



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL NAKİLLİ HASTALARDA 25 HİDROKSİ
VİTAMİN D VE KEMİK TURNOVER
MARKERLARININ DÜZEYLERİNİN KEMİK
MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Melike BEYİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Eylül 2024
İSTANBUL**



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL NAKİLLİ HASTALARDA 25 HİDROKSİ
VİTAMİN D VE KEMİK TURNOVER
MARKERLARININ DÜZEYLERİNİN KEMİK
MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Melike BEYİN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Eylül 2024
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Melike BEYİN hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “RENAL NAKİLLİ HASTALARDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D VE KEMİK TURNOVER MARKERLARININ DÜZEYLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLİŞKİSİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Tez Savunma Tarihi: 30/09/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“RENAL NAKİLLİ HASTALARDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D VE KEMİK TURNOVER MARKERLARININ DÜZEYLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Melike BEYİN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2024

Dr. Melike BEYİN

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Melike BEYİN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik değerleriyle kendime örnek aldığım hocalarım Prof. Dr. Aytekin OĞUZ, Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER, Prof. Dr. Banu MESÇİ, Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER'e,

Tez yazım süreci boyunca bana yapmış olduğu yardım ve katkılarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN'a,

Asistanlık sürecinde tüm zorlukları çekilebilir kılan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım eşkıdemlerim, dostlarım Dr. Cansu TÜFEK, Dr. Emre AKSU, Dr. İlksen GÖNENÇ, Dr. Miray KÖSTEN'e, kıdemliden öte dost gibi gördüklerim Dr. Batuhan GÜNEY, Dr. Hatice Şeyma MARAŞLI'ya,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım dahiliye kliniğindeki diğer tüm asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma,

Üniversite hayatımın bana kazandırdığı dostlarım Dr. Elif ZAVALSIZ, Dr. Emine ÇETİN, Dr. Firuze DERVİŞ'e,

Unutamayacağım lise yıllarımın kahramanları canım arkadaşlarım Başak AYTEKİN, Cansu GÖLBOYLU, İpek BERBEROĞLU, Melike DEMİR ve Nisa HOCAOĞLU'na,

Bu noktaya gelmemde en büyük payı olan, her zaman yanımda olduklarını bildiğim canım annem Meliha BEYİN, babam Zeki BEYİN ile sevgili ablam Zeliha BEYİN ve küçük kardeşten öte ikizim gibi gördüğüm kardeşim Metin BEYİN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ.....	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI MİNERAL KEMİK BOZUKLUKLARI	2
2.2. OSTEOPOROZ	4
2.3. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ	5
2.4. RENAL NAKİLLİ HASTALARDA OSTEOPOROZ	5
2.5. KEMİK TURNOVER MARKERLARI.....	6
3. GEREÇ ve YÖNTEM	7
3.1. TANIMLAMALAR.....	7
3.2. ÖLÇÜMLER	8
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	8
4. BULGULAR.....	9
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	26
KAYNAKÇA	27
EKLER	30
EK 1: Etik Kurul Onay Formu	30
EK 2: İntihal Raporu.....	32

KISALTMALAR

DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
KBH-MKB	Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları
PTH	Parathormon
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
FGF-23	Fibroblast büyüme faktörü 23
GFR	Glomerular Filtration Rate
CASR	Calcium-sensing receptor
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
BETA-CTX	Beta crosslaps
ALP	Alkalen Fosfataz
PINP	Tip 1 N pro-kollajen peptidleri
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
SD	Standart Sapma
NG/ML	Nanogram/mililitre
MG/DL	Miligram/Desilitre
IU/L	International Unit/Litre
NG/L	Nanogram/Litre
MCG/L	Mikrogram/Litre
G/CM ²	Gram/santimetrekare

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Osteoporoz Tanımı.	5
Tablo 2.2.	Vitamin D Düzeylerine Göre Sınıflandırma.	5
Tablo 4.1.	Hastaların temel klinik özellikleri.	10
Tablo 4.2.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve D Vitamini Düzeylerine Göre ALP Ortalamaları ve ALP İle Aralarındaki İlişki.	15
Tablo 4.3.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve D Vitamini Düzeyleri İle ALP Arasındaki İlişki.	15
Tablo 4.4.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümlerine Göre PTH Ortalamaları ve PTH İle Arasındaki İlişki.	15
Tablo 4.5.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri İle PTH Arasındaki İlişki. .	16
Tablo 4.6.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve D Vitamini Tedavisine Göre Vitamin D Düzeylerinin Ortalamaları ve Vitamin D İle Aralarındaki İlişki.	16
Tablo 4.7.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri İle Vitamin D Düzeyi Arasındaki İlişki.	17
Tablo 4.8.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümlerine Göre Beta-ctx Ortalamaları ve Beta-ctx İle Arasındaki İlişki.	17
Tablo 4.9.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve Vitamin D, PTH, Fosfor, ALP Düzeyleri İle Beta-ctx Arasındaki İlişki.	17
Tablo 4.10.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümlerine Göre Osteokalsin Ortalamaları ve Osteokalsin İle Aralarındaki İlişki.	18
Tablo 4.11.	Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve Vitamin D Düzeyleri İle Osteokalsin Arasındaki İlişki.	18
Tablo 4.12.	Kalsiyum, Fosfor, ALP, PTH, 25 Hidroksi Vitamin D, Beta-ctx, Osteokalsin Düzeylerinin ROC Analizinde Eğri Altında Kalan Alanları.	19

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	KBH hastalarında mineral kemik bozukluklarının patofizyolojisi.	3
Şekil 4.1.	Hasta Akış Şeması.	9
Şekil 4.2.	Kemik Mineral Metabolizması İle İlgili Kullanılan İlaçların Hastalardaki Dağılım Yüzdeleri.	10
Şekil 4.3.	KMY Ölçüm Sonuçlarına Göre Hastaların Dağılım Yüzdeleri.	11
Şekil 4.4.	Cinsiyete Göre KMY Sonuçlarının Hasta Dağılım Yüzdeleri.	12
Şekil 4.5.	Kemik Mineral Yoğunluklarına Göre Hastaların Kalsiyum Ortalamaları.	13
Şekil 4.6.	Vitamin D Tedavisine Göre Hastaların Kalsiyum Ortalamaları.	13
Şekil 4.7.	Kemik Mineral Yoğunluklarına Göre Hastaların Fosfor Ortalamaları.	14
Şekil 4.8.	Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25 hidroksi vitamin D, beta crosslaps (beta-ctx), osteokalsin düzeylerinin ROC analizi ile osteoporozu öngörebilirliği.	19
Şekil 4.9.	Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25 hidroksi vitamin D, beta crosslaps (beta-ctx), osteokalsin düzeylerinin kadınlarda ROC analizi ile osteoporozu öngörebilirliği.	20
Şekil 4.10.	Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25 hidroksi vitamin D, beta crosslaps (beta-ctx), osteokalsin düzeylerinin erkeklerde ROC analizi ile osteoporozu öngörebilirliği.	20

ÖZET

RENAL NAKİLLİ HASTALARDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D VE KEMİK TURNOVER MARKERLARININ DÜZEYLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLİŞKİSİ

Kronik böbrek hastalığı bulunan kişilerde nefron hasarının ilerlemesiyle beraber kemik mineral metabolizmasında da bozulmalar meydana gelir. Kronik böbrek hastalığında kemik mineral metabolizması bozuklukları yaşam kalitesi ve yaşam süresini düşüren, üzerinde daha fazla çalışılması gereken komplikasyonlardan biridir. Başarılı bir renal nakil sonrası kemik mineral bozuklukları kısmen düzelse de nakil sonrası dönemde steroid başta olmak üzere kullanılan ilaçlar kemik kaybına yol açmaktadır. Yine nakil sonrası %30-60 hastada devam eden hiperparatiroidizm de kemik kaybına yol açmaktadır.

Kemik mineral bozukluklarının tanısında altın standart test kemik biyopsisidir. Ancak invaziv bir yöntem olmasından ötürü kemik mineral bozukluklarının tanısında kullanılmak üzere noninvaziv tetkikler araştırılmaktadır. Biz de bu çalışmada kemik turnover markerları ile dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) ile ölçülen kemik mineral yoğunlukları arasında ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Bu retrospektif kesitsel tek merkezli çalışmada Ağustos 2023 ile Kasım 2023 tarihleri arasında hastanemiz nefroloji polikliniğinde takip edilen renal nakilli 18 yaş üstü hastaların medikal öyküleri, biyokimyasal verileri, DEXA ölçüm analizleri incelendi. Gebeler, GFR:15'ten küçük olanlar ve son bir sene içinde DEXA ölçümü bulunmayan hastalar dâhil edilmedi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmış ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Kemik turnover markerlarından osteokalsin ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Parathormon ve beta crosslaps düzeyleri ise osteoporotik hastalarda daha yüksek bulundu. Vitamin D düzeyi ile femur/lomber bölge kemik mineral yoğunluğu arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Vitamin D düzeyleri ile kemik mineral yoğunlukları arasındaki bu ilişkinin

osteoporotik hastaların %95 oranında D vitamini tedavisi alması ile ilişkili olabileceği düşünöldü. Bu biyokimyasal belirteçlerin osteoporozu öngörebilirliği açısından yapılan değeriendirirmedi ise osteoporozu öngöremedikleri ancak içlerinden özellikle parathormonun ucuz ve kolay erişilebilir bir tetkik olmasından ötürü rutin tarama testi olarak değeriendirilebileceği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Kemik Turnover Markerları, Kemik Mineral Yoğunluğu



ABSTRACT

ASSOCIATION OF 25-HYDROXY VITAMIN D AND BONE TURNOVER MARKERS LEVELS WITH BONE MINERAL DENSITY MEASUREMENT IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS

In people with chronic kidney disease, bone mineral metabolism deteriorates with the progression of nephron damage. Bone mineral metabolism disorders in chronic kidney disease are one of the complications that reduce quality of life and life expectancy and need to be further studied. Although bone mineral disorders partially improve after a successful renal transplantation, the drugs used in the post-transplant period, especially steroids, lead to bone loss. Hyperparathyroidism, which persists in 30-60% of patients after transplantation, also leads to loss of bone density. The gold standard test for the diagnosis of bone mineral disorders is bone biopsy. However, since it is an invasive method, noninvasive tests are being investigated for the diagnosis of bone mineral disorders. In this study, we aimed to show whether there is a relationship between bone turnover markers and bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA).

In this retrospective cross-sectional single-center study, medical history, biochemical data, DEXA measurement analysis of renal transplant patients over 18 years of age who were followed up in the nephrology outpatient clinic of our hospital between August 2023 and November 2023 were analyzed. Pregnant women, patients with GFR less than 15 and patients without DEXA measurements in the last year were excluded. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Istanbul Medeniyet University Clinical Research Ethics Committee.

There was a significant negative correlation between osteocalcin, a bone turnover marker, and femoral neck bone mineral density. Parathormone and beta crosslaps levels were higher in osteoporotic patients. A significant negative correlation was found between vitamin D level and femur/lumbar bone mineral density. This relationship between vitamin D levels and bone mineral density may be related to the fact that 95% of osteoporotic patients receive

vitamin D treatment. In the evaluation of the predictive value of these biochemical markers for osteoporosis, it was determined that they did not predict osteoporosis, but parathormone could be considered as a routine screening test because it is a cheap and easily accessible test.

Keywords: Bone Turnover Markers, Bone Mineral Density



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığının (KBH) önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan komplikasyonlarından biri de kemik mineral bozukluklarıdır. Kemik mineral bozuklukları evre 3-5 KBH düzeyinde görülen; fosfat retansiyonu, hipokalsemi, vitamin D eksikliği, fibroblast growth factor (FGF-23) artışı, sekonder hiperparatiroidizm ile karakterize mineral metabolizma bozukluğu ve kemik yapısındaki bozulma ile birlikte vasküler ve/veya yumuşak doku kalsifikasyonları bileşenlerinden oluşan klinik tablodur. Fosfat retansiyonu ve bunun üzerine gelişen sekonder hiperparatiroidi tablosu yüksek döngülü kemik hastalığında, parathormon salınımının baskılanması veya parathormon direncinin gelişmesi düşük döngülü kemik hastalığında izlenir. Düşük döngülü kemik hastalığına daha sık olmakla birlikte her iki duruma da osteoporoz eşlik edebilir.

