlardır. ucOC düzeyleri, baryum sülfat ve hidroksiapatit ile karboksile OC çöktürüldükten sonra süpernatanda indirekt olarak RIA yöntemi ile çalışılmış, aynı zamanda serumda ucOC'ye spesifik direkt ELISA kiti ile ölçüm yapılmıştır. Ayrıca farklı miktarlarda baryum sülfat (50-200 mg/mL) ve hidroksiapait (2-40 mg/mL) alınarak karboksile OC bağlanma yüzdeleri

araştırılmıştır. Çalışmada baryum sülfat ve hidroksiapatit miktarı arttıkça bağlanma yüzdesinin arttığı saptanmıştır. ucOC ile karboksile OC'nin ayrımında en uygun konsantrasyonlar hidroksiapatit için 20 mg/mL, baryum sülfat için 50 mg/mL olarak belirlenmiştir.

Gundberg ve arkadaşlarının çalışmasında (136) ELISA yöntemi ve hidroksiapatit yönteminden elde edilen ucOC düzeyleri, uzun süre varfarin kullanan erişkin, çocuk ve normal erişkinden oluşan hasta gruplarında karşılaştırılmıştır. İki ölçüm yöntemi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak, ELISA yönteminin ucOC'e spesifik ve sensitif antikorlar kullanıldığı ve standardize edilebildiği için indirekt yöntemlere göre daha üstün olduğu bildirilmektedir. Öte yandan, ucOC ölçümünde baryum sülfat veya hidroksiapatit kullanılacaksa dikkat edilmesi gereken noktalar vardır: Kullanılan bu kimyasalların saflıkları ve homojiniteleri üretim merkezine göre değişebilir. Bundan dolayı OC formları arasında en iyi ayrımın yapılabilmesi için bu tuzları kullanmadan önce bir hazırlık çalışması yapılmalıdır. Bu hazırlık çalışmasında kullanılacak uygun tuz konsantrasyonları belirlenmelidir. Biz yaptığımız ön çalışmada, baryum sülfat için 25, 50 ve 100 mg/mL; hidroksiapatit için 5, 10, 25 ve 50 mg/mL konsantrasyonlarda denemeler yaptık. Bu denemeler sonucunda, literatür bilgisi, deney şartları ve elde edilen sonuçlar göz önüne alınarak en uygun ayrımın baryum sülfat için 100 mg/mL, hidroksiapatit için 50 mg/mL olduğuna karar verdik.

Szulc ve arkadaşlarının çalışmalarında (103), yaşlı kadınlarda kemik kırılma riskini göstermek için ucOC düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada ucOC ölçümü için hidroksiapatit kullanılmıştır. Çalışma içi tekrarlanabilirlik, 0.38 ng/mL konsantrasyonda % 6, 1.08 ng/mL için %8.8, 1.59 ng/mL için ise %4.6 bulunmuştur. Günler arası tekrarlanabilirliğin VK, 0.38 ng/mL için %12.3, 1.13 ng/mL için %5.3 ve 1.64 ng/mL için %9.1 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tekrarlanabilirlik sonuçları; ucOC(BS) için çalışma içi VK, 1.86 ng/mL için %9.1, 16.13 ng/mL için %5.11; günler arası VK, 1.86 ng/mL için %10.32, 16.13 ng/mL için %5.16 bulundu. ucOC(HA) yöntemiyle aynı konsantrasyonlarda çalışma içi VK, 1.43 ng/mL için %9.6, 11.43 ng/mL için % 7.25; günler arası VK, 1.43 ng/mL için %8.48, 11.43 ng/mL için %8.01 bulundu. Bu veriler literatür bulgularıyla uyumlu kabul edilebilir. Çalışmamız sonucunda baryum sülfat yönteminin yüksek konsantrasyonlarda,

hidroksiapatit yönteminin ise düşük konsantrasyonlarda daha iyi tekrarlanabilirliğe sahip olduğu görülmüştür.

Geri kazanım çalışmasında baryum sülfat daha iyi bir sonuç vermiştir. Ortalama geri kazanım baryum sülfat için %94, hidroksiapatit için %87 olarak bulunmuştur. Literatürde bu yöntemlerin geri kazanımı ile ilgili bir bilgi yoktur. Genel olarak hidroksiapatit yöntemi, baryum sülfata göre daha düşük sonuç vermektedir. Sokoll ve arkadaşlarının çalışmasında 100 g/L baryum sülfat ile elde edilen ucOC düzeylerinin, 25 g/L hidroksiapatit ile elde edilen sonuçlara göre 42 ± 15 yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da baryum sülfat yöntemiyle elde edilen değerler hidroksiapatitle elde edilenlere oranla yüksekti. Yöntemler arasındaki fark 44 ± 28 idi ve bu yükseklik literatür bilgisiyle uyumluydu.

5.4. Sonuç ve Öneriler

KBY’de ucOC düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksektir. Bu yükseklik hem HD grubu, hem de PD grubu için geçerlidir. HD grubunda ucOC düzeyleri PD grubuna göre yüksektir. HD işlemi ucOC düzeylerini etkilemektedir. HD çıkış kanlarında ucOC düzeyleri, HD giriş kanlarına göre düşüktür. Ancak %ucOC düzeyleri, beklenenin tersine, gruplar arasında fark göstermemiştir. Bunun nedeni KBY’de serumda artan değişik OC fragmanları olabilir. ucOC diğer kemik yapım belirteçleri ALP, K-ALP ve iPTH ile iyi bir korelasyon göstermiştir. Bu durum, ucOC’nin KBY’de iyi bir kemik belirteci olabileceğini göstermektedir. iPTH kesim düzeylerine göre yüksek ve düşük dönüşümlü ROD gruplarında da ucOC iyi bir ayırım ortaya koymuştur. Yöntem kalitesi olarak baryum sülfat ile çöktürme, bizim sonuçlarımıza göre, hidroksiapatit ile çöktürmeden daha iyi sonuç vermiştir.

ucOC KBY’de değerli bir kemik metabolizması belirteci olarak görülmekle birlikte, K vitamini ile korelasyonunun, immünokimyasal ölçüm yöntemiyle (ELISA) uyumunun, kemik histomorfometrik parametreleri esas alındığında yöntem performansının değerlendirileceği daha ileri çalışmalara gerek vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Popovtzer MM, Tuğlular S.(Çev): Kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormon aktivitesi bozukları. Schrier RW (Ed), Sülaymanlar G (Çev ed). Böbrek ve elektrolit hastalıkları. Güneş Kitapevi, Ankara 2005, 265-266
2. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Serge G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. Clin Nephrol 1998;30:57-62
3. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams EJ, Mawer BE, Freemont JT, Gokal R. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3 and radiology in end-state renal disease. Kidney Int 1993;44:1071-1077.
4. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? Nephrol Dial Transplant 1998;13:29-32.
5. Vermeer C, Jie KSG, Knapen MHJ. Role of vitamin K in bone metabolism. Annu Rev Nutr 1995;15:1-22.
6. Saupe J, Shearer MJ, Kohlmeier M. Phylloquinone transport and its influence on gamma -carboxyglutamate residues of osteocalcin in patients on maintenance hemodialysis. Am J Clin Nutr 1993; 58: 204-208.
7. Sokoll LJ, Sadowski JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. Am J Clin Nutr 1996;63:566 –573.
8. Plantalech L, Guillaumont M, Leclercq M, Delmas PD. Impaired carboxylation of serum osteocalcin in elderly women. J Bone Miner Res 1991;6:1211-1216.
9. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of risk of hip fracture in elderly women. J Clin Invest 1993; 91: 1769-1774.
10. Horiuchi T, Kazama H, Araki A, Inoue J, Hosoi T, Onouchi T, Shouichi M, Ito H, Orimo H, Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type 2 diabetes mellitus: relationship between increase in

-
- undercarboxylated osteocalcin level and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 236-240.
11. Yasui T, Uemura H, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Kuwahara A, Matsuzaki T, Maegawa M, Miura M, Irahara M. Change in serum undercarboxylated osteocalcin concentration in bilaterally oophorectomized women. *Maturitas* 2007;56:288-296.
 12. Malyszko J, Wolczynski S, Skrzydlewska E, Malyszko JS, Mysliwiec M. Vitamin K status in relation to bone metabolism in patients with renal failure. *Am J Nephrol* 2002;22:504-508.
 13. Sokoll L, O'Brien ME, Camilo ME, Sadowski JA. Undercarboxylated osteocalcin: development of a method to determine vitamin K status. *Clin Chem* 1995;41:1121-1128.
 14. Koyama N, Ohara K, Yokota H. A one step sandwich enzyme immunoassay for gamma-carboxylated osteocalcin using monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1991;139:17-23.
 15. K/DOQI Clinical practice guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl.1):1-246.
 16. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, (Ed). İç Hastalıklar Ankara: Güneş kitapevi 2003, 1298-1307.
 17. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Ed). İç Hastalıklar Ankara: Güneş kitapevi 2003, 1286-1287.
 18. Hsu CY, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:415-8.
 19. Levey AS, Coresh J, Bank E, Kausz AT. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
 20. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-1010.

21. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25:213-229.
22. Sorkin MI, Diaz-Buxo JA. (Çev: Bozfakıoğlu S): Periton Diyalizinin Fizyolojisi: Diyaliz el kitabı. İkinci Baskı. Daugirdas JT, Todd SI (Ed) Bozfakıoğlu S (Çev ed) Nobel Tıp- Little, Brown and Company, İstanbul 1997, S. 245-252.
23. Marples, D. Aquaporins: Roles in renal function and peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21:212.
24. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Moore H, Nolph K. Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* 1987;80:1311-1316.
25. Boeschoten EW. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: Textbook of Peritoneal Dialysis. 2nd edition. Gokal R, Khanna R, Kredietend R.T, Nolph K (Ed), Kluwer Academic Publishers, Great Britain 2000, S. 387-417.
26. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Moore H, Nolph K: Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* 1987;80: 1311-1316.
27. Cavalli A, Del Vecchio L, Manzoni C, Locatelli F. Hemodialysis: yesterday, today and tomorrow. *Minerva Urol Nefrol* 2010;62:1-11.
28. Hakim RM, Breyer J, İsmail N, Schulman G. Effectsof dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994;23:661-669.
29. Aly ZY, Gonzales EA, Martin KJ, Özener Ç (Çev): Diyaliz hastalarında paratiroid hormon, vitamin D ve metabolik kemik hastalığı. Nissensin AR, Fine RN (Ed), Akoğlu E (Çev ed). *Klinik diyaliz*. Öncü Basımevi, Ankara 2009, s.831-833.
30. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, Coco M, Cohen-solal M, Fitzpartick L, Goltzmann D, Lafege- Proust MH, Leonard M, Ott S, Rosriquez M, Stehman-Breen C, Stern P, Weisinger J. Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney* 2004;43:566-571
31. Freemont T, Malluche HH. Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. *Clin Nephrol* 2005; 63: 138-145

32. Aly ZY, Gonzales EA, Martin KJ, Özener Ç (Çev): Diyaliz hastalarında paratiroid hormon, vitamin D ve metabolik kemik hastalığı. Nissensin AR, Fine RN (Ed), Akoğlu E (Çev ed). Klinik diyaliz . Öncü Basımevi, Ankara 2009, s.831-833
33. Reis E, Canterbury JM, Kanter A. Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. Arch Intern Med 1969;124:417-422.
34. Juttman JR, Buurman CJ, De Kam E. Serum concentrations of metabolites of vitamin D in patients with chronic kidney disease (CRF). Consequences for the treatment with 1- alpha-hydroxy-derivatives. Clin Endocrinol 1981;14:225-236.
35. Russel J, Letteri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25(OH)2D₃ of transcription of the pre-parathyroid hormone gene. Endoc 1986;78:1296-1902.
36. Bellorin-Font E, Martin KJ, Freitag JJ. Altered adenylate cyclase kinetics in hyperfunctioning human parathyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1981;52:499-507.
37. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y. Decreased 1,25- dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. J Clin Invest 1993;92:1436-1443.
38. Gogusev J, Duchambon P, Hory B. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. Kidney Int 1997;51:328-336.
39. Massry SG, Cuburn JW, Lee DB. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. Ann Intern Med 1973;78:357-364.
40. Hernandez D, Concepcion MT, Lorezo V. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant 1994;9:517-523.
41. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams EJ, Mawer BE, Freemont JT, Gokal R. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D₃ and radiology in end-state renal disease. Kidney Int 1993;44:1071-1077.

42. Countttenye MM, D'Haese PC, Verschoren WJ. Low bone turnover in patient with renal failure. *Kidney Int* 1999;56:S70-S76.
43. Gonzalez E, Martin K. Aluminyum and renal osteodystrophy: a diminishing clinical problem. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:371-375.
44. Cohen-Solal ME, Augry F, Mauas Y. Fluoride and strontium accumulation in bone does not correlate with osteoid tissue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:449-454.
45. Endres DB, Rude RK (Eds). *Tietz basic principles in clinical chemistry*. Çev Ed. Aslan D (Çev: Köseoğlu M) *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Türkiye, Palme Yayıncılık. 2005: 795-819.
46. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45: 1353-1358.
47. Ganong WF. *Kemik fizyolojisi*: Doğan A (ed). *Tıbbi fizyoloji (Türkçe)*. 16.Baskı, Barış kitapevi 1995,s. 418-422.
48. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what dowe have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:29-32.
49. Seibel MJ. Biochemical marker of bone turnover part 1: biochemistry and variability. *Clin Biochem*. 2005;26:97-122.
50. Katherine W, Sevcan B, Isidro S. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23:195-207.
51. Hill CS, Wolfert RL. The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatases and not liver alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta* 1989;186:315-320.
52. Urena P, Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999;55:2141-2156.
53. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, Fassino V, Manni M, Mantella D, Mazzaferro S, Napoletano I, Sardella D, Tagg F. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2294-2302.

54. Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:506-512.
55. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45:1359–1368 .
56. Bouillon R, Vanderschueren D, Van Herck E. Homologous radioimmunoassay of human osteocalcin. *Clin Chem* 1992;38:2055–2060.
57. Monaghan DA, Power MJ, Fottrell PF. Sandwichenzyme immunoassay of osteocalcin in serum with use of an antibody against human osteocalcin. *Clin Chem* 1993;39:942–947.
58. Parviainen M, Kuronen I, Kokko H, Lakaniemi M, Savolainen K, Mononen I. Two-site enzyme immunoassay for measuring intact human osteocalcin serum. *J Bone Miner Res* 1994;9:347–354.
59. Delmas PD, Malaval L, Arlot M. Serum bone-Gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone* 1985;6:339–341.
60. Urena P, Ferreira A, Kung VT, Moreux C, Simon P, Ang KS, Souberbielle JC, Segre VG, Drüeke TB, Vernejoul MC. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients .*J Bone Miner Res* 1995; 10:932-939.
61. Bonnin MR, GonzalezMT, Grino JM, Bover J, Martinez JM, Navarro MA. Changes in serum osteocalcin levels in the follow-up kidney transplantation. *Ann Clin Biochem* 1997;34:651-655.
62. Minisola S, Rosso R, Romagnoli E, D' Erasmo E, Manfredi G, Damiani C, De Antoni F, Mazzuoli G. Serum osteocalcin and bone mineral density at various skeletal sites: a study performed with three different assays. *J Lab Clin Med* 1997;129:422-429 .
63. Ylikoski A, Hellman J, Kakönen MT, Maria S, Karp M , Vaananen HK, Lövgren T, Pettersson Kim. A dual-label immunofluorometric assay for human osteocalcin. *J Bone Miner Res* 1998;13:1183-1990.
64. Smedsrod B, Melkko J, Risteli L, Risteli J. Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly via the mannose receptor in liver endothelial cells. *Biochem J* 1990;271:345-350.

65. Hamdy NAT, Risteli F, Risteli S, Haris S, Beneton M, Brown C, Kanis J. Serum type 1 procollagen peptide: A non-invasive index of bone formation in patients on hemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:511-516.
66. Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Bonucci E, Bondatti F, Manni M, Pasquali M, Perruzza I, Sardella D, Spurio A. Procollagen type I C-terminal extension peptide in predialysis chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1992;12:246-251.
67. Minkin C. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int* 1982;34:285-290.
68. Hallen FM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Vaananen HK. Tartrate -resistant acid phosphatase5b, a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15:1337-1345.
69. Janckila AJ, nakasato YR, Neustadt DH, Yam LT. Disease-specific expression of tartrate- resistant acid phosphate izoforms. *J Bone Miner Res* 2003;18:1916-1919.
70. Scarnecchia L, Minisola S, Pacitti MT, Carnevale V, Romagnoli E, Rosso R, Mazzuoli GF. Clinical usefulness of serum tartrate-resistant acid phosphatase activity determination to evaluate bone turnover. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51:517-524
71. Janckila AJ, Takahaski K, Sun SZ, Yam LT. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b as serum marker for osteoclastic activity. *Clin Chem* 2001;47:74-80.
72. Hallen JM, Ylipahkala H, Alatalo SL, Janckila aJ, Heikkinen JE, Suominen H, Cheng S, Vaananen HK. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, but 5a, with other marker of bone turnover and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2002;71:20-25.
73. Chao TY, Lin YF, Janckila AJ, Yam LT, Correlation between histomorphometric parameters of bone resorption and serum type 5b tarttare-resistant acid phosphatase in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1042-1059.
74. Colwell A, Russell R, Eastell R. Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption. *Eur J Clin Invest.* 1993;23:341-49.

