T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN SERUM SKLEROSTİN DÜZEYİ İLE FRAX SKORU VE KEMİK KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi FIRAT DEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN SERUM SKLEROSTİN DÜZEYİ İLE FRAX SKORU VE KEMİK KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi FIRAT DEMİR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Recep DEMİRCİ

Yardımcı Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat AKARSU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve akademik bakış açılarıyla mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan, iç hastalıkları alanındaki yaklaşımımı şekillendiren değerli hocalarım Prof. Dr. Murat AKARSU, Prof. Dr. Ömür TABAK, Doç. Dr. Osman Erinç ve Doç. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR'e içten teşekkürlerimi sunarım. Eğitim sürecim boyunca yalnızca mesleki bilgi değil; etik yaklaşım, klinik bakış açısı ve akademik disiplin açısından da örnek oldukları için kendilerine ayrıca minnettarım.

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarında bilimsel rehberliği, yapıcı yaklaşımı ve değerli katkılarıyla her zaman destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Recep DEMİRCİ'ye; akademik bakış açısı, titiz yaklaşımı ve yol gösterici önerileriyle tez sürecimin her aşamasında katkı sağladığı için içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan, eğitim hayatım boyunca desteklerini hissettiğim Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ ve Dr. Öğr. Üyesi Elif ÖNDER'e teşekkür ederim.

Rotasyonlarım ve klinik eğitimlerim sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkı sunan kıymetli yan dal uzmanlarımız Uzm. Dr. Mustafa ORTABOZ, Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN, Uzm. Dr. Tuğçe EMİROĞLU GEDİK, Uzm. Dr. Alper UYSAL, Uzm. Dr. Dilek KESKİN, Uzm. Dr. Sabin GÖKTAŞ AYDIN, Uzm. Dr. Sezin TURAN, Uzm. Dr. Miray ASİLSOY, Uzm. Dr. Selçuk CANDAN ve Uzm. Dr. Özlem ÖZDEMİR CANDAN'a teşekkür ederim.

Klinik süreçlerde desteklerini her zaman hissettiğim değerli uzman hekimler Uzm. Dr. Hanişe ÖZKAN SONAY, Uzm. Dr. Özlem MURATOĞLU, Uzm. Dr. Nilay AKSOY ATEŞ, Uzm. Dr. Fevziye TÜRKOĞLU GENÇ 'e ve beraber çalıştığımız tüm uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, yoğun ve zorlu süreçleri birlikte paylaştığım sevgili eş kıdemlerim ve yeni uzmanlarımız Dr. Fatma Bengü AYDIN, Dr. Zehra OK, Dr. Merve KARAOSMAN DOĞAN, Dr. Ahsen Nur DURUKAN, Dr. Bahar ÖZGÜZEL, Dr. Zeynep BEKTAŞ, Dr. Merve YILMAZ MERT ve Dr. Ahmet Burak ERGÜN'e ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim sürecimiz boyunca desteklerini esirgemeyen Dahiliye Servis ve Dahiliye Polikliniğindeki beraber çalıştığımız herkese ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, hayatımın her döneminde sevgileri, emekleri ve fedakârlıklarıyla yanımda olan; en zor zamanlarımda bana güç veren ve yanımda olan biricik ve en kıymetli ailemin büyükten küçüğe tüm bireylerine sonsuz teşekkür ederim. Koşulsuz sevgileri, anlayışları ve emekleri sayesinde bugün bulunduğum noktaya ulaşabildim. Hayatım boyunca bana verdikleri destek ve güven benim için her zaman en büyük güç kaynağı olmuştur.

Hayatımın en yoğun ve en zorlu dönemlerinden biri olan uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca hatta ilkokuldan bu günlere kadar sevgisi, sabrı, anlayışı ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Rıdvan'a, varlığıyla hayatımıza tarifsiz bir mutluluk ve anlam katan canım oğlum Fırat Metin'e ise ayrıca teşekkür ederim. Oğlumun sevgisi, gülümsemesi ve bana verdiği güç, tüm yorgunlukların en güzel sebebi oldu. Hayatıma kattığı umut ve mutluluk, bu süreçteki en büyük motivasyon kaynaklarımdan biri olmuştur.