Kemik mineral bozukluklarının tanısında altın standart test kemik biyopsidir. Ancak biyopsinin invaziv bir yöntem olmasından ötürü tanı koymada noninvaziv yöntemler araştırılmaktadır. Kemik döngüsünü gösteren biyokimyasal belirteçler üzerine yapılan klinik çalışmalarda bu belirteçlerin kemik yoğunluğu azaldıkça arttığı gösterilmiştir. Bu biyokimyasal belirteçlerin osteoporoz tahmininde bir belirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.

Renal transplantasyon öyküsü olan KBH'li hastalarda kemik mineral bozuklukları kısmen düzelse de nakil sonrası dönemde kortikosteroidler başta olmak üzere verilen tedaviler de kemik kaybına yol açmaktadır.

Bu çalışmanın amacı da renal nakilli hastalarda noninvaziv yöntemlerin kemik mineral bozukluklarının tanısında etkisinin gösterilmesidir. Bu çalışmanın primer sonlanım hedefi renal nakilli hastalarda dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsünü gösteren biyokimyasal belirteçler (beta crosslaps, osteokalsin, 25 hidroksi vitamin D, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, parathormon) arasındaki ilişkiyi göstermektir. İkincil sonlanım hedefi ise cinsiyete göre biyokimyasal belirteçler arasındaki farkı belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

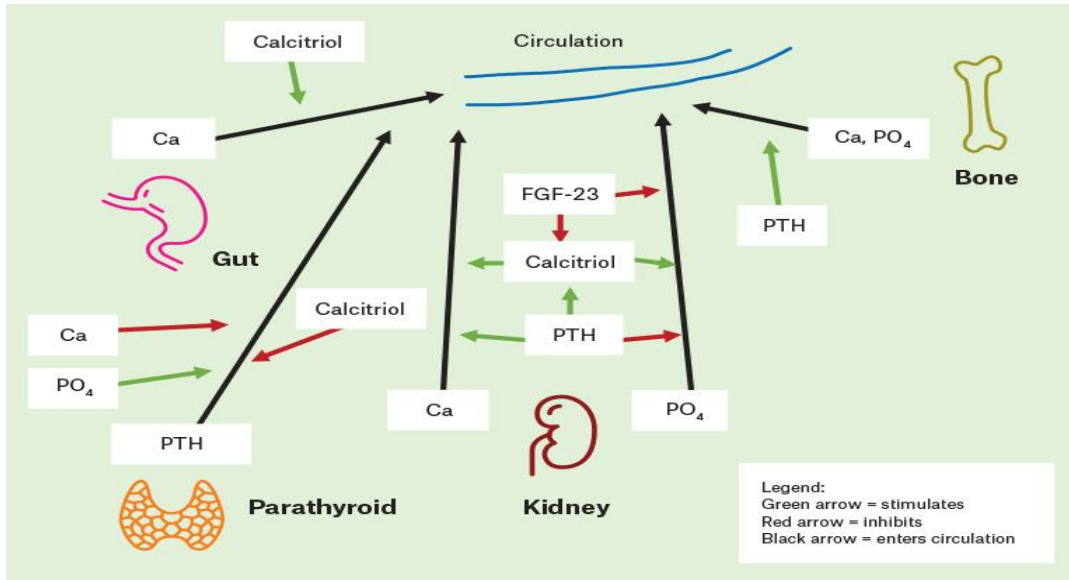
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI MİNERAL KEMİK BOZUKLUKLARI

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde kemik mineral bozuklukları önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Kronik böbrek hastalığı mineral kemik bozukluklarının (KBH-MKB) bileşenleri kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), vitamin d metabolizma bozuklukları (laboratuar anormallikleri); kemik hastalığı (kemik döngüsü, mineralizasyon, hacim, lineer büyüme); vasküler yumuşak doku kalsifikasyonu olarak üçe ayrılır.

KBH-MKB'nin kemik anormalliklerinin bir bileşeni de renal osteodistrofidir. Renal osteodistrofi terimi kemik biyopsisi ile gösterilen kemik morfolojisindeki değişiklikleri tanımlamak için kullanılır (2). Renal osteodistrofi kemik biyopsisi ile ayırt edilen yüksek döngülü kemik hastalığı, düşük döngülü kemik hastalığı ve miks kemik hastalığı olarak adlandırılan klinik tablolarla karşımıza çıkar. Kemik anormalliklerinin diğer bileşenleri diyaliz ilişkili amiloidoz ve osteoporoz renal osteodistrofi tanımına dâhil değildir (3).

Renal osteodistrofi tüm bu bozuklukları tanımlamada yetersiz kaldığından 2005 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) toplantısında Kronik Böbrek Hastalığı Mineral ve Kemik Bozuklukları tanımı geliştirilmiştir (4).

Kronik böbrek hastalığında kemik mineral bozukluklarının patofizyolojisi oldukça karışıktır. Böbrek, paratiroid bezi, kemik, barsak ve damar sistemi arasında geçen bir ilişki mevcuttur.



Şekil 2.1. KBH hastalarında mineral kemik bozukluklarının patofizyolojisi.

Kronik böbrek hastalığında nefronların sayıca azalmasıyla fosfat retansiyonu gelişir. Artan fosfat yüküne yanıt olarak osteosit ve osteoblastlardan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) salgılır. FGF-23 etki gösterebilmek için klotho proteinine ihtiyaç duyar. Böbreklerden ve barsaklardan fosfat Emilimini azaltır. 25 hidroksi vitamin D'nin 1, 25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşümünü engeller. FGF-23 aynı zamanda paratiroid bezinden PTH salgısını da baskılar. KBH hastalarında yüksek FGF-23 konsantrasyonuna rağmen PTH seviyelerinin yüksek olmasının sebebi paratiroid bezinin FGF-23'e karşı dirençli olmasındandır. Bu direncin sebebi FGF-23 etkisinin görülmesi için gerekli olan klotho proteininin KBH seyrinde azalmasıyla ilgili olabilir. Artan PTH fosforun proksimal tübülden yeniden Emilimini azaltır, kemikten kalsiyum salınımına yol açar ve 1 alfa hidroksilaz enzimini uyarak böbrekten kalsitriol üretimini artırır. Böylelikle fosfat dengesi korunmaya çalışılır. KBH'nin ileri evrelerinde PTH ve FGF-23 kompensatuar artışı yetersiz kalır ve hiperfosfatemi gelişir. Fosfat retansiyonunun artması, azalan serum kalsiyum düzeyi ve kalsitriol sentezinin azalması sekonder hiperparatiroidinin gelişmesine neden olur (Şekil 2.1). Hiperfosfatemi nedenli artan fosfatüri ve tübüler fosfat konsantrasyonu böbrek hasarını ağırlaştırabilir ve KBH'nin daha hızlı ilerlemesine yol açabilir (5).

KBH'de kemik hastalığının tanısı ve sınıflandırılmasında altın standart test kemik biyopsisidir. Kemik biyopsisi invaziv ve maliyetli olduğundan kemik döngüsünün teşhisi ve izlenmesi için çeşitli kemik biyobelirteçleri kullanılmıştır. Ne yazık ki hepsinde renal kemik hastalığının değerlendirilmesinde sıkıntılar vardır. PTH kemik döngüsünden ziyade paratiroid bezinin aktivitesinin daha iyi bir göstergesi olsa da PTH düzeyi geleneksel olarak kemik döngüsünün bir belirteci olarak kullanılmıştır. KDIGO kılavuzları PTH'nin kemiğe

spesifik ALP ile birlikte kullanılmasını önermektedir. Çünkü bu belirteçlerin yüksek ve düşük seviyeleri altta yatan kemik döngüsü ile ilişkilidir (6).

KBH’de mineral kemik bozuklukları 5 gruba ayrılır.

- 1) Osteotis fibrozis sistika: Sekonder hiperparatiroidizme bağlı yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir.
- 2) Adinamik kemik hastalığı: Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek doz vitamin D tedavisi sonucu paratiroid bezleri baskılanmakta ve adinamik kemik hasarı izlenmektedir. Adinamik kemik hastalığı düşük kemik döngüsü ile ilişkilidir. PTH seviyeleri düşüktür.
- 3) Osteomalazi: Anormal mineralizasyonla birlikte düşük kemik döngüsüyle karakterizedir. Alüminyum bazlı fosfat bağlayıcıların kullanılmaması ve diyalizattaki suyun arıtılmasıyla osteomalazi görülme sıklığı azalmıştır.
- 4) Miks üremik osteodistrofi: Yüksek veya düşük kemik döngüsü ve anormal mineralizasyon ile karakterizedir.
- 5) Kemik kistleri: Uzun süreli diyaliz hastalarında ortaya çıkar ve beta-2 mikroglobulin ile ilişkili amiloid birikintilerinden kaynaklanan kemik kistleri ortaya çıkar.

2.2. OSTEOPOROZ

Osteoporoz ise düşük kemik kütlesinin yanında kemiğin mikro-mimarisinin de bozulduğu metabolik bir kemik hastalığıdır. En önemli komplikasyonu kemik kırıkları olup bu durum da çeşitli sağlık sorunlarına ve ölüme yol açabilmektedir.

Osteoporoz tanısı için önerilen DEXA ile kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümüdür. DEXA ile taranan kemik alanına düşen kemik mineral yoğunluğu ölçülmektedir fakat DEXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken t ve z skorları kullanılır. T skoru hastanın ölçülen kemik mineral yoğunluğunun aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin kemik mineral yoğunlukların ortalamasının kaç standart sapma üstünde veya altında olduğunun ifadesidir. T skoru postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmaktadır. Z skoru ise hastanın kemik mineral yoğunluğunun aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki kişilerin kemik mineral yoğunlukların ortalamasının kaç standart sapma üstünde veya altında olduğunun ifadesidir. Z skoru premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) tanısal kriterlerinde DEXA ölçümleri lomber vertebra ve femur boyun bölgesinden yapılır (7).

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Osteoporoz Tanımı.

SINIFLAMA	T SKORU
Normal	-1 ve üzeri
Osteopeni	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	-2.5 ya da daha düşük

2.3. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

Vitamin D düzeyini belirlemek için 25 hidroksi vitamin D düzeyi kullanılır. Serum vitamin D düzeyi >20 nanogram/mililitre (ng/ml) ise bu düzey kemik sağlığı için yeterli kabul edilir. 30-50 ng/ml arasındaki değerler kemik dışı etkiler için yeterli kabul edilir. 10-20 ng/ml arasındaki değerler vitamin D yetersizliği, <10 ng/ml ise vitamin D eksikliği olarak kabul edilir.

Tablo 2.2. Vitamin D Düzeylerine Göre Sınıflandırma.

SINIFLAMA	25 HİDROKSİ VİTAMİN D
Vitamin D yetersizliği	10-20 ng/ml
Vitamin D eksikliği	<10 ng/ml
Vitamin D düzeyi yeterli	>20 ng/ml

2.4. RENAL NAKİLLİ HASTALARDA OSTEOPOROZ

Renal nakilli hastalarda da osteoporoz ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. KBH'de var olan hiperparatiroidi tablosu üzerine nakil sonrası steroid, siklosporin gibi ajanların da kullanımı kemik kaybını arttırmaktadır (8, 9).

Steroid osteoklastların aktivitesini arttırırken osteoblastlara da toksik etki gösterir (10). Barsak ve böbrekten kalsiyum emilimini azaltarak sekonder hiperparatiroidizme katkıda bulunur. Steroidin kemik metabolizmasına bu etkilerinden dolayı böbrek nakilli hastalarda mümkünse hiç kullanılmaması, kullanılırsa da en düşük dozda kullanılması önerilmektedir (11-14).

Fare deneyleri üzerinde yapılan çalışmalarda takrolimus ve siklosporinin osteoporoz ile ilişkisi gösterilmişken böbrek nakilli hastalarda yapılan çalışmalarda ise takrolimus ve siklosporin kullanımının osteoporoz ile ilişkisi saptanmamıştır (15, 16).

Birçok çalışma nakil hastalarında kemik kütlelerinin azaldığını göstermiştir. Cruz ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada kemik döngüsü belirteçleri (idrar piridinolin,

deoksipiridinolin, parathormon, osteokalsin) yüksek olanların takiplerinde kemik kayıplarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (17).

2.5. KEMİK TURNOVER MARKERLARI

Kemiğin yapımı ve yıkımı sırasında kanda ve idrarda bazı maddelerin miktarı değişir ve bunlara kemik turnover markerları ismi verilir. Kemik turnover markerları osteoblastlardan salgılanan kemik yapım markerları ve osteoklastlardan salgılanan kemik yıkım markerlarıdır (18).