75. Black D, Duncan A, Robins SP. Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1988;169:197-203.
76. Seyedin SM, Kung VT, Daniloff YN. Immunoassay for urinary pyridinoline: the new marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 1993;8:635-41.
77. Robins SP, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seibel MJ. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res* 1994;9:1643-1649.
78. Delmas PD, Gineyts E, Bertholin A, Garnero P, Marchand F. Immunoassay of urinary pyridinoline crosslink excretion in normal adults and in Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1993;8:643-648.
79. Vaccaro F, Pagano A, Gioviale M, Cavera S, Picone F, Lonigro R, Buscemi G, Romano M, Filiberti S, Consoloni P. Diagnostic value of pyridolinic urinary collagen cross-link in hyperparathyroidism of kidney transplant patient. *Dial Transplant* 1996;25:132-163.
80. İbrahim S, Mojiminiyi S, Boron J. Pyridinium crosslinks in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2290-2294.
81. Durmaz B. *Biyokimyasal Göstergeler*. Kutsal YG (Ed.). Osteoporozda kemik kalitesi. Ankara, Günes Kitabevi Ltd. Sti., 2004, s.175-189.
82. Risteli J, Niemi S, Elomaa I, Risteli L. Bone resorption assay based on a peptide liberated during type I collagen degradation. *J Bone Miner Res* 1991;6:S251-S670.
83. Lowry M, Hall D, Brosnan J. Hydroxyproline metabolism by the rat kidney: distribution of renal enzymes of hydroxyproline catabolism and renal conversion of hydroxyproline to glycine and serine. *Metabolism*. 1985;34:955–61.
84. Reid KBM, Lowe DM, Porter RR. Isolation and characterization of C1q, a subcomponent of the first complement, from human and rabbit sera. *Biochem* 1972;42:40-50.
85. Allison DJ, Walker A, Smith QT. Urinary hydroxyproline, creatinine, ratio of normal humans at various ages. *Clin Chim Acta* 1966;14:729-734.

86. Kleerekoper M, Nelson DA, Peterson EL, Flynn MJ, Pawluszka AS, Jacobsen G, Wilson P. Reference data for bone mass, calciotropic hormones, and biochemical markers of bone remodeling in older (55-75) postmenopausal white and black women. *J Bone Miner Res* 1994;9:1267-1276.
87. Cunningham LW, Ford JD, Segrest JP. The isolation of identical hydroxylysyl glycosides from hydroxylates of soluble collagen and from human urine. *J Biol Chem* 1967;242:2570-2771.
88. Moro L, Modricki C, Stagni N. High performance liquid chromatography analysis of urinary hydroxylysine glycosides as indicators of collagen turnover. *Analyst* 1984;109:1621-1828.
89. Garneo P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59 (suppl. 1):S2-S9.
90. Kafi W, Bromme D, Buttle DJ, Croucher LJ, Hollander AP. Human cathepsin K cleaves native type I and II collagens at the N-terminal end of the triple helix. *Biochem J*. 1998;331:727-732.
91. Li Z, Yasuda Y, Li W. Regulation of collagenase activities of human cathepsins by glycosaminoglycans. *J Biol Chem*. 2004;279:5470-5479.
92. Goto T, Yamaza T, Tanaka T. Cathepsins in the osteoclast. *J Electron Microsc* 2003;52:551-558.
93. Lawrence GR. Calcium regulation. *Clin Biochem* 1981;14:209-212.
94. William TA, Allen C, Tomas B (Eds). Renal and electrolyte disorders. Robert WS. Böbrek ve elektrolit hastalıkları. Ankara. Güneş Kitabevi. 2005: 216-234.
95. Bringhurst FR. Kemik ve kemik minerallerin normal fizyolojisi: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J(Ed). Cecil Essentials of Medicine Türkçesi. 5. Baskı, W.B. Saunders Company 2001, 73,s. 629-653
96. Raisz LG. Physiology of bone. In: Becker KL (eds): Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.2001, 489-497.
97. Brossard JH. Yamamoto LN, Amour PD. PTH metabolites in renal failure: Bioactivity and clinical implications. *Semin Dial* 2002;15:196-201.

98. Karakoç D. Hamaloglu E. Sıvı ve elektrolit metabolizması ve bozuklukları. Sayek İ (Ed). Temel Cerrahi. 3. Baskı, Günes Kitabevi Ankara, 2004, s. 82-83.
99. Aly ZY, Gonzales EA, Martin KJ, Özener Ç (Çev): Diyaliz hastalarında paratiroid hormon, vitamin D ve metabolik kemik hastalığı. Nissensin AR, Fine RN (Ed), Akoğlu E (Çev ed). Klinik diyaliz . Öncü Basımevi, Ankara 2009, s.841-843.
100. Glenville J. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: Importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃. Semin Dial 2007;20:316–324.
101. Holick MF. Chapter 3: Photobiology of vitamin D. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (Eds). Vitamin D, 2nd Edition. New York: Elsevier Academic Press, 2005:37–46.
102. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004;29:664–673.
103. Hollis BW. Detection of vitamin D and its major metabolites. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (Eds). Vitamin D, 2nd Edition. New York: Elsevier Academic Press, 2005, s. 931–950.
104. Jones G, Strugnelli SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 1998;78:1193–1231.
105. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Gray RW, Boyle IT, Suda T. Isolation and identification of 24,25-dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D made in the kidney. Biochemistry 1972;11:4251–4255.
106. Camilleet G, Van Cromphaut S, Daci E, Maes C, Bouillon R. Disorders of Ca hemostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 529–546.
107. Vermeer C, Jie KSG, Knapen MHJ. Role of vitamin K in bone metabolism. Annu Rev Nutr 1995;15:1-22.
108. Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher H, Hu H, Vieth NR, Thompson L, Jamal S, Josse R. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO Trial): A randomized controlled trial. Plos Medicine 2008;5:1462-1472.

109. Knapen MHJ, Hamulyak K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementataion on circulating osteocalcin(bone Gla protein) and uriary calcium excretion. *Ann Intern Med* 1989;111:1001-1005.
110. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994;9:1591-1595.
111. Kohlmeier M, Saupe J, Shearer MJ, Schaefer K, Asmus G. Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int* 1997;51:1218-1221.
112. Reichel H. No effect of vitamin K1 supplementation on biochemical bone markers in hemodialysis patients. *Nephrol Dial transplant* 1999;14:249-250.
113. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Ineue T, Kaneki M, OuchiY. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1997;12:1438-1445.
114. Price PA, Williamson MK. Effects of warfarin on bone. Studies on the vitamin K-dependent protein of rat bone. *J Biol Chem* 1981;256:12754 –12759.
115. Liu G, Peacock M. Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationships with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1998;62:286–289
116. Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of the vitamin K dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 1981;256:12760 –12766.
117. Caren MG, Sherril DN, Steven A, Harold R. Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3258-3266.
118. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:719 –724.
119. Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. Gökçe Kutsal Y (ed), Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 103-124.

120. Fischer M, Raue F. Measurements of bone mineral density. *Q J Nucl Med* 1999;43:233-240
121. Compston JE, Rosen C. Bone densitometry in clinical practise. In osteoporosis. Oxford, Healt Press, 2002. s. 35-41,
122. Ersoy FE. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2007 39: 321-331.
123. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2325-2331.
124. Mass DW, Henderson AR, Enzymes: Burtis CA, Ashwood ER (Ed.) Tietz textbook of clinical chemistry, Saunders, Philedelphia, 1994;2. Baskı. Bölüm 20:843.
125. Malluche H, Faugere C, Fanti P, Price PA. Plasma levels of bone gla protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int* 1984;26:869-874.
126. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of Vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993;8:1241–1245.
127. Booth SL, Tucker KL, Chen H. Dietary Vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1201–1208.
128. Kohlmeier M, Saupe J, Shearer MJ, Schaefer K, Asmus G. Bone health of adult hemodialysis patients is related K status. *Kidney Int.* 1997;51:1218-1221.
129. Holden RM, Iliescu E, Morton AR, Booth SL. Vitamin K status of Canadian peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2008;28:415-417.
130. Pilkey RM, Morton R, Boffa MB, Noordhof C, Day AG, Su Y, Miller LM, Koschinsky ML, Booth SL. Subclinical vitamin K deficiency in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007;49:432-439.
131. Malyszko J, Wolczynski S, Skrzydlewska E, Malyszko JS, Mysliwiec M. Vitamin K status in relation to bone metabolism in patients with renal failure. *Am J Nephrol.* 2002;22:504-508.

132. Gundberg CM, Weinstein RS. Multiple immunnoreactive forms of osteocalcin in uremic serum. *J Clin Invest* 1986;77:1762-1767.
133. Garneo P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994;9:255-265.
134. Diego EM, Guerrero R, Piedra C. Six osteocalcin assays compared. *Clin Chem* 1994;40:2071- 2077.
135. Epstein S, Traberg H, Raja R, Poser J. Serum and dialysate osteocalcin levels in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:1253-1256.
136. Liach F, Bover J. Renal osteodystrophy in the kidney, Brenner BM (Ed), Philedelphia, WB Saunders, 1996; 2187- 2273.
137. Aonuma H, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Shimada Y. Low serum of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving an inhibitor of bone resorption. *Tohoku J Exp Med* 2009; 218:201-205.
138. Rix M, Eskildensen P, Olgaard K. Efekt of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patiens with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:870-876.
139. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bne turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:1084-1093.
140. Kim SM, Kim KM, Kim BT, Joo NS, Kim KN, Lee DJ. Correlation of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) concentration and bone density with age in healthy Korean women. *J Korean Med Sci.* 2010 ;25:1171-1175.
141. Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, Takaoka S, Sugimoto T. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. *Clin Nutr* 2010;22:434-456
- 142 . DeVita MV, Rasenas LL, Bansal M, Gleim GW, Zabetakis PM, Gardenswartz MH. Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Medicine.* 1992;71:284-290.