Dr. Ezgi FIRAT DEMİR

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **x**

ÖZET ..... **xi**

ABSTRACT ..... **xiii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. BÖBREĞİN ANATOMİSİ 4

2.2. BÖBREĞİN HİSTOLOJİSİ 4

2.3. BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 5

2.3.1. Ekzojen Filtrasyon Belirteçleri 5

2.3.2. Endojen Filtrasyon Belirteçleri 6

2.3.3. Glomerüler Filtrasyon Hızının Hesaplanması 6

2.3.4. GFH Değerlendirmesinin Klinik Önemi 7

2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI 7

2.4.1. Tanımı 7

2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırılması ve Evrelenmesi 8

2.4.2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evreleme (G Evreleri) 9

2.4.2.2. Albüminüriye göre evreleme (A evreleri) 10

2.4.2.3. GFH ve albüminürinin birlikte değerlendirilmesi 10
2.4.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve İnsidansı 12
2.4.4. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi 13
2.4.4.1. Diyabetes mellitus 13
2.4.4.2. Hipertansiyon 14
2.4.4.3. Glomerüler hastalıklar 14
2.4.4.4. Tübülointerstisyel hastalıklar 14
2.4.4.5. Herediter ve kistik böbrek hastalıkları 15
2.4.4.6. Obstrüktif üropatiler 15
2.4.4.7. Diğer nedenler 15
2.4.5. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri 16
2.4.6. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları ve Sistemik Etkileri 18
2.4.6.1. Genel ve üremik bulgular 18
2.4.6.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri 18
2.4.6.3. Hematolojik ve endokrin bulgular 19
2.4.6.4. Kronik böbrek hastalığına bağlı mineral ve kemik bozuklukları (CKD-MBD) 19
2.4.6.5. Kemik kalitesi ve kırık riski 21
2.4.6.6. CKD-MBD'nin klinik önemi 21
2.5. OSTEOPOROZ 22
2.5.1. Osteoporozun Tanımı 22
2.5.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Prevalansı 23

2.5.3. Osteoporoz Patogenezi 24
2.5.4. Osteoporoz Sınıflaması 25
2.5.4.1. Primer osteoporoz 25
2.5.4.2. Sekonder osteoporoz 26
2.5.5. Osteoporoz Risk Faktörleri 28
2.5.6. Osteoporoz Tanısı 29
2.5.6.1. Tanı kriterleri 29
2.5.6.2. Tarama kriterleri 30
2.5.6.3. Tanı yöntemleri 31
2.5.7. Osteoporozda Kırık Riskinin Değerlendirilmesi 33
2.5.7.1. FRAX skoru 34
2.5.8. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları 35
2.5.9. Sklerostin ve Wnt/β-katenin Sinyal Yolu 41
2.5.9.1. Sklerostinin Klinik Önemi ve Biyobelirteç Rolü 44
2.5.9.2. Kronik Böbrek Hastalığında Sklerostin 45
3. GEREÇ YÖNTEM 47
3.1. ETİK KURUL 47
3.2. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ 47
3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELER 48
3.3.1. Sklerostin Ölçümü 49
3.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü (DXA) 49

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 50

4. BULGULAR 52

5. TARTIŞMA 71

6. SONUÇ 85

7. KAYNAKLAR 86

KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz

AUC : Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

BMD : Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)

BMI : Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CKD-MBD : Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder

CRP : C-Reaktif Protein

CTX : C-terminal Telopeptid

CV : Coefficient of Variation

DXA : Dual-energy X-ray Absorptiometry

eGFH : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FGF-23 : Fibroblast Growth Factor-23

FRAX : Fracture Risk Assessment Tool

GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KBH-MKB : Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluğu

KDIGO : Kidney Disease (Improving Global Outcomes)