Beta crosslaps (beta-ctx) kemik yıkım markeri olarak kullanılırken alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin, Tip 1 N pro-kollajen peptidleri (PINP) kemik yapım markeri olarak kullanılır (19). Uluslararası Osteoporoz Vakfı serum PINP düzeyinin yapım markeri, beta-ctx düzeyinin ise yıkım markeri olarak kullanılmasını önermektedir (7).

Brown ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik turnover markerlarının postmenopozal kadınlarda osteoporozun teşhisinde faydalı olmadığı gösterilmiştir (20). Bunun sebebi olarak da postmenopozal dönemde östrojen azalmasına bağlı olarak kemik turnover markerlarında artış izlenmesi gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kemik turnover markerları osteoporoz tedavi takibinde umut verici bir yöntem olarak değerlendirilmiştir (20). Buna karşın çeşitli çalışmalarda da yüksek kemik turnover markerlarının artan kemik döngüsü ile ilişkili olduğu ve kemik kalitesinde bozulmaya yol açtığını göstermektedir (21).

Biz de bu çalışmamızda renal nakilli hastalarda kemik mineral yoğunluklarını değerlendirmeyi, kemik turnover markerları ile kemik mineral yoğunluk ölçümleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi planladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel klinik çalışmaya Ağustos 2023 ile Kasım 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi Nefroloji polikliniğine başvuran renal nakilli 18 yaş üstü hastalar dâhil edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay Tarihi: 13.12.2023 ve Karar No: 2023/0877).

Çalışmaya Alınma Kriterleri: Renal nakilli olup 18 yaşından büyük olan hastalar

Çalışmaya Alınmama Kriterleri: Gebelik durumu bulunanlar, GFR:15 ml/dk/1.73 m²'ten düşük olanlar, medikal kayıtlarına ulaşılamayan hastalar, son 1 yıl içinde KMY ölçümü bulunmayanlar, otomasyon sisteminde düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25 hidroksi vitamin D, beta-ctx, osteokalsin düzeyi bulunmayanlar

ÇALIŞMA TASARIMI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ağustos 2023 ile Kasım 2023 tarihleri arasında Nefroloji polikliniklerine başvuran renal nakilli hastaların dosyaları ve dijital kayıtları incelendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), renal nakil yılları, kullanmakta oldukları tedavi özellikleri hasta dosya kayıtlarından elde edildi. Dijital verilerden düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25 hidroksi vitamin D, beta-ctx, osteokalsin her hasta için ayrı olarak kayıt edildi. Radyolojik verilerden KMY ölçümünden femur ve L1-L4 t veya z skorları, kemik mineral yoğunlukları her hasta için ayrı olarak kayıt edildi. Katılımcılar kemik mineral yoğunluk ölçümüne göre gruplandırıldı ve laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırıldı.

3.1. TANIMLAMALAR

Osteoporotik: Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 standart deviation (SD) ya da daha fazla altında olması, t/z skorunun -2.5 veya daha altında olmasıdır (7).

Osteopenik: Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ila 2.5 SD altında olması, t/z skorunun -1 ila -2.5 arasında olmasıdır (7).

Osteoporoz ya da osteopenisi bulunmayanlar: Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olması, t/z skoru -1 ve üzeri olmasıdır (7).

t skoru: postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde kullanıldı.

z skoru: premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde kullanıldı.

Vitamin D eksikliği: 25 hidroksi vitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olmasıdır (7).

Vitamin D yetersizliği: 25 hidroksi vitamin D düzeyinin 10 ile 20 ng/ml'nin arasında olmasıdır (7).

3.2. ÖLÇÜMLER

Biyokimyasal ölçümler: düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25 hidroksi vitamin D, beta-ctx, osteokalsin

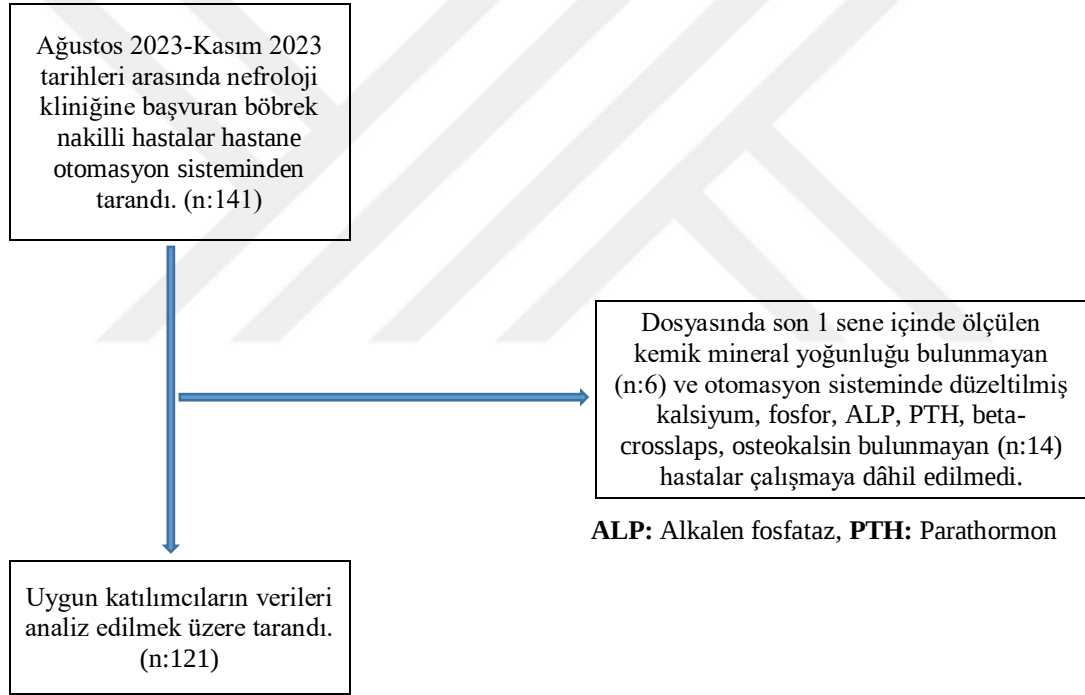
Radyolojik ölçümler: Kemik mineral yoğunluk ölçümlerinden t ve z skorları, kemik mineral yoğunlukları

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart deviasyon (SD), sayı ve % frekanslar olarak hesaplandı. Kategorik veriler arasındaki ilişki X^2 testi ile değerlendirildi. Ölçümle elde edilen sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasında anlamlı fark bulunduğunda, anlamlılığın kaynağı Post-Hoc Dunn testi ile belirlendi. İstatistik anlamlılık düzeyi $P \leq 0.05$ kabul edildi ve istatistiksel analizler SPSS (version 23.0, SPSS Inc, Chicago, IL) ile yazıldı. ROC analizi kemik turnover markerlarının osteoporozu tespit etmedeki sensitivite ve spesifitesini değerlendirmek için kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Ağustos 2023 ile Kasım 2023 tarihleri arasında nefroloji kliniği tarafından böbrek nakilli olarak takip edilen 141 hastanın arşiv kayıtları incelendi. Dosyasında son 1 sene içinde ölçülen kemik mineral yoğunluğu bulunmayan 6 hasta ve otomasyon sisteminde düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, beta-ctx ve osteokalsin düzeyleri eksik olan 14 hasta çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya uygun 121 hastanın verileri analiz edilmek üzere derlendi (Şekil 4.1).

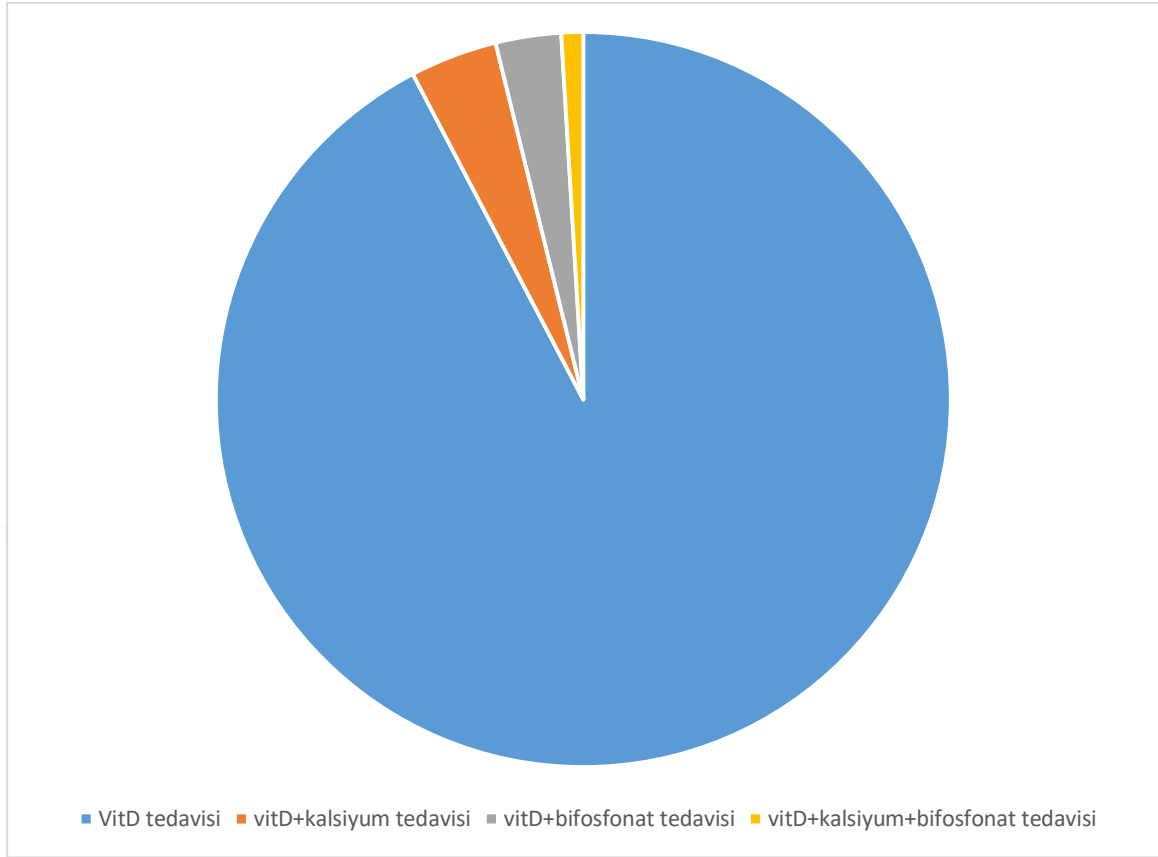


Şekil 4.1. Hasta Akış Şeması.

Hastaların temel klinik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışmaya 44'ü kadın olmak üzere 121 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53.17 ± 11.24 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 53.72 ± 10.81 yıl, kadınların yaş ortalaması 52.20 ± 12.02 yıl olarak hesaplandı. Hastaların nakil yılı ortalaması 16.92 ± 8.29 yıl olarak saptandı. Yüz altı (%87.60) hasta nakil sonrası tedavi olarak steroid kullanmakta idi.

Yüz dört (%85.95) hasta ise kemik mineral metabolizması ile ilgili ilaç kullanmakta idi. Yedi hasta (%6,73) aktif vitamin D, 89 hasta (%85,57) vitamin D, 4 hasta (%3.84)

vitamin D ve kalsiyum, 3 hasta (%2.88) vitamin D ve bifosfonat, 1 hasta (%0.96) vitamin D, kalsiyum ve bifosfonat tedavisi almakta idi.