143. Malluche HH, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. J Am Soc Nephrol 1994;4:1631-1642.
144. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aaron JE, Oldroyd B, Brownjohn AM, Turney JH, Smith MA. Turney JH, Smith MA. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. Nephron 1997;75:412-419.
145. Merle B, Delmans PD. Normal carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla-protein) in paget's disease of bone. Bone miner 1990;11:237-245.
146. Gunndberg CM, Nieman SD, Abrams S, Rosen H. Vitamin K status ve bone health: an analysis of metods for determination of undercarboxylated osteocalcin. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3258-3266.

Ek 1. Kontrol liastalarında ilqilen deJ;işkenlerin sonu\$ları

	Ci ns	Y a ş	ucOC(B S)	ucOC(HA	%ucOC(BS	% ucOC(HA	O C	K- ALL	A LP	1.25(OH)2 D3	25(O D3
1	E	43	0,95	0,25	17,34	4,56	5,48	66	74	17	27,
2	K	39	0,18	0,1	35,29	19,61	0,51	61	91	10	14,
3	K	56	0,27	0,33	12,22	14,93	2,21	42	55	16	17,
4	E	35	0,36	0,25	20,45	14,2	1,76	97	106	16	44,
5	E	42	0,48	0,6	12,44	15,54	3,86	37	67	10	30,
6	K	30	0,16	0,17	35,56	37,78	0,45	27	30	28	37,
7	K	36	0,18	0,1	33,33	18,52	0,54	50	78	11	11,
8	E	48	0,22	0,17	9,32	7,2	2,36	47	77	17	18,
9	E	51	0,27	0,33	16,56	20,25	1,63	47	77	10	28,
10	K	54	0,59	0,33	20,56	11,5	2,87	46	59	10	39,
11	E	55	0,25	0,67	5,47	14,66	4,57	31	61	30	39,
12	K	45	0,12	0,24	2,67	5,33	4,5	23	53	36	46s
13	E	49	0,21	0,32	3,23	4,92	6,5	33	73	46	53,
14	E	36	0,18	0,25	20,69	28,74	0,87	49	69	33	43,
15	E	54	0,41	0,58	12,02	17,01	3,41	52	68	49	50,

1 d	K	48	0,16	0,1	34,78	21,74	0, 46	44	68	16	25,0
1 7	E	55	0,12	0,08	24,49	16,33	0, 49	56	64	23	19,0
1 8	K	53	0,34	0,42	25,95	32,06	1, 31	28	58	10	20,0
1 9	K	48	0,2	0,73	14,6	53,28	1, 37	27	31	31	41,0
2 0	E	6 1	0,41	0,21	15,47	7, 92	2, 65	79	87	10	80,0
2 1	K	63	0,2	0,08	19,05	7, 62	1, 05	40	52	10	28,0
2 2	E	4 8	0,23	0,42	37,7	68,85	0, 61	58	70	43	60,0
2 3	E	5 8	0,13	0,25	8,39	16,13	1, 55	37	49	20	23,0
2 4	E	5 8	0,88	1,33	13,21	19,97	6, 66	48	55	13	16,0
2 5	E	5 5	0,18	0,75	6,77	28 ,2	2, 66	47	64	20	24,0
2 6	K	5 5	0,2	2,36	22,73	268,18	0, 88	45	57	13	15,0
2 7	K	4 8	0,2	0,33	21,98	36,26	0, 91	51	70	20	19,0

C a	1.c a	P	M g	G lu	U re	Itr e	U A	T P	AL B	CH OL	T R I	H D L	L D L	N a	K
9, 4	1,0 6	3, 0	0, 9	7 9	30	1, 08	4, 1	6,16 4,21		1 8 3	1 2 1	3 7	12 2	13 8	5
8, 8	1,1 2	3, 4	0, 8	8 3	18	0, 81	3, 4	6,01 4,1	I	2 1 1	15 5	4 0	14 0	13 6	4,1
9, 1	1,0 9	3, 5	0, 8	1 0 6	26	0, 71	3, 9	6,03 3,98		2 1 2	10 7	5 6	13 5	13 6	4,1
9, 2	1,0 9	3, 5	0, 9	8 2	38	0, 96	6, 1	6 , 9	4, 5	1 5 6	52	4 5	10 1	13 9	4,1
9, 5	1,1	2, 6	0, 8	8 3	32	1, 13	5, 6	7, 0 6	4, 6	2 2 9	3 2 8	3 6	12 7	13 8	4,7
9, 9	0,9 9	2, 8	0, 9	8 9	39	0, 83	4, 7	7,85 3.*	1	1 5 8	79	7 3	69	13 7	4
8, 9	0,9 5	3, 1	0, 8	8 4	20	0, 64	2, 8	6,74 3,3	1	1 9 3	11 8	5 2	11 7	13 7	4,4
9, 2	1,0 9	2, 6	0, 8	9 0	28	1, 09	4, 9	6 , 7	4, 1	1 3 1	14 9	4 6	55	14 1	4,6
9, 4	1,0 2	3 ,	0, 8	9 0	26	1, 12	4, 8	6, 7	4, 6	1 7	5 1	6 3	10 1	14 2	5

		1						4	4						
9, 3	0,9 8	3, 0	0, 8	8 8	18	0, 67	3, 8	7, 0 9	3, 7	2 1 0	6 9	5 7	13 9	14 3	4,4
8, 4	1, 04	2 , 4	0, 8	9 5	41	1, 13	5, 5	6,47 I 4,11		152	5 5	4 5	96	13 9	4,3 6
9, 4	1, 98	2 , 8	0, 8	7 8	26	0s 9	4, 4	6, 1 2	3, 4	189	2 3 0	5 5	10 9	14 2	4,3
9, 4	1	3 , 0	0, 9	9 7	45	1, 23	6, 1	7, 0 5	4, 3	130	80	4 1	73	14 1	4,5
9, 3	0, 85	3 , 5	0, 7	2 3 9	19	1, 03	5, 3	7, 1 7	4, 4	200	85 2	3 3	10 5	13 8	4,3
9, 8	1, 02	3 , 0	0, 8	9 5	26	1, 06	6, 5	7, 3 4	4	192	10 9	3 8	13 2	14 2	4
9, 9	0, 91	3 , 5	0, 8	8 8	22	0, 93	3, 5	7 , 9	4, 5	263	33 4	3 9	15 7	13 7	4,5
9, 8	0, 88	3, 1	0, 9	8 4	35	1, 14	6	7, 2 8	4, 3	290	98 2	3 9	17 1	13 6	4,4
10 ,0	1, 04	3 , 4	0, 9	8 5	21	1, 04	4, 3	7, 0 3	4, 21	272	11 9	4 6	20 2	14 0	4,7 5
9, 2	1, 05	3 , 4	0, 9	8 4	15	1, 02	3, 2	6, 36	4, 04	186	10 2	5 9	10 7	14 2	4,5
9, 6	1,0 1	2 , 4	0, 7	8 5	33	0, 97	5, 5	7,25 I 3,9		207	89	3 3	15 6	14 0	3,8
9,2	0,8 4	2 , 9	0, 9	8 1	30	0, 72	6, 1	7, 51	3, 6	242	20 2	4 4	15 9	13 9	3,2
9, 7	1,0 4	2 , 7	0, 8	8 9	21	1, 1	5, 5	6, 8	5, 5	309	24 4	4 8	21 2	13 8	4,4
9,4	1	3, 0	0, 9	9 7	45	1, 23	6, 1	7,05 I 4,3		130	80	4 1	73	14 1	4,5
9,7	1,0 3	3, 4	0, 9	7 7	40	0,9 9	6, 1	7, 02	4, 1	205	10 4	5 6	12 8	14 0	4,6
10, 3	1,1 1	3, 8	0, 9	1 0 1	25	0,9 8	5, 1	7, 65	4, 5	12d	69	3 7	75	13 7	4,8
9,3	1,0 9	3, 3	0, 9	9 5	35	0,9 8	4, 2	6,25 I 4,28		349	27 1	5 5	24 0	14 6	4,6
9,0	0,9 8	2, 5	0, 9	1 0 5	20	0,8 3	4, 2	6, 63	4, 42	220	19 1	4 0	14 2	13 9	4,3
	Ci ns	Y a w	ucOC(B S)	ucOC(H A)	%ucOC(B S)	%ucOC(H A)	O C	K- ALP	A LP	1.25(OH)2D 3					