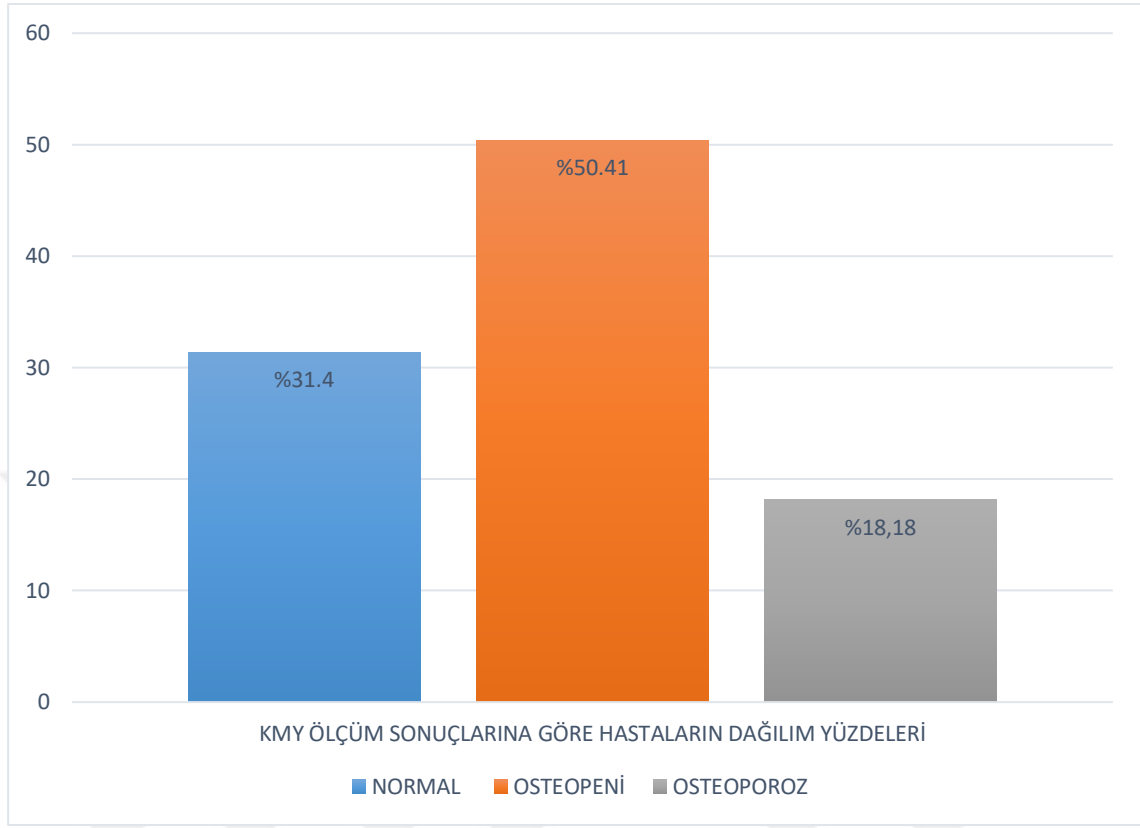
Şekil 4.2. Kemik Mineral Metabolizması İle İlgili Kullanılan İlaçların Hastalardaki Dağılım Yüzdeleri.

Tablo 4.1. Hastaların temel klinik özellikleri.

Değişkenler	Tüm hastalar (n:121) Ortalama $\pm$ SD
Kadın (n, %)	44 (36.6)
Yaş (yıl)	53.17 $\pm$ 11.24
Nakil zamanı (yıl)	16.92 $\pm$ 8.29
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9.35 $\pm$ 0.57
Fosfor (mg/dl)	3.40 $\pm$ 0.63
ALP (IU/L)	79.73 $\pm$ 31.73
Parathormon (ng/l)	76.45 $\pm$ 57.54
25 hidroksi vitamin D (mcg/l)	30.65 $\pm$ 15.44
Beta-ctx (ng/ml)	0.55 $\pm$ 0.35
Osteokalsin (ng/ml)	30.87 $\pm$ 34.26
Vitamin D tedavisi (n, %)	96 (79.33)
Vitamin D + kalsiyum tedavisi (n, %)	4 (3.3)
Vitamin D + bifosfonat tedavisi (n, %)	3 (2.47)
Vitamin D + kalsiyum + bifosfonat tedavisi (n, %)	1 (0.82)
Steroid tedavisi (n, %)	106 (87.60)
Paratiroid operasyonu (n, %)	1 (0.82)

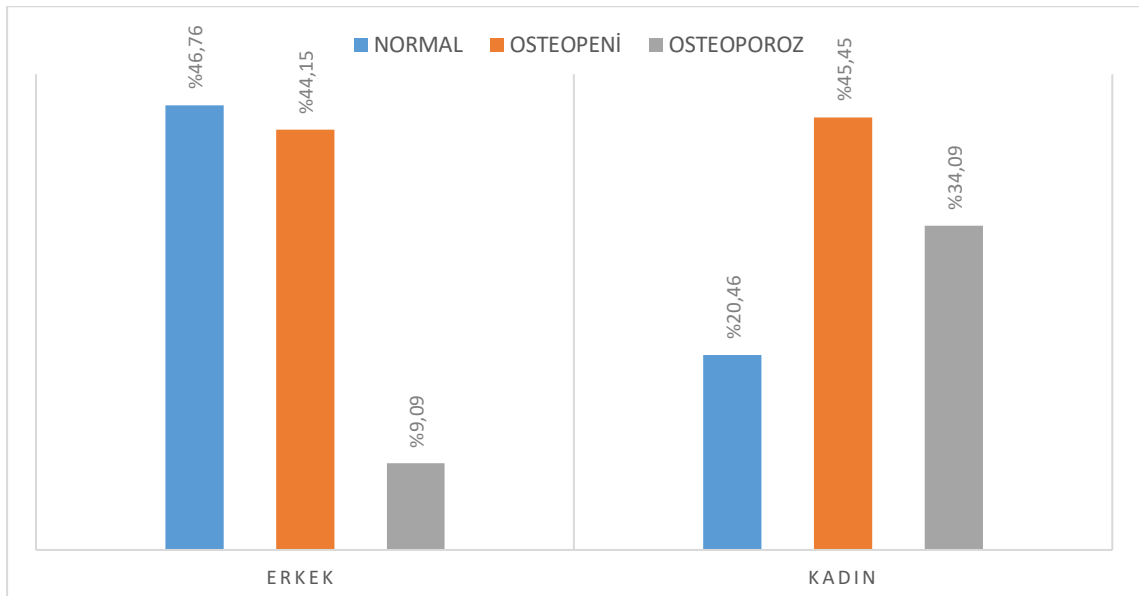
ALP: Alkalen fosfataz, Beta-ctx: beta crosslaps.

Femur ve/veya lomber vertebrada saptanan KMY ölçümlerine göre hastalar gruplandırıldı. Otuz sekiz (%31.40) hasta normal, 61 (%50.41) hasta osteopenik, 22 (%18.18) hasta osteoporotik olarak saptandı (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. KMY Ölçüm Sonuçlarına Göre Hastaların Dağılım Yüzdeleri.

Osteoporoz tespit edilen hastaların 15'i kadın (%68.18), 7'si erkek (%31.81) idi. Osteopenili hastaların 41'i erkek (%67.21), 20'si kadın (%16.52) idi. Cinsiyetlere göre KMY sonuçları Şekil 4.4.'de gösterilmiştir. Erkeklerde osteoporoz oranı % 9.09, kadınlarda osteoporoz oranı %34.09; erkeklerde osteopeni oranı %44.15, kadınlarda osteopeni oranı %45.45 idi (Şekil 4.4.).

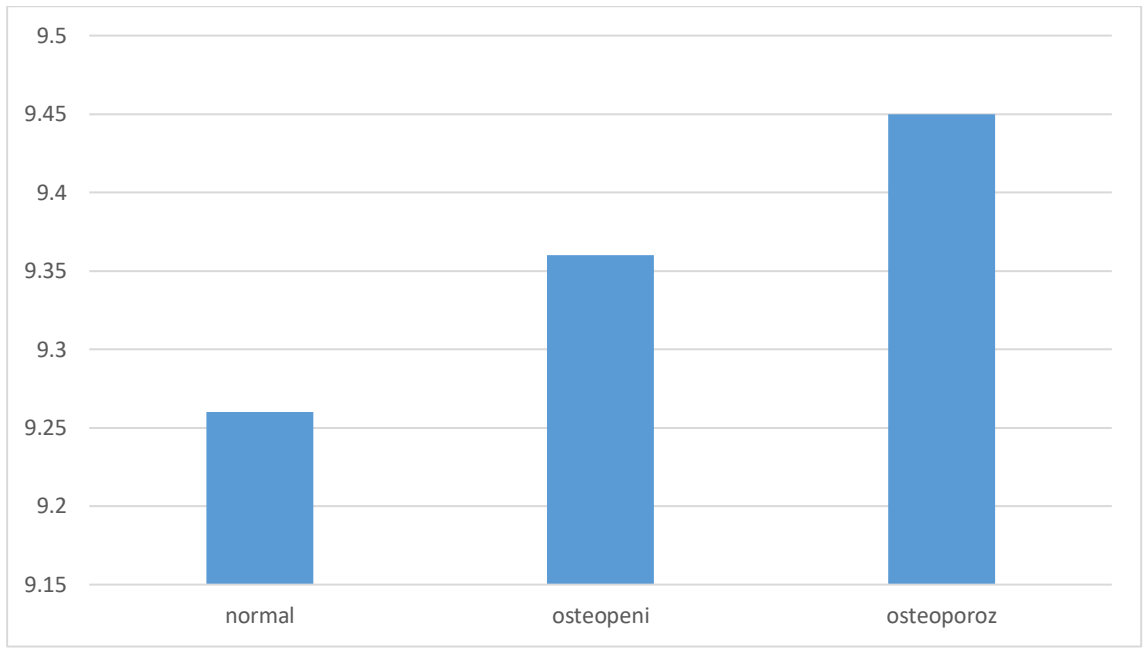


Şekil 4.4. Cinsiyete Göre KMY Sonuçlarının Hasta Dağılım Yüzdeleri.

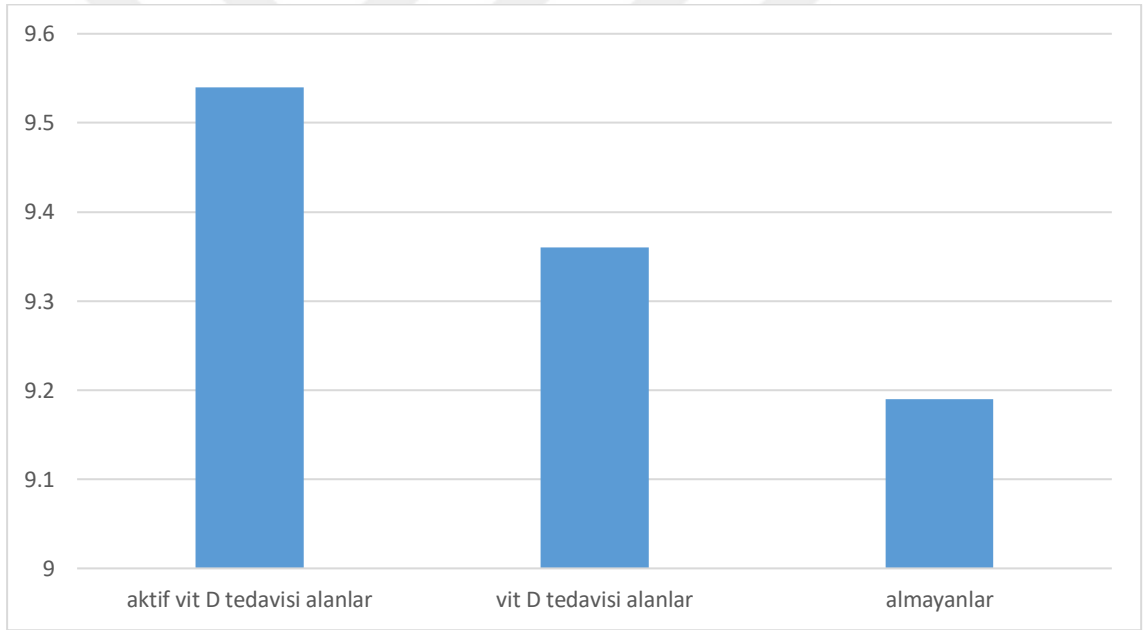
Erkeklerde femur boynu KMY ölçümlerinin ortalaması $905.18 \pm 144.94 \text{ g/cm}^2$, kadınlarda femur boynu KMY ölçümlerinin ortalaması $790.29 \pm 125.44 \text{ g/cm}^2$; erkeklerde L1-L4 KMY ölçümlerinin ortalaması $1190.36 \pm 169.16 \text{ g/cm}^2$, kadınlarda L1-L4 KMY ölçümlerinin ortalaması $1049.79 \pm 175.34 \text{ g/cm}^2$ olarak hesaplandı. Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p:0.00$).

Osteoporoz saptanan 22 hastadan 19 hastanın (%86.36) vitamin D tedavisi, 2 hastanın (%9.09) vitamin d + bifosfonat tedavisi, 1 hastanın (%4.54) ise vitamin D + kalsiyum + bifosfonat tedavisi aldığı görüldü.

Osteoporoz tespit edilen hastalarda düzeltilmiş kalsiyum ortalaması $9.45 \pm 0.71 \text{ mg/dl}$, osteopeni tespit edilen hastalarda $9.36 \pm 0.50 \text{ mg/dl}$, KMY ölçümleri normal olanlarda ise $9.26 \pm 0.60 \text{ mg/dl}$ olarak hesaplandı. Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Erkeklerde kalsiyum ortalaması $9.34 \pm 0.62 \text{ mg/dl}$, kadınlarda kalsiyum ortalaması $9.36 \pm 0.48 \text{ mg/dl}$ olarak hesaplandı. Aktif vitamin D tedavisi alanların kalsiyum ortalaması $9.54 \pm 0.74 \text{ mg/dl}$, vitamin D tedavisi alanların kalsiyum ortalaması $9.36 \pm 0.56 \text{ mg/dl}$, vitamin D tedavisi almayanların ortalaması $9.19 \pm 0.55 \text{ mg/dl}$ olarak hesaplandı. Bu gruplar arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların kalsiyum değerleri ve vitamin D tedavisi alması ile kemik mineral yoğunlukları arasında istatistiksel açıdan korelasyon saptanmadı ($p>0.05$), (Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.).

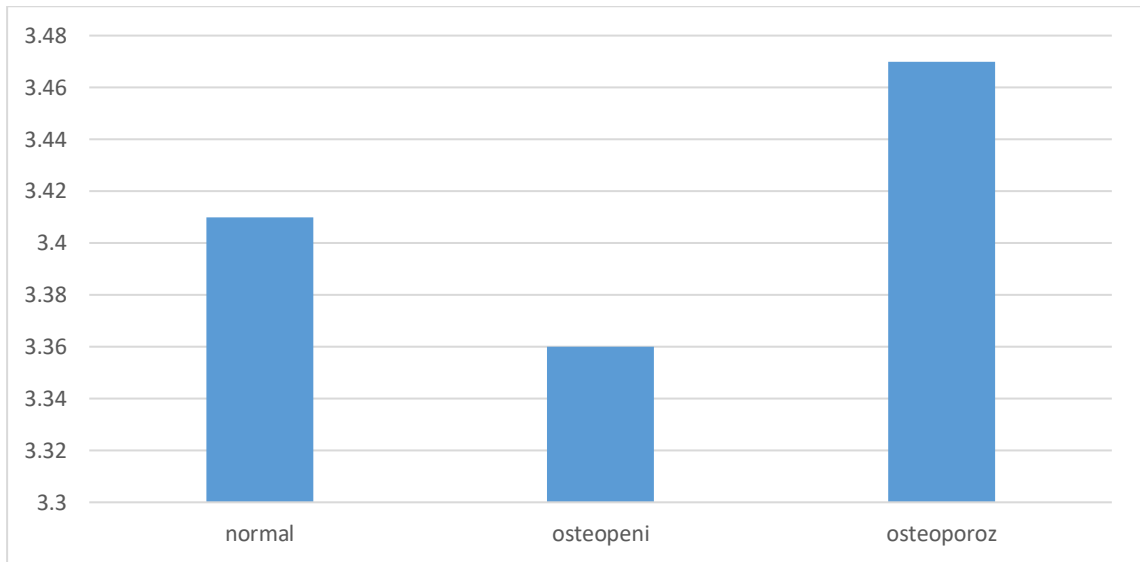


Şekil 4.5. Kemik Mineral Yoğunluklarına Göre Hastaların Kalsiyum Ortalamaları.



Şekil 4.6. Vitamin D Tedavisine Göre Hastaların Kalsiyum Ortalamaları.

Osteoporoz tespit edilen hastalarda fosfor ortalaması 3.47 ± 0.75 mg/dl, osteopeni tespit edilen hastalarda 3.36 ± 0.64 mg/dl, KMY ölçümleri normal olanlarda ise 3.41 ± 0.54 mg/dl olarak hesaplandı. Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Erkeklerde fosfor ortalaması 3.27 ± 0.58 mg/dl, kadınlarda fosfor ortalaması 3.62 ± 0.65 mg/dl olarak saptandı. Hastalarda fosfor değerleri ile kemik mineral yoğunlukları arasında istatistiksel açıdan korelasyon saptanmadı ($p>0.05$), (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. Kemik Mineral Yoğunluklarına Göre Hastaların Fosfor Ortalamaları.

Osteoporoz tespit edilen hastalarda ALP ortalaması 89.95 ± 56.34 μ /l, osteopeni tespit edilen hastalarda ALP ortalaması 73.24 ± 21.69 μ /l, KMY ölçümleri normal olanlarda ise 84.23 ± 23.43 μ /l olarak hesaplandı. Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bu gruplarda ALP düzeylerinin cinsiyete göre farklılıkları değerlendirildi. Osteoporotik erkeklerde ALP ortalaması 71.14 ± 16.70 μ /l, osteopenik erkeklerde 70.80 ± 18.05 μ /l, KMY ölçümleri normal olanlarda ise 86.96 ± 23.74 μ /l olarak hesaplandı. Erkeklerde ALP düzeyleri ile KMY ölçümleri pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p:0.01$). Osteoporotik kadınlarda ise ALP ortalaması 98.73 ± 66.20 μ /l, osteopenik kadınlarda 77.26 ± 27.97 μ /l, KMY ölçümleri normal olanlarda 77.60 ± 21.18 μ /l olarak hesaplandı. Kadınlarda ise ALP düzeyleri ile KMY ölçümleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Vitamin D eksikliği olanlarda ALP ortalaması 83.72 ± 27.73 μ /l, vitamin D yetersizliği olanlarda ALP ortalaması 84.91 ± 41.59 μ /l, vitamin D düzeyi normal olanlarda ALP ortalaması 72.31 ± 20.30 μ /l olarak hesaplandı (Tablo 4.2.). Bu gruplar arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların tamamı değerlendirildiğinde ise ALP değerleri ile kemik mineral yoğunlukları arasında istatistiksel açıdan korelasyon saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 4.3.).

Tablo 4.2. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve D Vitamini Düzeylerine Göre ALP Ortalamaları ve ALP İle Aralarındaki İlişki.

	ALP	
	Ortalama ± SD (iu/l)	P
Vitamin D Düzeyi		
Normal	72.31 ± 20.30	>0.05
Eksiklik	83.72 ± 27.73	
Yetersizlik	84.91 ± 41.59	
Kemik Mineral Yoğunluğu		
Normal	84.23 ± 23.43	>0.05
Osteopeni	73.24 ± 21.69	
Osteoporoz	89.95 ± 56.34	

ALP: Alkalen Fosfataz

Tablo 4.3. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve D Vitamini Düzeyleri İle ALP Arasındaki İlişki.

	ALKALEN FOSFATAZ	
	P	r
Vitamin D düzeyi	>0.05	-
L1-L4/Femur KMY	>0.05	-

ALP: Alkalen Fosfataz

Osteoporoz tespit edilen hastalarda PTH ortalaması 104.09 $\pm$ 102.36 ng/l, osteopeni tespit edilen hastalarda PTH ortalaması 72.49 $\pm$ 39.69 ng/l, KMY ölçümleri normal olanlarda ise 66.80 $\pm$ 40.76 ng/l olarak hesaplandı. Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05). Erkeklerde PTH ortalaması 72.89 $\pm$ 62.31 ng/l, kadınlarda PTH ortalaması 82.68 $\pm$ 48.12 ng/l olarak hesaplandı. PTH düzeyi ile femur ve L1-L4 kemik yoğunluğu arasında istatistiksel açıdan bir korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.4. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümlerine Göre PTH Ortalamaları ve PTH İle Arasındaki İlişki.

Kemik Mineral Yoğunluğu	PTH	
	Ortalama $\pm$ SD (ng/l)	P
Normal	66.80 $\pm$ 40.76	>0.05
Osteopeni	72.49 $\pm$ 39.69	
Osteoporoz	104.09 $\pm$ 102.36	

PTH: Parathormon

Tablo 4.5. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri İle PTH Arasındaki İlişki.

	PARATHORMON	
	P	r
L1-L4 Kemik Mineral Yoğunluğu	>0.05	-
Femur Kemik Mineral Yoğunluğu		

Vitamin D düzeyinin erkeklerde ortalaması 31.53 ± 12.90 mcg/l, kadınlarda ortalaması 29.10 ± 19.16 mcg/l olarak hesaplandı. Aktif vitamin D alanların vitamin D düzeylerinin ortalaması 34.51 ± 9.66 mcg/l, vitamin D alanların vitamin D düzeylerinin ortalaması 31.49 ± 16.27 mcg/l, vitamin D tedavisi almayanların ortalaması 24.26 ± 10.51 mcg/l olarak hesaplandı. Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Osteoporoz tespit edilen kişilerde vitamin D düzeylerinin ortalaması 39.29 ± 23.14 mcg/l, osteopeni tespit edilen kişilerde vitamin D düzeylerinin ortalaması 31.21 ± 13.67 mcg/l, KMY ölçümleri normal olanlarda vitamin D düzeylerinin ortalaması 24.74 ± 9.25 mcg/l olarak hesaplandı (Tablo 4.6.). Osteoporozu olan 22 hastadan 21'inin (%95.45), osteopenisi olan 61 hastadan 54'ünün (% 88.52) vitamin D tedavisi almakta olduğu belirlendi. Vitamin D düzeyi ile L1-4 kemik yoğunluğu ölçümü arasında ($r=-0.24$, $p=0.007$) ve femur boynu kemik yoğunluğu ölçümü arasında ($r=-0.25$, $p=0.004$) negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 4.7.). Vitamin D düzeyi ile femur/L1-L4 osteoporoz varlığı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.32$, $p=0.000$).

Tablo 4.6. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve D Vitamini Tedavisine Göre Vitamin D Düzeylerinin Ortalamaları ve Vitamin D İle Aralarındaki İlişki.

	VİTAMİN D	
	Ortalama ± SD (mcg/l)	P
Vitamin D Tedavisi		
Aktif vitamin D alanlar	34.51 ± 9.66	>0.05
Vitamin D alanlar	31.49 ±16.27	
Vitamin D almayanlar	24.26 ± 10.51	
Kemik Mineral Yoğunluğu		
Normal	24.74 ± 9.25	0.02
Osteopeni	31.21 ± 13.67	
Osteoporoz	39.29 ± 23.14	

Tablo 4.7. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri İle Vitamin D Düzeyi Arasındaki İlişki.

	25 HİDROKSİ VİTAMİN D	
	P	r
L1-L4 Kemik Mineral Yoğunluğu	0.007	-0.24
Femur Kemik Mineral Yoğunluğu	0.004	-0.25

Kemik yıkım markerlarından beta-ctx'in erkeklerdeki ortalaması 0.48 ± 0.24 ng/ml, kadınlardaki ortalaması 0.67 ± 0.46 ng/ml olarak hesaplandı. Osteoporoz tespit edilen hastalarda beta-ctx ortalaması 0.66 ± 0.50 ng/ml, osteopeni tespit edilen hastalarda beta-ctx ortalaması 0.51 ± 0.28 ng/ml, KMY ölçümleri normal olan hastalarda beta-ctx ortalaması 0.54 ± 0.34 ng/ml olarak hesaplandı (Tablo 4.8.). Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Beta-ctx düzeyi ile femur kemik mineral yoğunluğu arasında ($p=0.14$) ve L1-4 kemik mineral yoğunluğu arasında ($p=0.16$) istatistiksel açıdan korelasyon saptanmadı. Beta-ctx düzeyi ile femur/L1-4 osteoporoz varlığı arasında da istatistiksel açıdan korelasyon bulunamadı ($p=0.27$). Vitamin D düzeyi ile beta-ctx arasında da istatistiksel açıdan korelasyon bulunamadı ($p>0.05$). Beta-ctx ile PTH ($r=0.20$, $p=0.025$), fosfor ($r=0.32$, $p=0.000$), ALP ($r=0.56$, $p=0.000$) arasında istatistiksel açıdan pozitif yönde bir korelasyon saptandı (Tablo 4.9.).

Tablo 4.8. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümlerine Göre Beta-ctx Ortalamaları ve Beta-ctx İle Arasındaki İlişki.

Kemik Mineral Yoğunluğu	BETA-CTX	
	Ortalama $\pm$ SD (ng/ml)	P
Normal	0.54 ± 0.34	>0.05
Osteopeni	0.51 ± 0.28	
Osteoporoz	0.66 ± 0.50	

Beta-ctx: Beta crosslaps

Tablo 4.9. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve Vitamin D, PTH, Fosfor, ALP Düzeyleri İle Beta-ctx Arasındaki İlişki.