1	K	3 1	4,25	3,81	13,16	11,8	32, 3	43	8 3	14	–
2	E	5 1	2,21	2,27	8,67	8,9	25, 5	50	8 4	2 3	
3	E	4 5	2,52	2,62	22,5	23,39	11, 2	57	9 9	2 0	
4	K	3 4	8,62	5,13	10,44	6,21	82, 6	69	11 7	2 0	
5	K	4 1	4,11	3,87	6,09	5,73	67, 5	44	7 0	1 4	
6	E	3 3	4,54	8,96	5,54	10,93	82	91	14 8	2 0	
7	K	6 0	7,65	4,41	17,92	10,33	42, 7	124	17 3	1 8	
8	E	6 0	5,2	3,2	15,29	9,41	34	63	9 0	3 7	
9	E	5 6	7,22	4,33	10,94	6,56	66	28	4 8	2 8	
10	E	4 6	8,6	5,39	12,48	7,82	68, 9	119	14 5	2 4	
11	E	4 5	2,93	2,23	18,2	13,85	16, 1	43	6 4	2 7	
12	E	4 9	10,08	8,52	25,33	21,41	39, 8	60	9 0	1 2	
13	K	6 1	3,59	2,35	29,43	19,26	12, 2	78	13 9	2 4	
14	K	4 0	8,09	7,65	9,82	9,28	82, 4	38	5 0	2 0	
15	K	3 1	3,24	2,62	8,76	7,08	37	83	11 5	1 8	
16	E	2 2	9,9	5,24	15,44	8,17	64, 1	34	6 8	2 2	
17	K	6 6	3,99	2,21	14,15	7,84	28, 2	58,3	12 3	2 1 3	
18	K	3 7	7,74	3,92	18,04	9,14	42, 9	67	8 8	2 5	
19	E	5 3	1,5	0,96	9,8	6,27	15, 3	81	11 1	1 9	
20	K	2 8	7,4	5,3	9,92	7,1	74, 6	63	7 3	1 2	
21	K	2 6	26,5	6,35	29,78	7,13	89	75	11 5	1 0	
22	E	7 2	1,9	0,65	7,76	2,65	24, 5	108	13 8	1 6	
23	E	6 9	16,8	4	23,2	5,52	72, 4	30	4 5	2 6	
24	E	6 0	6,12	2,62	16,72	7,16	36, 6	114	14 4	7 5	
25	E	3 0	9,13	2,65	12,51	3,63	73	76	9 5	8	
26	E	6 1	4,53	2,89	27,13	17,31	16, 7	105	12 5	2 3	
27	K	5	3,43	1,08	15,66	4,93	21,	115	13	1	

7		6					9		5	2
---	--	---	--	--	--	--	---	--	---	---



Ek 2.1. Periton diyalizi hastalarında tilpiilen deJ;i kenlerin sonuqlari

C a	1. ca	P	M g	G lu	U R	Kre	U A	T P	A L	CH OL	TR I	H DL	L D	N a	K	—	25(OH) D3	Kalsiton in	iPT H
10 ,1	Ci ns1, 03	Y a 3 w 7	ucOC(B S) 1 0	6 3	ucOC(H A) 8,8 6 5	%ucOC(B S) 7, 2	ucOC(B A) 3, 9	%ucOC(B A) 1,6	ucOC 14 2	%ucOC 14 2	OC 14 2	K- 52	L 87	A 14 P 3	1,25(OH) 2 4,63		25(OH) D3	Kalsiton in	iPT H
1 7, 6	K E 94	4 0 7	2,58 1 1 3 2	3 1 2	0,92 6,0 3,21	1,85 4 3, 1 3	3,04 3, 6	3,04 134 6,79	30, 78 3	3,04 134 6,79	30, 78 3	71 34	8 84	8 114 2 0	12 4,1 10		22,0	13,2	40 8 39 8
9, 3	E 02	5 4 7	0 3 9	7 8 1	10,3 3,11 6	5 7, 7	3, 5	133 5,09	84 21, 8	133 5,09	84 21, 8	46 17	70 17	0 13 3 7 7 7	4,3 23 23		40,0	6,5	18 5
8, 9	E 95	0 3 6	1 16 0 5	9 0 5	9,2 10,6 6,2	5 4 8	3, 4 2	232 10,82 1,87	24 37 8	232 10,82 1,87	24 37 8	32 31	15 90	8 80 1 14 0 0	4,9 3,9 26		36,0	63,2	10 8
9 5	E 94	7 5 1	2,13 2 9	9 9 2	9,2 11,09 4	5 23, 9	3, 7	232 11,96	24 9,1 1	232 11,96	24 9,1 1	32 40	15 1	8 5 2 0	4,9 23 23		36,0	2,3	13 9
6 8, 7	K 0, 91	3 9 6	3,4 1 4	9 4 4	22,42 8,7 9	5 39, 6	3, 6	24,21 215	92, 24 6	24,21 215	92, 24 6	29 63	13 7	9 0 13 6	27 4,6 18		27,0	17,0	607
9, 5	E 78	1 3 2	1 9 0	9 0 0	9,7 2 5	5 2 75	3, 8	243 1,37	34 2	243 1,37	34 2	39 19	13 2	4 9 6	4,7 30		24,0	68,3	78 5
8 7	E 84	2 4 4	4,54 1 1	4 1 1	1,12 8,2 1	4,55 5 4	1,37 4 2	1,37 189	8 352 8	1,37 189	8 352 8	19 2	2 80	2 0 13 2 8	30 4		30,0	9,5	36 0
9 8	E 13	5 3 1	2,55 1 0	7 0 0	5,85 3,9 5	8,5 7 5	11,08 2, 9	11,08 286	16, 197 8	11,08 286	16, 197 8	1 58	2 18	1 5 9	44 5,2		109,6	13,1	195
1 10	E 13	4 8 2	4,95 0 1	3 1 1	8,19 10,7 3	18,82 3 7	7,22 4, 2	7,22 175	26, 263	7,22 175	26, 263	54 20	5 10	5 8 14	10 4,5		17,8	9,1	567
1 11	E 13	5 9 6	2,24 7 4	4 7 4	1,43 3 8	10,42 45 8	6,65 2 5	6,65 2 5	21, 5	6,65 2 5	21, 5	60 2	2 7	0 7 0	16 16		26s0	82,6	156
1 12	K 1, 2	4 3 2	5,31 1 1	1 1 1	7,77 5,2 7	6,98 7, 1	4, 3	298 64	42, 76 1	298 64	42, 76 1	42 23	17 5	14 2 14 0	5 12		17,8	2,6	265
1 3	E	5 2	7,17		5,41	15,76		11,89	45, 5		45, 5	84	9 6		20		23,0	22,3	375

14	K	38	23,3	15,46	17,16	11,38	135,8	573	673	12	16,5	2,6	713
15	K	71	3,5	0,54	30,43	4,7	11,5	91	100	10	14,2	1,6	159
16	E	45	3,65	0,35	7,77	0,74	47	164	175	39	73,9	17,0	667
17	E	39	2,37	2,16	7,27	6,63	32,6	42	46	43	63,4	6,5	78
18	E	57	3,59	1,66	17,34	8,02	20,7	56	66	20	29,81	78,5	117
19	E	52	4,5	1,5	13,64	4,55	33	47	52	22	29,5	11,6	112
20	E	62	16,23	4,5	19,55	5,42	83	103	123	48	68,56	15	268

C a	l.c a	P	M g	Gl u	U RE	K re	U A	T P	A L	CH OL	4“ RI	H DL	L D	J9 a	K	–			
8	Ci ns	Ya w	ucOC(B 1, S)77	ucOC(H 14 A)6,	%ucOC(B 3, S)8	%ucOC(H 169 A)11	%ucOC(B 3, S)8	%ucOC(H 4,17 0	%ucOC(B 3, S)8	%ucOC(H 32, 44	%ucOC(B 11 K ALF 13	%ucOC(H 96 K ALF 13	%ucOC(B 5, P5,	AL 13	AL 5,	Ca	I.ca	P	M g
9	K	4 0	3,76	1,39	23	11,29	8	4,17	0	33,	93	103	11,4	1,1	2,9	0,9			
9 2 0	E5	4 7 0	1, 1 5,828	12 3 6	15 2 6	6, 3 6	6, 5 13,23	3, 6	157 6,823	32 44	90 86	14 0	123,6	10,4	1,1 2	2,8			
9 3 1	E	2 5 4	1, 2 2,68	64 1,081	73	5, 6	5, 13,54	3, 1	172 5,45	44 19, 8	11 0	13 17,6	4,3	9,8	1,1 7	2,0	0,9		
9 4 7	E 1,8 6	3 6 9	1, 1 9,73	3,54 11 5	13 9	6, 1	7, 0	4, 4	203 4,69	38 4	13 5	18 14	133 6, 2	12,1	1,1 4	1,8			
5 8 3	E 0,7 4	5 5 0	1, 2 2,8	12 5	12 4	1,19 9, 2	6 6, 8	3, 8	193 3,812	36 2	5 10 6	47 13 9	57 4, 9	10,0	1,2 2	3,7			
8 8 7	K 0,7 8	3 9 2	1, 3,72 73	95	0,46 6, 2	5, 8	12,44 6, 3	3, 6	103 1,54	32 9	52 65	13 1	85 5, 2	9,6	1,1 5	1,8	0,7		
7	E	3 1	12,55	3,67	8	8,48	2,48	148	189	209	11,2	1,2 3	3,7	9,2	0,9 9	3,4			
8 2	E6	2 9 4	2 5,08	1 1,66	5 5	12,21	3	3,99	4 0	4, 6	257 0	297	11,2	1,2 3	3,7				
9	0,9	2	0, 85	18	12	8, 7	4, 4	131	2	25	52	13	7,						
9	E	5 5	2,29	1,98	23,46	20,29	9,7 6	69	72	11,2	1,1 3	3,1	0,8						
1 0	E	4 2	2,55	1,35	9,48	5,02	26, 9	58	63	10,2	1,1 4	2,2	0,9						
1 1	E	5 6	1,2	0,54	43,64	19,64	2,7 5	79	87	9,6	1,0 5	3,7	0,8						
1 2	K	4 2	1,22	2,33	1,73	3,3	70, 7	279	284	9,2	1,0 5	3,0	0,9						
1	E	5	3,2	0,58	6,48	1,17	49,4	97	115	10,	1,11	2	0,						