	BETA-CTX	
	P	r
Vitamin D düzeyi	>0.05	-
Femur/ L1-L4 Kemik Mineral Yoğunluğu	>0.05	-
PTH	0.025	0.20
Fosfor	0.000	0.32
ALP	0.000	0.56

Beta-ctx: Beta crosslaps, **PTH:** Parathormon, **ALP:** Alkalen Fosfataz

Kemik yapım markerlarından osteokalsinin erkeklerdeki ortalaması 24.20 ± 11.93 ng/ml, kadınlardaki ortalaması 42.53 ± 52.97 ng/ml olarak hesaplandı. Osteoporoz tespit edilen hastalarda osteokalsinin ortalaması 50.58 ± 67.33 ng/ml, osteopeni tespit edilenlerde osteokalsinin ortalaması 26.25 ± 21.30 ng/ml, KMY ölçümleri normal olanlarda osteokalsinin ortalaması 26.86 ± 14.66 ng/ml olarak hesaplandı (Tablo 4.10.). Bu gruplar arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Osteokalsin ile femur kemik yoğunluğu arasında istatistiksel açıdan negatif yönde bir korelasyon saptandı ($r=-0.18$, $p=0.049$). Osteokalsin ile L1-L4 kemik yoğunluğu arasında ise korelasyon saptanmadı ($p=0.68$). Osteokalsin ile L1-L4/femur osteoporoz varlığı arasında istatistiksel açıdan pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($r=0.20$, $p=0.024$). Vitamin D düzeyi ile osteokalsin arasında korelasyon saptanmadı ($p=0.44$), (Tablo 4.11.).

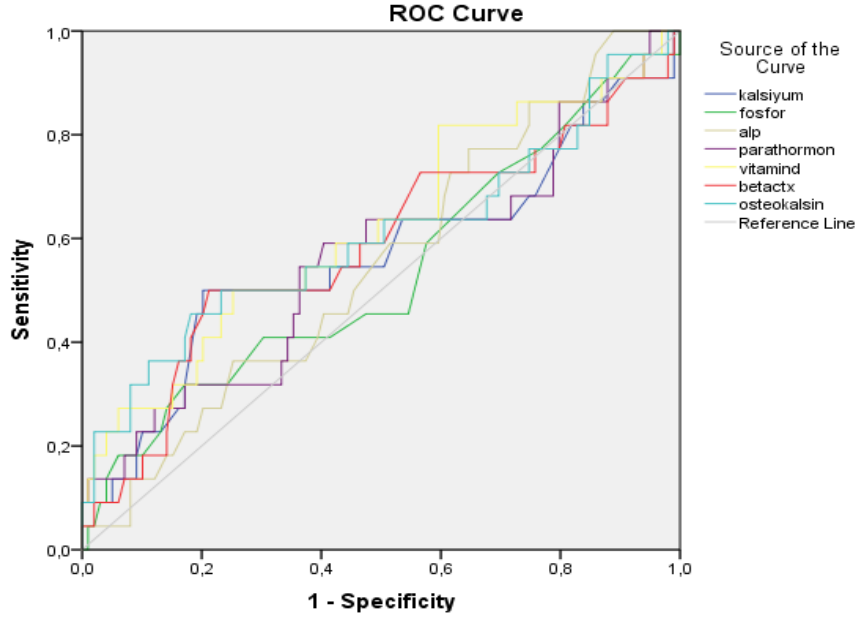
Tablo 4.10. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümlerine Göre Osteokalsin Ortalamaları ve Osteokalsin İle Aralarındaki İlişki.

	OSTEOKALSİN	
	Ortalama $\pm$ SD (ng/ml)	P
Kemik Mineral Yoğunluğu		
Normal	26.86 ± 14.66	>0.05
Osteopeni	26.25 ± 21.30	
Osteoporoz	50.58 ± 67.33	

Tablo 4.11. Hastaların Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümleri ve Vitamin D Düzeyleri İle Osteokalsin Arasındaki İlişki.

	OSTEOKALSİN	
	P	r
Vitamin D Düzeyi	>0.05	-
L1-L4 kemik mineral yoğunluğu		
Femur kemik mineral yoğunluğu	0.049	-0.18

ROC analizi ile düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25 hidroksi vitamin D, beta-ctx, osteokalsin düzeylerinin osteoporozu öngörebilirliği değerlendirildi. Düzeltilmiş kalsiyumda eğri altında kalan alan 0.56, fosfor da 0.53, ALP da 0.55, 25 hidroksi vitamin D de 0.62, beta-ctx de 0.58, osteokalsin de 0.60 olarak hesaplandı. Böylece laboratuvar parametrelerinden kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25 hidroksi vit D, beta-ctx, osteokalsinin osteoporozu öngöremediği gösterildi (Şekil 4.8.), (Tablo 4.12.).



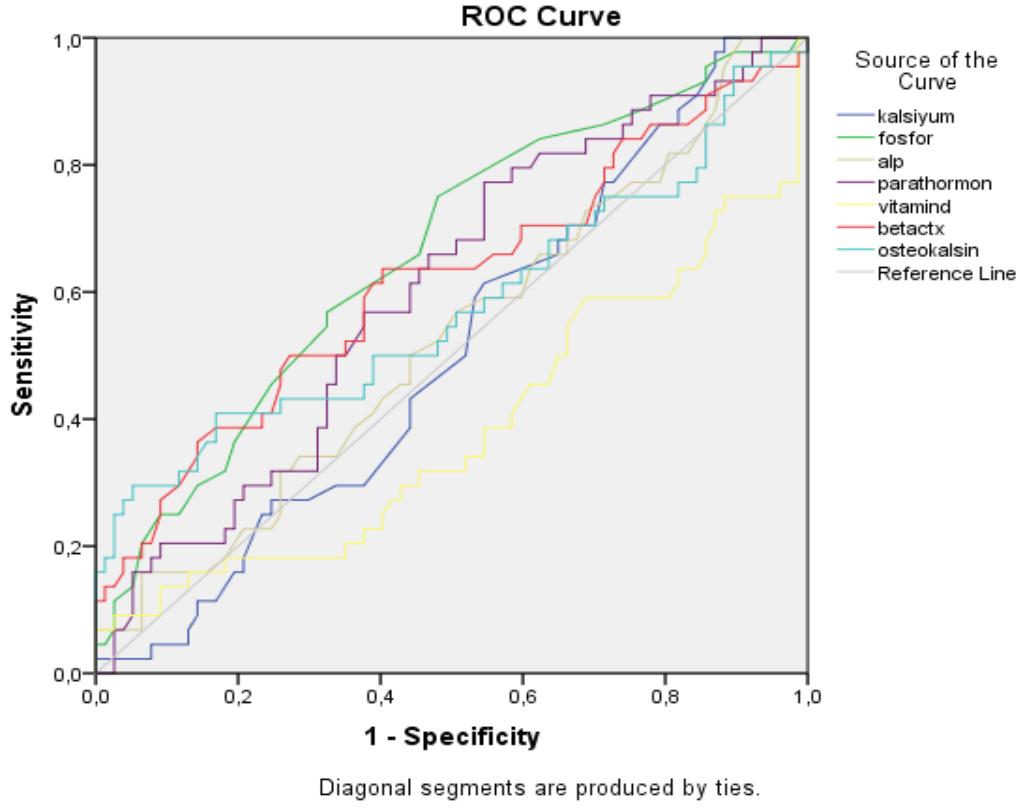
Şekil 4.8. Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25 hidroksi vitamin D, beta crosslaps (beta-ctx), osteokalsin düzeylerinin ROC analizi ile osteoporozu öngörebilirliği.

Tablo 4.12. Kalsiyum, Fosfor, ALP, PTH, 25 Hidroksi Vitamin D, Beta-ctx, Osteokalsin Düzeylerinin ROC Analizinde Eğri Altında Kalan Alanları.

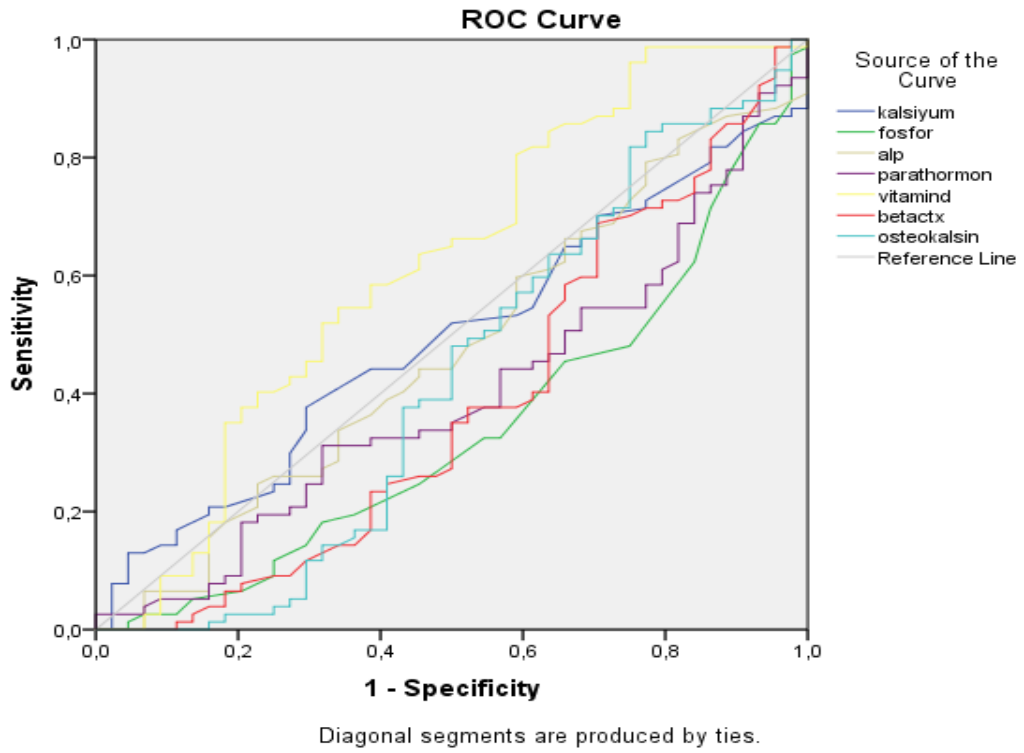
Değişkenler	Eğri Altında Kalan Alan
Kalsiyum	0.56
Fosfor	0.53
ALP	0.55
PTH	0.55
25 Hidroksi Vitamin D	0.62
Beta-ctx	0.58
Osteokalsin	0.60

ALP: Alkalen fosfataz, PTH: Parathormon, Beta-ctx: beta crosslaps

ROC analizi ile düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25 hidroksi vitamin D, beta-ctx, osteokalsin düzeylerinin kadın ve erkeklerde ayrı ayrı osteoporozu öngörebilirliği değerlendirildi. Düzeltilmiş kalsiyumda kadınlarda eğri altında kalan alan 0.50, erkeklerde eğri altında kalan alan 0.49; fosforda kadınlarda 0.66, erkeklerde 0.34; ALP’da kadınlarda 0.52, erkeklerde 0.47; 25 hidroksi vitamin D’de kadınlarda 0.38, erkeklerde 0.61; betactx’de kadınlarda 0.61, erkeklerde 0.38; osteokalsinde kadınlarda 0.57, erkeklerde 0.42 olarak hesaplandı. Böylece hastalar kadın ve erkek ayrı ayrı olarak incelendiğinde de laboratuvar parametrelerinin osteoporozu öngöremedikleri belirlendi (Şekil 4.9.), (Şekil 4.10).



Şekil 4.9. Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25 hidroksi vitamin D, beta crosslaps (beta-ctx), osteokalsin düzeylerinin kadınlarda ROC analizi ile osteoporozu öngörebilirliği.



Şekil 4.10. Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25 hidroksi vitamin D, beta crosslaps (beta-ctx), osteokalsin düzeylerinin erkeklerde ROC analizi ile osteoporozu öngörebilirliği.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda renal nakilli hastalarda kemik turnover markerlarının da dahil olduğu biyokimyasal belirteçler (düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25 hidroksi vitamin D, beta ctx, osteokalsin) ile kemik mineral yoğunluk ölçümleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bu retrospektif çalışmada Ağustos 2023 ile Kasım 2023 arasındaki böbrek nakilli hastaların dosyaları incelendi ve çalışmaya 121 hasta dâhil edildi.

Renal nakil sonrasında da kemik kaybının taranması ve tanısında önemli zorlukların devam ettiği bilinmektedir. Birkaç merkez dışında kemik biyopsisi yapılamamaktadır ve ALP gibi biyokimyasal belirteçlerin kullanımı sınırlı bir değere sahiptir. Daha yeni kemik turnover markerlarının kemik biyopsisinin eşdeğeri olarak değerlendirilebilirliğini araştıran deneysel çalışmalar devam etmektedir (22).