Ek 3.1. fleinodiyaliz giri3 kanlarinda olpiilen degi kenlerin sonuglari

3		2								5		,2	8
1 4	K	3 8	13,4	4,58	26,59	9,09	50,4	729	748	10, 0	1,0 3	3 ,1	0, 8
1 5	K	7 1	3,91	0,5	20,47	2,62	19,1	98	107	9,3	0,9 9	2 ,1	0, 8
1 6	E	4 5	1,01	0,46	14,47	6,59	6,98	189	210	10, 2	1,0 5	3 ,5	0, 8
1 7	E	3 9	3,78	0,12	37,06	1,18	10,2	41	46	10, 3	1,0 9	2 ,7	0, 8
1 8	E	5 7	1,59	0,23	5,8	0,84	27,4	69	78	10, 5	1,11	2 ,2	0, 8
1 9	E	5 2	2,43	0,15	44,59	2,75	5,45	59	64	10, 9	1,06	2, 3	0, 8
2 0	E	6 2	6,57	1,4	17,85	3,8	36,8	140	151	11, 1	1,2	2, 0	0, 8

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarında dlpililn degi kenlerin sonu lari

Glu	U RE	Kr e	U A	T P	AL B	CH OL	T RI	H DL	LD L	Na	K	—					
93	Ci iii	31 L13,2	0,9 L9	8,9 3	4,9 L2	24 0	12 0	17 Z	273 3	140 L3	3,1 L3	L4	L4T	L4 Z	L1- L4	L1- L4T	LI- L4Z
132	47	3,5 7	1,8 8	7,8 5	4,5 L2	20 3	26 6	39	11	142	4						
1	E	0,9 36	0,7 7	1,5 0	1,6 0,2,4	1,6 3,75	1,6 18	0,4	22 1	1,6 94	0	1	—	-	1,03	-0,6	-0,4
9	36	73,0 1	0,1 36	0,2,4 3	3,75	18 0	22 1	0,2	1,6 94	134 1	3,3		-1,3	1,2			
50	K	44 0,94,5	0,6 6	90,7 72	5,7,2	29 8	1,6 1	22 1	1,54	1,20 40	136 4	3,7,6	1,2 3	1	1,2	1,1	1,3
200	K	35 0,7,1	-1, 18	8, 6,6	4,4,8 1	24 1	23 6	- 47 0,8	0,54 7	140 1	3, - 80,5	0,9	-	-	0,84	-1,9	-0,7
107	27	2	71, 2	8, 6	4,8	10 9	12	34	51	137	4						
4	E	0,8 59	-2 11,88	6 9,8	0,8	0,8 42	20 7	15 3	2,39	0,8 13	-	0,9 2	-2,1	-	0,84	-2,3	-2,3
155	59	16,5 9	11, 88	9,8	42	20 7	2,5 3	15 3	2,39	0,8 13	132 7	52,7 3					
148	E	56 0,95,0	-1, 0,7	10, 6,7	5,6,0 3	14 4	11 0,6	- 33 0,5	1,88 6	136 0,	4, - 20,3	1,0 8	-0,6	-	1,03	-0,6	-0,4
115	67	6,7	71, 07	8, 81	4,8	23 7	43 0,5	47 4	10 1,2	138 0	3, 98,2	1,0 7	-1,1	-1	1,19	0	0,1
6	K	1,24	80, 09	7, 8	47	92	11	44	25	143	4,						
150	24	42,7	80, 09	7, 8	47	92	11	44	25	143	4,	1,2 3	0,1	-	1,21	0,1	-0,4
7	K	1,13	12, 0,4	0,4 3,86	1,1	18 0,4	12 0,4	0,46	1,2 91	0, 138	83,1 5,	1,0 9	-1,3	-	1,01	-1,8	-1,9
110	62	55,6	-3	6	0,9	9	2	-	1,9	-	27-						
8	E	0,86	2, 3	2,4	4	2,5	2,7	9	1, 4	1,5							
		9	2, 3	2,4	4	2,5	2,7	9	1, 4	1,5							
9	E	1,0 6	- 0, 9	-1,1	1,1 3	-1	-	1,1 1,1	1,1 9	- 0, 6	- 0,7	1,2 6	0	-	1,17	-0,6	-0,7
10	K	0,9	- 0, 2	0,6	0,9 1	- 1,1	- 0,1	0,9 8	- 0, 9	0,1	0,9 6	-1,4	0	0,94	-1	0	
11	E	1,2 2	2	2,4	1,2 5	1,4	1,9	1, 21	1, 5	1,2 7	1,4 1,8	1,2 7	1,1	1,7	1,24	1,4	1,8
12	K	1	0, 7	1,1	1,0 2	0	0,4	1, 07	- 0, 1	0,3	1,0 8	-0,4	0,1	1,05	0	0,4	
1	E	1,1	1,	1,9	1,2	1,4	1,8	1,	2,	2,5	1,	0,6	0,9	1,25	1,4	1,7	

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarında dlpililn degi kenlerin sonu lari

3		8	6	5			34	1		21						
1 4	E	1,3 2	1, 2	1 1	1,3 8	1, 1	0,9	1, 49	1, 9	1, 7	1, 52	2	1,8	1,43	1,6	1,4
1 5	E	1,2 6	0, 8	) 0,8	1,4 7	1, 8	1,8	1,4 2	1, 3	1,3	1, 37	0,8	0,8	1,38	1,2	1,2
1 6	K	0, 9	- 0, 2	0,3	1,0 3	0	0,6	1,0 7	- 0, 1	0,6	1, 03	-0,8	- 0,1	1,01	-0,3	0,3
1 7	E	0,8 1	- 1, 8	- 1,3	0,8 1	- 2,6	-2,1	0,8 1	- 2, 7	- 2,2	0,8 6	-2,6	- 2,2	0,82	-2,4	-1,9
1 8	K	0,7	- 2	- 1,2	0,7 7	- 2,3	-1,4	0,8	2, 5	- 1,6	0,8 1	-2,7	- 1,7	0,78	-2,5	-1,5
1 9	K	0,7 2	- 1, 9	- 1,4	0,7 4	- 2,6	- 2	0,7 8	- 2,8	- 2,1	0,8 8	-2s1	- 1,4	0,79	-2,4	-1,7
2 0	E	0,8 8	- 1, 2	- 0,6	0,9 8	- 1,5	-0,9	0,9 1	- 1,8	- 1,1	1,0 3	- 1	- 0,3	0,94	-1,4	-0,7
2 1	K	0,8 8	- 0, 4	1,1	0,9 7	- 0,5	1,1	1,0 3	- 0,5	1,2	0,9 9	-1,1	0,6	0,97	-0,7	1
2 2	E	0,9 6	- 1, 7	- 1,4	1,0 9	- 1,4	1	1,0 8	- 1,4	- 1,1	1,0 8	-1,4	- 1,1	1,06	-1,4	-1,1
2 3	E	1,1 8	0, 1	0,5	1,2 9	0,3	0,7	1,2 2	- 0,3	- 0,1	1,1 2	-1,1	- 0,6	1,2	-0s3	-0,1
2 4	E	1,1 3	- 0, 3	- 0,3	1,1 2	- 1,1	-1	1,2 4	- 0,2	- 0,1	1,1 4	- 1	- 0,9	1,56	-0,7	-0,6
2 5	E	1,5 6	3, 1	I 3,2	1,4 4	1,5	1,6	1,4 9	1,9	2	1,6 1	2,7	2,8	1,53	2,3	2,4
2 6	K	1,0 9	- 0, 4	0,1	1,2 1	0	0,5	1,2 3	0,1	0,5	1,2 4	0,2	0,6	1,2	0	0,5
2 7	K	1,1 4	0	- 0,6	1,2 2	0,1	-0,5	1,2 3	0,1	- 0,5	1,3 8	1,3	- 0,1	1,25	0,5	-0,1
F.Boy		F.Boyun	F.Boyut	Ward	Ward	Ward	Troc	"I"roch	Troch	Ftopla	Ftopla	Ftoplaml				