Bizim çalışmamızda Adeera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak erkeklerde femur ve/veya lomber bölge KMY ölçümleri kadınlara göre daha yüksek görülmüştür. Bu durum yaş ortalaması 52 olan kadın hastaların birçoğunun postmenopozal dönemde olması ile ilişkilendirilebilir (23).

Işıktaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil sonrası ilk 6 aylık takipte lomber bölgede kemik mineral yoğunluk kaybının daha fazla olduğu, bunun sebebi olarak ise nakil sonrası dönemde kullanılan steroide lomber bölgedeki trabeküler kemiğin daha duyarlı olması gösterilmiştir. Femur boynundaki kortikal kemik ise hiperparatiroidiye duyarlı olup 6 aydan sonraki takiplerde daha belirgin kemik mineral yoğunluğu kaybına yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda da hastaların lomber bölge KMY ortalaması femur boynu KMY ortalamasına göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların PTH ortalamasının 76.45 ng/l olması ve ortalama nakil yıllarının 16,9 yıl olması femur kemik yoğunluk ölçümlerinin daha düşük olmasını desteklemektedir (24).

KBH hastalarında kalsiyum düzeyinin azalması ile PTH artışı buna sekonder kemik mineral yoğunluğunda azalma meydana gelir (8,9). Böbrek naklinin ardından ilk 6 ayda bu PTH düzeyinde azalma beklenir. Ancak yapılan çalışmalarda renal nakil sonrası hastaların %30-60'ında kalıcı hiperparatiroidizm bulunmuştur. Bu yüksek PTH düzeyi de serumda kalsiyum artışına ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olur (25). Bizim

Çalışmamızda osteoporozu olan renal nakilli hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen kalsiyum ortalamasının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum da bu kişilerin PTH ortalamasının daha yüksek olması ve %95 oranında vitamin D kullanmaları ile ilişkilendirilebilir.

Yapılan çalışmalarda renal nakil sonrasında ilk 4 ayda hastaların %93'ünde orta derecede hipofosfatemî olduğu gösterilmiştir. Ancak başarılı bir nakil sonrası PTH düzeyindeki azalma ve tübüler fonksiyondaki iyileşme sayesinde fosfat düzeyinde normalleşme gözlenir (26). Bizim çalışmamızda ise hastaların fosfor ortalaması $3,4 \pm 0,63$ mg/dl olup hipofosfatemî izlenmemiştir. Bu da hastaların ortalama nakil yıllarının 16,9 yıl olması ile ilişkilendirilebilir. Çeşitli çalışmalarda fosfor düzeyinin artmasıyla kemik mineral yoğunluğunda azalma ve beta-ctx, osteokalsin düzeylerinde artma gösterilmiştir (27). Bizim hastalarımızda da fosfor düzeyinin artmasıyla KMY'nin azaldığı, aynı zamanda kemik turnover markerları olan beta-ctx ve osteokalsin düzeyinin arttığı görüldü.

ALP kemik, karaciğer, barsak, plesanta gibi dokularda ve kanda bulunan bir enzimdir. Kemik yoğunluğu düştüğü zaman osteoblastlar aktifleşerek mineralize olmayan kemik benzeri doku oluşturur. Bu osteoblastlardan kemiğe spesifik ALP salınır ve böylece serum ALP düzeyi artar (28). Total ALP osteoblast fonksiyonunun göstergesi olarak kullanılabilir ancak özgüllüğü düşüktür (29). Buna rağmen rutin tarama testi olarak sıklıkla total ALP kullanılır. Shu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total ALP ile lomber KMY arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (30). Buna karşın kesitsel bir Pakistan çalışmasında ise total ALP ile KMY arasında ilişki bulunamamıştır (31). Bizim hastalarımızda da osteoporozu olanlarda ALP ortalaması daha yüksek iken ALP ile KMY arasında ilişki bulunamamıştır. ALP düzeylerinin KMY ile ilişkisinin cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için cinsiyet gruplarına göre de değerlendirme yapıldı. Osteoporozu olan erkeklerde KMY ölçümü normal olanlara göre ALP ortalaması daha düşük bulunmuş olup kadınlarda ise bunun tersi olarak osteoporotik olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ALP ortalamaları daha yüksek bulundu. Bu gruplar arasında vitamin D düzeyleri değerlendirildiğinde osteoporozu olan erkeklerde KMY ölçümleri normal olanlara göre vitamin D düzeyi daha yüksek bulunmuş olup ALP düzeyi de daha düşüktür. Bu durumun sebebi olarak da D vitaminin ALP düzeylerini azaltması düşünüldü. Ancak bu ilişki kadınlarda gösterilemedi. Bu durumun olası sebeplerinin hormonal faktörler ve hastaların vitamin D tedavisini kullanma süresindeki farklılıklar olabileceği düşünülmektedir.

PTH hem osteoklast aracılı kemik rezorbsiyonunu hem de osteoblast aracılı kemik oluşumunu uyarır. PTH'ye kısa süreli maruziyet ile osteoblastik aktivite uyarılır. Primer ve sekonder hiperparatiroidi de olduğu gibi PTH'ye uzun süreli maruziyette ise osteoklastik aktivite artar (32). KBH'de fosfat retansiyonuna sekonder artan PTH düzeyi başarılı bir renal nakil sonrası da otonom hiperparatiroidi nedenli yüksek seyredebilir. Evenepoel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil sonrası 1. yılda %25-50 hastada PTH düzeyi hala yüksektir (33). Renal nakil sonrası düzelmeyen hiperparatiroidizm nedenleri arasında nakil öncesi dönemde ciddi hiperparatiroidizmin olması, kötü allograf fonksiyonu ve düşük D vitamini düzeyleri yer alır (34). Li un ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTH ile femur boynu kemik yoğunluğu arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiş ve bu durum da femur boynu kortikal kemiğin hiperparatiroidiye daha duyarlı olması ile ilişkilendirilmiştir (35). Bizim sonuçlarımızda da KMY azaldıkça PTH düzeyinin arttığı gösterildi.

Vitamin D eksikliği ve beraberinde gelişen sekonder hiperparatiroidi tablosu ile kemik kaybında artış izlenir. Birkaç çalışmada vitamin D düzeyi ile KMY arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (36,37). WM ve arkadaşlarının postmenopozal kadınlarda yaptığı çalışmada ise 25 hidroksi vitamin D düzeyi ile femur boynu KMY arasında pozitif yönde bir ilişki saptanırken lomber KMY ile ilişki saptanmamıştır (38). Ancak Vasundhara ve arkadaşlarının postmenopozal kadınlarda yaptığı çalışmada ise d vitamini düzeyi ile KMY ölçümleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle hastaların KMY ölçümleri bilinmeden 25 hidroksi vitamin D düzeyi ile yorum yapmanın yanıltıcı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu kişilerin d vitamini, kalsiyum takviyesi alması yönünden değerlendirilmesi önerilmiştir (39). Benzer şekilde Larsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vitamin D düzeyi ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır (40). Bu çalışmalarda da görüldüğü üzere KMY ile vitamin D arasındaki ilişki hala tartışmalıdır (39). Ancak Karataş ve arkadaşlarının renal nakilli hastalarda yaptığı çalışmada ise düşük D vitamini düzeyinin osteoporoz için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (41). Buna karşın bizim çalışmamızda KMY azaldıkça vitamin D düzeyinin arttığı görüldü. Bunun sebebi olarak da osteoporozu olan hastaların %95 oranında, osteopenisi olanların %88.52 oranında D vitamini takviyesi alması düşünüldü.

D vitamini takviyesi kemik kütlesini iyileştirir (42). Burger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamini takviyesi femur boynu KMY'yi arttırırken lomber KMY'yi değiştirmedigi gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak da verilen D vitamini tedavisinin kalsiyum emilimini arttırarak femur boynunda lomber bölgeye göre daha fazla bulunan

kortikal kemik üzerine olumlu etki yapması gösterilmiştir (43). Ancak Battaglia ve arkadaşlarının renal nakilli hastalarda yaptığı çalışmada ise D vitamini takviyesi ile KMY arasında ilişki bulunamamıştır (40). Bizim hastalarımızın ise seri KMY takiplerinin olmaması nedeni D vitamini tedavisinin KMY üzerine etkisi hakkında yorum yapılamamaktadır.

Kemik turnover markerları kemiğin yeniden şekillenmesini değerlendirmek için kullanılan kan ve idrar biyobelirteçleridir. Kemiğin yeniden şekillenmesi kemik yapım ve yıkım döngüleriyle gerçekleşir. Osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu gerçekleşir ve kana/idrara katabolize edilmiş metabolitler salınır. Daha sonrasında osteoblastlar tarafından kemik oluşumu gerçekleşir. Osteoporozda ise bu kemik döngüsünde dengesizlikler görülür. Kemik yıkım markerlarından beta-ctx tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptididir. Beta-ctx düzeyi kemik rezorpsiyon aktivitesi ile koreledir (44).

Zao ve arkadaşlarının postmenopozal kadınlarda yaptığı çalışmada KMY'si düşük olanlarda beta-ctx ortalamasının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak yine aynı çalışmada beta-ctx düzeyi ile KMY arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır (45). Bizim hastalarımızda da KMY azaldıkça beta-ctx düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bununla beraber beta-ctx düzeylerinin vitamin D düzeyleri ile ilişkisini araştıran çalışmaların bazılarında vitamin D düzeyleri azaldıkça beta-ctx'in arttığı gösterilmişken (46,47) bazı çalışmalarda ise bu ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (48,49). Bizim hastalarımızda da vitamin D düzeyi ile beta-ctx arasında ilişki bulunamamıştır.

Osteoblastik hücrelerden salınan, kollajen yapıda olmayan bir protein olan kemik yapım markerlarından osteokalsinin ise Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KMY'si düşük olanlarda düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Ito ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada (51) ve Vergnaud ve arkadaşlarının yaşlı Fransız kadınlarda yaptığı çalışmada (52) femur boynu KMY ile osteokalsin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yamauchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sadece lomber KMY ile osteokalsin düzeyi arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (53). Liu ve arkadaşlarının 60 yaş üstü kadınlarda yaptığı çalışmada ise osteokalsin düzeyleri ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır (54). Bizim çalışmamızda da femur boynu KMY azaldıkça osteokalsin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bununla beraber osteokalsin düzeylerinin vitamin D düzeyleri ile ilişkisini araştıran çalışmaların bazılarında vitamin D düzeyleri azaldıkça osteokalsinin arttığı gösterilmişken (46,47) bazı çalışmalarda ise bu ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (48,49). Bizim hastalarımızda da vitamin D düzeyi ile osteokalsin arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak çalıştığımız parametreler arasından sadece osteokalsin femur boynu osteoporozu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. PTH ve beta-ctx istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen osteoporozu olanlarda daha yüksekti. ROC analizinde ise çalıştığımız parametrelerin hiçbiri osteoporozu saptamada yeterli değildi. Bunun nedeni bizim çalışma grubumuzun küçük olması ve çalışmamızın dizaynı ile ilgili olabilir. Çalıştığımız parametrelerden özellikle PTH ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olmasından ötürü osteoporoz tarama yöntemi olarak değerlendirilebilir. Ancak bu konuda daha büyük hasta grupları ile çalışmaya ve daha uzun süreli takibe ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi nefroloji polikliniğinden takipli 121 renal nakilli hasta dahil edildi. Hastalar son 1 sene içinde ölçülen kemik mineral yoğunluklarına göre osteoporozu olanlar, osteopenisi olanlar ve KMY ölçümleri normal olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Kalsiyum, fosfor, total ALP, PTH, 25 hidroksi vitamin D, beta-ctx, osteokalsin açısından gruplar arası oransal farklılıklar saptandı. Bu biyokimyasal belirteçler ile KMY ölçümleri istatistiksel açıdan değerlendirildi. Osteokalsin ile femur KMY arasında negatif yönde bir ilişki saptandı. Vitamin D düzeyi ile KMY arasında da negatif yönde bir ilişki saptandı. Bununda osteoporozu olan hastaların %95 oranında D vitamini tedavisi alması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak KBH’de gelişen kemik mineral bozukluklarının nakil sonrası süreçte de devam edebileceği, bu bozuklukları saptamada noninvaziv tetkiklerinin araştırıldığı, bu amaçla da çalışmamızda da değerlendirilen biyokimyasal belirteçlerin osteoporozu öngörebilirliği açısından değerlendirildiğinde ise osteoporozu öngöremedikleri ancak PTH’nin ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olmasından ötürü tarama amaçlı kullanılabileceği belirlendi.