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarında dlpilnen degi kenlerin sonu lari

uui	T	n2		T	Z	h	T	Z	m	m I	Z
0,79	-1	- 0, 4	0,62	-1,2	-1	0,66	-0,9	0,1	0,84	-1,3	-1
1,01	1, 4	1, 7	0,9	1,9	2	0,89	1,4	1,9	1,11	1,3	1,5
1,04	1, 7	2, 8	0,75	0,5	1,2	0,77	0,3	2,1	1,05	0,8	1,6
0,87	- 0, 4	- 0, 1	0,75	-0,2	0	0,59	-1,4	-0,9	0,95	-0,5	-0,4
0,8	-1	- 0, 4	0,72	-0,5	-0,2	0,73	-0,4	0,5	0,98	-0,3	-0,1
0,98	- 0, 4	- 0, 2	0,79	-0,5	-0,3	0,86	-0,4	-0,2	0,99	-0,2	0
1,04	0	0	0,81	-0,3	-0,6	0,85	-0,5	-0,6	1,07	0,5	0,3
0,92	- 1, 2	- 0, 8	0,74	-1,7	-1,7	0,6	-2,8	-2,1	0,76	-1,5	-1,1
1,1	0, 2	0, 7	1	0,6	0,6	0,86	-0,7	0	1,16	0,4	0,5
0,7	- 1, 4	- 0, 4	0,61	-0,9	-0,3	0,57	-1,4	0,2	0,87	-0,6	0
0,95	0, 2	1	0,83	0,4	0,7	0,81	0,2	1,6	1,04	0,1	0,5
0,83	- 0, 2	0, 2	0,73	0,2	0,4	0,71	-0,2	0,7	0,94	-0,1	0,2
0,93	0	0, 7	0,79	0,1	0,4	0,83	0,3	1,5	1,12	0,6	0,9
1,09	0, 2	0, 2	0,9	-0,3	-0,3	0,95	-0,1	0	1,11	0,1	0,1
1,12	0,4	1	1	0,6	0,8	0,92	-0,3	0,7	1,2	0,7	0,9
1,03	1, 6	2,3	0,75	0,4	0,8	0,82	0,8	1,9	1,03	0,7	1,1

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarinda dlpillen degi kenlerin sonu lari

0,91	-0,2	0,7	0,67	-0,9	-0,6	0,79	0	1,5	0,95	-0,6	-0,2					
0,63	-2	-1,1	0,62	-0,8	-0,2	0,47	-2,2	-0,7	0,77	-1,4	-0,8					
0,67	-0,2	-1	0,46	-2,4	-2	0,5	-2	-0,9	0,67	-2,2	-1,8					
0,84	-0,7	0,3	0,66	-1	-0,7	0,6	-1,3	0,3	0,87	-1,1	-0,6					
0,76	-0,8	0,7	0,59	-1,1	-0,1	0,64	-0,8	1,4	0,85	-0,8	0,3					
0,84	-1,8	-1,1	0,67	-2,4	-2	0,59	-2,8	-1,8	0,85	-1,7	-1,3					
0,81	-2	-1	0,81	-1,1	-0,6	0,65	-2,4	-1	0,97	-0,9	-0,4					
0,8	-2,1	-1,5	0,76	-1,5	-1,4	0,67	-2,2	-1,2	0,95	-1,7	-1,3					
1,2	1	1,7	1,21	2,5	2,7	1	0,3	1,5	1,41	2,1	2,5					
1,02	0,1	0,7	0,78	-0,6	-0,2	0,62	-2,2	-1,2	0,99	-0,2	0,2					
1,16	0,9	1	1,01	1,4	1,2	0,94	0,2	0,4	1,22	1,7	1,5					
	Ci ns	L1	L1 T	L1 Z	L2	L2T	L2 Z	L3	L3 T	L3 Z	L4	L4T	L4Z	LI- L4	LI- L4T	L1- L4Z
1	K	1,1	1,6	1,6	1	0,9	1	1,15	0,6	0,6	1,13	0,2	0,2	1,13	0,8	0,8
2	E	0,73	-2,5	-2,3	0,74	-3,2	-3	0,75	-3,2	-3	0,67	-4,3	-4,1	0,72	-3,3	-3,1
3	K	1,14	2	2	1,21	1,7	1,7	1,36	2,5	2,6	1,3	1,6	1,7	1,26	1,9	2
4	K	1,03	0,9	1,2	1,04	0,1	0,3	1,06	-0,2	0,1	1,11	-0,1	0,2	1,06	0,1	0,4
5	E	0,83	-1,6	-1,6	1	-1,4	-1,4	0,81	-2,6	-2,6	0,82	-3	-3	0,85	-2,2	-2,2
6	K	1	0,7	1,9	0,08	0,5	1,9	1,08	0	1,4	0,97	-1,3	0,2	1,03	-0,2	1,2
7	E	0,76	-2,3	-2,1	1	-2,7	-2,4	0,49	-3,9	-4,2	0,82	-1,8	-1,4	0,68	-2,9	-2,5
8	E	0,74	-2,4	-2,2		-2,9	-2,7	0,78	-2,9	-2,7	0,77	-3,4	-3,2	0,77	-3	-2,7

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarında dlpilten degi kenlerin sonu lari

9	K	0,57	- 3,2	- 1,9	0,82	-1,9	- 0,4	0,74	- 3,2	- 1,6	0,69	-3,8	-2,3	0,71	-3,1	-1,6
10	K	0,93	0	0,2	1	-0,2	0	1,15	0,6	0,8	1,12	0	0,2	1,06	0,1	0,3
11	K	1,03	1	1	1,11	0,8	0,8	1,06	- 0,2	- 0,2	1,07	-0,4	-0,4	1,07	0,2	0,2
12	E	0,9	- 1	-	0,92	-1,6	- 1,6	0,96	- 1,3	- 1,3	0,98	-1,5	-1,5	0,94	-1,4	-1,4
13	K	0,94	0,2	1	.*	0,97	-0,5	1,3	1,06	- 0,2	1,7	1,07	-0,4	1,6	1,02	-0,3
14	K	0,86	- 0,6	- 0,5	0,94	-0,8	- 0,7	0,89	- 1,8	- 1,6	0,91	-1,9	-1,8	0,89	-1,3	-1,2
15	E	0,81	- 1,8	- 1,6	0,81	-2,6	- 2,3	0,84	- 2,4	-2	0,99	-1,4	-1	0,87	-2	-1,4
16	K	1,11	1,7	1,7	1,27	2,2	2,2	1,22	1,3	1,3	1,24	1,1	1,1	1,22	1,5	1,6
17	K	0,7	- 2	- 2	0,83	-1,8	- 1,7	0,82	- 2,4	- 2,3	0,8	-3	-2,9	0,78	-2,4	-2,3
18	E	0,93	- 1,8	- 1,4	1,01	-1,3	1	1,08	- 1,4	- 1,1	1,08	-1,4	-1,1	1,06	-1,4	-1,1
19	E	0,78	- 2,1	- 1,5	0,93	-1,5	- 0,8	1,31	1,9	2,6	1,36	2	2,6	1,1	0,1	0,7
20	E	0,81	- 2,9	- 2,6	0,83	-3,4	-3	0,74	- 4,1	- 3,7	0,84	-3,4	-3	0,81	-3,5	-3,1
21	E	0,83	- 1,6	- 1,6	0,87	- 2	-2	0,81	- 2,7	- 2,7	0,82	-3	-3	0,83	-2,4	-2,4
2	E	0,93	-	-	1,01	-0,77	-	0,9	-	-	0,91	-2,2	-1,5	0,95	-1,3	-0,6

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarında dlpilnen degi kenlerin sonu lari