Bizim çalışmamızın retrospektif olması, küçük bir hasta grubu olması, hastaların bir kısmının vitamin D tedavisi alması ve bu tedavi sürelerinin bilinmemesi çalışmamızın kısıtlılıkları idi.

KAYNAKÇA

- 1) Chronic kidney disease mineral and bone disorder: A guide for general practice Krita Sridharan doi: 10.31128/AJGP-03-22-6365
- 2) Kronik böbrek hastalıkları mineral-kemik bozuklukları Prof. Dr. Alparslan ERSOY, Doç. Dr. Cuma Bülent GÜL Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bursa
- 3) https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-kidney-disease-mineral-and-bone-disorder-ckd-mbd?search=kronik%20b%C3%B6brek%20hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1%20kemik%20mineral%20bozukluklar%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
- 4) Moe S, Drueke T, Cunningham Jet Al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy; a position statement from KDIGO, Kidney int 2006
- 5) https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-kidney-disease-mineral-and-bone-disorder-ckd-mbd?source=mostViewed_widget
- 6) <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>
- 7) https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/OSTEOPOROZ_MKH_2022.pdf?a=1
- 8) Posttransplantation bone disease. Cunningham J. Transplantation 2005
- 9) Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation; the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger PNephrol Dial Transplant, 2002; 17(7):1318
- 10) Glucocorticoid-induced osteoporosis; pathogenesis and management. Lukert BP, Raisz LG Ann Intern Med. 1990; 112(5) :35
- 11) O'Shaughnessy, E.A., Dahl. D. C., Smith, C. L. & Kasiske, B. L. Risk factor for fractures in kidney transplantation, Transplantation 74, 362-366 (2002)
- 12) Vautour, L. M. et al. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study, Osteoporos, Int, 15, 160-167 (2004)
- 13) Adachi JD. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int.2009;20 Suppl 3:S239-40
- 14) Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int, 2006; 79(3):129
- 15) Schlosberg, M. et al. The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. Calcif. Tissue int. 68,240-247 (2001)
- 16) Epstein, S. et al. Effect of the interaction of parathyroid hormone cyclosporine a on bone mineral metabolism in the rat. Calcif. Tissue int.68,240-247(2001)
- 17) Parameters of high bone-turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study DOI: 10.1097/00007890-200107150-00017
- 18) Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.09.002>
- 19) <https://doi.org/10.1080/00365510802449634> Szilveszter Dolgos, Anders Hartmann, Stine Bønsnes, Gunhild Aker Isaksen, Kristin Godang, Thor Ueland Early changes in bone mass, biochemical bone markers and fibroblast growth factor 23 after renal transplantation 2009 20) 10.1016/j.clinbiochem.2022.09.002 Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis

- 21) doi: 10.4103/2230-8210.192914 Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis Sahana Shetty, Nitin Kapoor, Joseph Dian Bondu, Nihal Thomas, and Thomas Vizhalil Paul
- 22) doi: 10.1111/nep.13028 Departments of 1Nephrology, and 2Endocrinology, Monash Health, and 3Department of Medicine, and 4School of Clinical Sciences at Monash Health, MonashUniversity, Melbourne, Australia, MATTHEW J DAMASIEWICZ^{1,3} and PETER R EBELING, Management of mineral and bone disorders in renal transplant recipients
- 23) St. Paul's Hospital Departments of Nuclear Medicine and Internal Medicine, Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, Canada, Annals of Nuclear Medicine Vol. 13, No. 3, 141-145, 1999, Factors affecting bone mineral density in renal transplant patients, Meltem CAGLAR and Levin ADEERA
- 24) doi: 10.18678/dtfd.679764 Changes in Bone Mineral Density after Kidney Transplantation Emel IŞIKTAŞ SAYILAR, İhsan ERGÜN
- 25) M. Moyses-Neto, T.M.P. Garcia, M.E.P. Nardin, V.A. Muglia, C.A.F. Molina, and E.A. Romao Causes of hypercalcemia in renal transplant recipients: persistent hyperparathyroidism and others Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2021)
- 26) Armando Torres, Victor Lorenzo, Eduardo Salido Calcium Metabolism and Skeletal Problems after Transplantation J. Am Soc Nephrol 13: 551–558, 2002
- 27) Colby J. Vorland & Elizabeth R. Stremke & Ranjani N. Moorthi & Kathleen M. Hill Gallant Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health Curr Osteoporos Rep DOI 10.1007/s11914-017-0398-4
- 28) Xiaosong Cheng, MBa, Chengjin Zhao, MD, The correlation between serum levels of alkaline phosphatase and bone mineral density in adults aged 20 to 59 years DOI: 10.1097/MD.0000000000003755
- 29) P A Kyd I, K De Vooght I, F Kerkhoff, E Thomas- and A Fairney I Clinical usefulness of bone alkaline phosphatase in osteoporosis Ann Clin Biochem 1998; 35: 717-725
- 30) Juntao Shu, Anjun Tan, Yan Li, Hong Huang and Jingjing Yang The correlation between serum total alkaline phosphatase and bone mineral density in young adults) <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05438-y>
- 31) Tariq S, Tariq S, Shahzad M. Association of serum chemerin with calcium, alkaline phosphatase and bone mineral density in postmenopausal females. Pak J Med Sci. 2021;37(2):384–8.
- 32) Marilyn Augustine, MD and Mara J. Horwitz, MD Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-related Protein Analogs as Therapies for Osteoporosis Curr Osteoporos Rep. 2013 December; 11(4): . doi:10.1007/s11914-013-0171-2
- 33) Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1281–7
- 34) Pascale Khairallah and Thomas L. Nickolas Bone and Mineral Disease in Kidney Transplant Recipients Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Jan; 17(1): 121–130. doi: 10.2215/CJN.03410321
- 35) Li Suna, Zijie Wanga, Ming Zheng, Zhou Hangb, Jiawen Liua, Xiang Gaob, Zeping Guia, Dengyuan Fenga, Dongliang Zhangb, Qianguang Hana, Shuang Feia, Hao Chena, Jun Taoa, Zhijian Hana, Xiaobing Jua, Min Gub and Ruoyun Tana Mineral and bone disorder after kidney transplantation: a single-center cohort study Renal Failure 2023, VOL. 45, NO. 1, 2210231 <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2210231>
- 36) Adarshjit Singh, Harpreet Singh, Safal Patel, Screening of bone mineral density by densitometer and correlation with serum calcium and vitamin D levels to detect early osteoporotic changes in postmenopausal women in slum areas of Raipur and Kalupur of Ahmedabad doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20150874>
- 37) Vuceljic M, Ilic-Stojanovic O, Lazovic M, Grajic M. Vitamin D and parathyroid hormone in relation to bone mineral density in postmenopausal women. Vojnosanit Pregl 2012;69:243-8
- 38) Wei-Min Deng, Qiu-Shi Wei, Xin Tan, Yu Shao, Xian-Hong Chen & Wei-Shan Sun Relation of serum 25 hydroxyvitamin D levels to bone mineral density in southern Chinese postmenopausal women: A preliminary study Indian J Med Res 142, October 2015, pp 430-437 DOI:10.4103/0971-5916.169206

- 39) Vasundhara Kamineni, Akkenapally Prasanna Latha, K. Ramathulasi Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in normal postmenopausal women, Department of Obstetrics and Gynaecology, Kamineni Academy of Medical Sciences and Research Centre, Hyderabad, Telangana, India
- 40) Yuri Battaglia 1,2,*, Antonio Bellasi 3, Alessandra Bortoluzzi 4, Francesco Tondolo 5, Pasquale Esposito 6,7, Michele Provenzano 8, Domenico Russo 9, Michele Andreucci 8, Giuseppe Cianciolo 5 and Alda Storari 10 Bone Mineral Density Changes in Long-Term Kidney Transplant Recipients: A Real-Life Cohort Study of Native Vitamin D Supplementation *Nutrients* 2022, 14(2), 323; <https://doi.org/10.3390/nu14020323>
- 41) Ahmet Karataş 1, Ebru Çanakçı 2, Emre Erdem3, Yeliz Kasko Arıcı4, Mervegül Kaya5 Osteoporosis and Associated Factors in Renal Transplant Patients 10. 51 52 /turkjne phrol.2022.21066
- 42) Fang-Ping Chen, MD 1, 2, 3, *, Yu-Ching Lin, MD 2, 4, Yu-Jr Lin, MBA 5, Mei-Huei Huang, MT 6, Jung-Fu Chen, MD 1, 7, Po-Liang Lai, MD 1, 8, Chia-Wei Chang, MD 2, 9, Tsung-Cheng Yin, MD Relationship Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Bone Mineral Density, Fracture Risk, and Bone Metabolism in Adults With Osteoporosis/Fractures <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.04.013>
- 43) Burger H, van Daele PL, Algra D, et al. The association between age and bone mineral density in men and women aged 55 years and over: the Rotterdam Study. *Bone Miner.* 1994;25:1–13.
- 44) Sumeet Jain and Pauline Camacho Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis10. 1097 /MED.0000000000000446
- 45) Zhao J, Xia W, Nie M, Zheng X, Wang Q, Wang X et al. The levels of bone turnover markers in Chinese postmenopausal women: Peking Vertebral Fracture study. *Menopause.* 2011;18:1237-43.
- 46) Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res.* (2009) 24:693–701. doi: 10.1359/jbmr.081209
- 47) 18. Grimnes G, Joakimsen R, Figenschau Y, Torjesen PA, Almås B. The effect of highdose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass – a randomized controlled 1-year trial. *Osteoporos Int.* (2012) 23:201–11. doi: 10.1007/s00198-011-1752-5
- 48) 15. Kharroubi A, Saba E, Smoom R, Bader K, Darwish H. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers in Palestinian postmenopausal osteoporosis and normal women. *Arch Osteoporos.* (2017)
- 49) 19. Bislev LS, Langagergaard Rødbro L, Rolighed L, Sikjaer T. Bone microstructure in response to vitamin D3 supplementation: a randomized placebo-controlled trial. *Calcif Tissue Int.* (2019) 104:160–70. doi: 10.1007/s00223-018-0481-6 12:13. doi: 10.1007/s11657-017-0306-7
- 50) Yang Xu, Li Shen, Lianyong Liu, Zhenlin Zhang and Weiwei Hu Undercarboxylated Osteocalcin and Its Associations With Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis in Chinese Population: A Cross-Sectional Study <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.843912>
- 51) Ito K, Ookawara S, Hibino Y, Imai S, Fueki M, Bandai Y, et al. Skeletal Muscle Mass Index is Positively Associated With Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients. *Front Med (Lausanne)* (2020) 7:187. doi: 10.3389/ fmed.2020.00187
- 52) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated Osteocalcin Measured With A Specific Immunoassay Predicts Hip Fracture in Elder Women: The EPDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* (1997) 82(3):719–24. doi: 10.1210/jcem.82.3.3805
- 53) 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) 29(6):761–5. doi: 10.1016/j.clnu.2010.02.010
- 54) 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(4):286–9. doi: 10.1007/ s002239900432

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 13.12.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Renal nakilli hastalarda 25 hidroksi vitamin D ve kemik turnover markerlarının düzeylerinin kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Gülşah Şaşak Kuzgun- Dr Melike Beyin			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐			
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☐			
	Retrospektif	☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0877	Tarih: 13.12.2023
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükru Sadık ÖNER

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 13.12.2023

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal nakilli hastalarda 25 hidroksi vitamin D ve kemik turnover markerlarının düzeylerinin kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

RENAL NAKİLLİ HASTALARDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D VE KEMİK TURNOVER MARKERLARININ DÜZEYLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLİŞKİSİ

Yazar Melike BEYİN

Gönderim Tarihi: 03-Eyl-2024 09:38PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2444074198

Dosya adı: TEZ_D_ZELTMELER_SON_TURN_T_N.docx (314.35K)

Kelime sayısı: 5503

Karakter sayısı: 37239

RENAL NAKİLLİ HASTALARDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D VE KEMİK TURNOVER MARKERLARININ DÜZEYLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ İLE İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 11	% 10	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	doczz.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	temd.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
6	Öntan, Mehmet Selman. "Geriatrik Olgularda Osteoporoz İle Sarkopeni ve Düşük Kas Gücü Arasındaki İlişkinin İncelenmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1