2			0,7	0,1		0,1	6	1,3	0,6							
23	K	0,54	-3,5	-2,5	0,63	-3,6	-2,5	0,67	-3,8	-2,6	0,74	-3,4	-2,2	0,65	-3,6	-2,4
F.Boyun		F.BoyunJ	F.Boyun	Ward	WardT	WardZ	Trochh	TrochT	TrochZ	Ftoplam	FtoplamT	FtoplamZ				
0,74		-1	-0,9	0,68	-0,2	-0,2	0,67	-0,6	-0,4	0,83	-0,9	-0,9				
0,53		-4,1	-3,2	0,45	-3,2	-2,8	0,46	-3,1	-1,8	0,75	-2,5	-2				
0,98		1,2	1,3	0,88	1,8	1,8	0,99	2,1	2,4	1,14	1,6	1,7				
0,75		-0,9	-0,6	0,61	-0,9	-0,8	0,74	0,1	0,7	0,87	-0,6	-0,4				
0,62		-2,3	-2	0,48	-2,4	-2,2	0,51	-1,9	-1,5	0,68	-2,4	-2,2				
0,78		-0,6	0,7	0,68	-0,2	0,7	0,68	-0,5	1,5	0,99	0,4	1,3				
0,67		2,4	-2,4	0,64	-0,3	0,7	0,68	-0,5	1,5	0,93	-0,8	-0,5				
0,67		-2	-1,3	0,42	-2,9	-2,6	0,53	-1,8	-0,7	0,7	-2,2	-1,9				
0,72		-1,2	0,1	0,49	-2,1	-1,2	0,55	-1,6	0,5	0,77	-1,4	-0,4				
0,86		0,1	0,4	0,66	-0,5	-0,4	0,84	0,9	1,5	0,9	-0,4	-0,2				
0,85		0	0,1	0,62	-0,8	-0,8	0,79	0,5	0,7	0,85	-0,8	-0,8				
0,83		-0,7	-0,7	0,75	-0,2	-0,2	0,67	-0,8	-0,8	0,99	-0,3	-0,3				
0,84		0,1	1,5	0,64	-0,6	0,5	0,65	-0,7	1,6	0,98	0,3	1,6				
0,84		-0,1	0,1	0,55	-1,6	-1,5	0,69	-0,4	0,1	0,87	-0,6	-0,5				
0,73		-1,5	-0,7	0,61	-1,3	-1	0,46	-2,3	-0,9	0,82	-1,4	-1,1				
0,86		0,1	0,1	0,8	1	1	0,69	-0,3	-0,2	1,06	0,9	1				
0,69		-2	-2	0,51	-2,3	-2,3	0,8	0,1	0,1	0,79	-1,6	-1,6				
0,84		-1,8	-1,1	0,67	-2,4	-2	0,59	-2,8	-1,8	0,85	-1,7	-1,3				
0,67		-1,9	-0,9	0,56	-1,7	-1,4	0,64	-2,4	-0,8	0,79	-1,6	-1,1				
0,73		-2,6	-1,7	0,59	-2,9	-1,5	0,75	-2,5	-2	0,62	-2,5	-2,1				
0,57		-3,7	-3,3	0,52	-2,6	-2,4	0,57	-2,2	-1,7	0,68	-3	-2,8				
0,56		-3,8	-2,1	0,51	-2,6	-1,9	0,58	-2,1	0,7	0,74	-2,5	-1,6				
0,57		-3,9	-1,9	0,42	-3,4	-2,6	0,44	-3,2	-1,1	0,64	-2,8	-2				
	ci n s	LI	LI T	LI Z	L2	L2 T	L2Z	L3	L3 T	L3 Z	L4	L4 T	L4Z	L1- L4	L1- L4T	L1- L4Z
1	K	1,43	4,6	4,8	1,47	4	4,2	1,46	3,4	3,6	1,35	2,2—	2,4	1,42	3,4	3,6
2	E	0,	-	-	0,	-2	-1	0,9	-	-	0,8	-	-1,6	0,8	-	-0,8

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarında dlpililn degi kenlerin sonu lari

		88	1, 2	0, 2	88			6	1,3	0,3	5	2,7		9	1,8	
3	E	0, 56	- 3, 3	- 2, 4	0, 72	- 2,8	-1,8	0,6 9	- 3,5	- 2,5	0,7 3	- 3,5	-2,5	0,6 9	- 3,3	-2,3
4	E	0, 61	- 3, 6	- 3, 6	0, 72	- 3,4	-3,4	0,7 8	- 2,9	- 2,9	0,6 5	- 4,5	-4,5	0,6 9	- 3,6	-3,6
S	E	0, 57	- 3, 2	- 1, 7	0, 62	- 3,7	-1,2	0,4 9	- 5,4	- 2,4	0,6 6	- 4,2	1,8	0,5 9	- 4,2	-1,8
5	K	0, 84	- 0, 8	- 0, 6	0, 87	- 1,4	-1,3	0, 96	- 1,1	- 0,9	0,9 6	- 1,5	-1,3	0,9 1	- 1,2	-1
7	E	0, 78	- 2, 1	- 1, 5	0, 93	- 1,5	-0,8	1, 31	1,9	2,6	1,3 6	2	2,6	1,1	0,1	0,7
8	E	1, 03	0, 2	0, 2	1, 15	0, 5	0,5	1, 08	- 0,3	- 0,3	1,0 4	-1	-1	1,0 7	- 0,2	-0,2
9	E	0, 81	- 1, 8	- 1, 8	0, 81	- 2,6	-2,d	0, 84	- 2,4	- 2,4	0,9 9	- 1,4	-1,4	0,8 7	-2	-2
1 0	E	0, 74	- 2, 4	- 2, 2	0, 77	- 2,9	-2,7	0, 78	- 2,9	- 2,7	0,7 7	- 3,4	-3,2	0,7 7	-3	-2,7
1 1	E	0, 94	- 0, 7	- 0, 1	0, 92	- 1,5	-1	0, 94	- 1,5	- 0, 9	0,9 3	-2	-1,4	0,9 4	- 1,4	-0,9
1 2	K	0, 7	-2	- 1, 7	0, 78	- 2,2	-1,8	0, 76	-3	- 2, 6	0,8 4	- 2,5	-2,1	0,7 7	- 2,5	-2,1
1 3	E	0, 7	-2	-2	0, 83	- 1,8	-1,7	0, 82	- 2, 4	- 2, 3	0,8	-3	-2,9	0,7 8	- 2, 4	-2,3
1 4	K	0,5 4	- 3, 5	- 2, 5	0, 63	- 3,6	-2,5	0, 67	- 3,8	- 2, 6	0,7 4	- 3,4	-2,2	0,6 5	- 3, 6	-2,4
1 5	K	0,5 1	- 3,	- 1,	0, 58	- 4,1	-1,9	0, 67	- 3,8	- 1,	0,6 2	- 4,4	-2,2	0,6 1	-4	-1,8

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarında dlpililn degi kenlerin sonu lari

			8	9					5							
1 6	E	0,9 6	- 1, 7	- 1, 4	1, 09	- 1,4	1	1, 08	- 1, 4	- 1,1	1,0 8	- 1,4	-1,1	1,0 6	- 1, 4	-1,1
1 7	E	0,6 2	- 2, 9	- 1, 9	0,6 2	- 3,8	-2,5	0, 69	- 3,5	- 2,5	0,7 3	- 3,5	-2,5	0,6 9	- 3, 3	-2,3
1 8	E	0,5 7	- 3, 2	- 1,7	0,6 2	- 3,7	-1,2	0, 49	- 5,4	- 2,4	0,6 6	- 4,2	1,8	0,5 9	- 4,2	-1,8
1 9	E	0,8 3	- 1, 6	- 1,6	0,8 7	-2	-2	0,8 1	- 2,7	- 2,7	0,8 2	-3	-3	0,8 3	- 2,4	-2,4
2 0	E	1,0 1	0,1	0,7	0,9 8	-1	-0,3	1,0 4	- 0,6	0,1	0,9 7	- 1,6	-0,9	1	- 0,8	-0,2

F.Boy un	F.Boy unT	F.Boytl nZ	War d	Ward T	Ward 2	Troch	Troch T	Troch Z	Ftopla m	Ftopla m I	Ftoplam Z
0,91	0,5	0,8	0,84	1,4	1,5	1,15	3,5	4,1	1,19	2	2, 2
0,66	-2	-0,6	0,54	-1,9	-1,3	0,44	-2,4	-1),3	0,71	-2,1	- 1, 3
0,56	-2,6	-1,6	0,54	-1,6	-1	0,36	-3,2	-1,6	0,74	-1,7	-1
0,53	-2,9	-2,6	0,32	-3,6	-3,4	0,37	-3	-2,4	0,48	-3,7	- 3, 5
0,49	-3,3	-1,2	0,37	-3,3	-1,8	0,29	-3,9	-(1,9	0,57	-3	- 1, 3
0,64	-1,9	-1,7	0,58	-1,2	-1,1	0,57	-1,4	-0,8	0,69	-2	- 1, 9
0,67	-1,9	-0,9	0,56	-1,7	-1,4	0,64	-2,4	-1),8	0,79	-1,6	- 1, 1
0,77	-1,2	-1,2	0,65	-1	-1	0,73	-0,4	-0,4	0,8	-1,5	- 1, 5

Ek 4.1. Fleinodiyaliz piki3 kanlarında dlpilnen degi kenlerin sonu lari

0,73	—1,5	-0,7	0,61	-1,3	-1	0,46	-2,3	-0,9	0,82	—1,4	- 1, 1
0,67	-2	-1,3	0,42	—2,9	-2,6	0,53	-1,8	-1),7	0,7	-2,2	- 1, 9
0,76	-2	—0,6	0,62	-1,6	—1	0,67	-1,4	0,5	0,94	—1	- 0, 2
0,63	-2	-1,6	0,5	-2	-1,8	0,45	-2,4	-1,6	0,51	-3	- 1, 9
0,69	-2	-2	0,51	—2,3	-2,3	0,8	0,1	0,1	0,79	-1,6	- 1, 5
0,57	-3,9	-1,9	0,42	-3,4	-2,6	0,44	-3,2	-1,1	0,64	—2,8	-2
0,52	-3,8	-1,4	0,23	-5,4	-3,8	0,37	-3,9	-(),6	0,63	-2,9	- 1, 2
0,84	-1,8	-1,1	0,67	-2,4	-2	0,59	-2,8	- 1,8	0,85	-1,7	- 1, 3
0,56	-2,6	—1,6	0,54	-1,6	-1	0,36	-3,2	-2,1	0,43	-3,7	- 2, 7
0,49	-3,3	-1,2	0,37	3,3	1,8	0,29	3 9	s9	0 57	3	1,3
0,57	-3,7	-3,3	0,52	—2,6	—2,4	0,57	-2,2	-1,5	0,53	-2,5	— 1,6
0,7	-2,6	-1	0,55	—2,3	-1,6	0,63	-1,7	L/,5	0,81	-2,1	- 1, 1