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

LDL : Low Density Lipoprotein

LRP5/6 : Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 5/6

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

OPG : Osteoprotegerin

P1NP : Procollagen Type 1 N-terminal Propeptide

PTH : Parathormon

QCT : Quantitative Computed Tomography

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

ROC : Receiver Operating Characteristic

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TMV : Turnover–Mineralization–Volume

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

Wnt : Wingless-related Integration Site

β-katenin : Beta-katenin

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. GFH düzeylerine göre KBH sınıflandırması 9

Tablo 2. İdrar Albüminüri Düzeyine Göre KBH Sınıflandırması 10

Tablo 3. GFH ve albüminüriye göre KBH risk sınıflaması 11

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular ve Sistemik Etkiler 22

Tablo 5. Sekonder Osteoporozun Başlıca Nedenleri 27

Tablo 6. Osteoporoz için Major ve Minör Risk Faktörleri 28

Tablo 7. Kronik böbrek hastalığı evrelerine göre biyokimyasal değişiklikler, sklerostin düzeyi ve kemik turnover paternleri 41

Tablo 8. Grupların Demografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması 52

Tablo 9. Grupların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması 53

Tablo 10. Grupların Sklerostin, Kemik Mineral Dansitesi ve FRAX Skorlarına Göre Karşılaştırılması 54

Tablo 11. Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi 56

Tablo 12. Femur BMD ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi 57

Tablo 13. Frax Major ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi 58

Tablo 14. Frax Hip ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi 59

Tablo 15. Kontrol Grubunda Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi 60

Tablo 16. KBH Evre 3 Grubunda Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi 61

Tablo 17. KBH Evre 4 Grubunda Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi 62

Tablo 18. KBH Evre 5 Grubunda Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi 63

Tablo 19. Serum Sklerostin Düzeylerini Etkileyen Bağımsız Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi)..... 64

Tablo 20. Femur BMD'yi Etkileyen Bağımsız Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi)..... 65

Tablo 21. Frax Major'ü Etkileyen Bağımsız Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi) . 65

Tablo 22. Frax Hip'i Etkileyen Bağımsız Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi)..... 66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kronik böbrek hastalığına bağlı mineral ve kemik bozukluklarının (CKD-MBD) patofizyolojisi ve sklerostinin kemik metabolizması üzerindeki etkileri 20

Şekil 2. GFH ve albüminüriye göre KBH risk sınıflaması (KDIGO risk matrisi) 39

Şekil 3. Sklerostinin kemik metabolizmasındaki rolü ve Wnt/β-katenin sinyal yolu üzerindeki inhibitör etkisi 43

Şekil 4. KBH Evresi-Sklerostin Box Plot Grafiği 55

Şekil 5. KBH Evresi-Femur BMD Box Plot Grafiği 55

Şekil 6. KBH Hastalarında Sklerostin ROC Analizi 67

Şekil 7. Evre 3 KBH Hastalarında Sklerostin ROC Analizi 68

Şekil 8. Evre 4 KBH Hastalarında Sklerostin ROC Analizi 69

Şekil 9. Evre 5 KBH Hastalarında Sklerostin ROC Analizi 70

ÖZET

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN SERUM SKLEROSTİN DÜZEYİ İLE FRAX SKORU VE KEMİK KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Kronik böbrek hastalığına bağlı mineral ve kemik bozukluğu (CKD-MBD), kemik metabolizmasında değişiklikler ve artmış kırık riski ile ilişkili önemli bir klinik tablodur. Osteosit kaynaklı bir glikoprotein olan sklerostin, Wnt/β-katenin sinyal yolunu inhibe ederek kemik oluşumunu baskılamakta ve CKD-MBD patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, prediyaliz evre 3–5 kronik böbrek hastalarında serum sklerostin düzeyleri ile FRAX skorları, kemik mineral yoğunluğu ve diğer CKD-MBD parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu tek merkezli, vaka-kontrol ve prospektif çalışmaya; Haziran 2025–Şubat 2026 tarihleri arasında nefroloji polikliniğinde takip edilen 90 prediyaliz KBH hastası ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar KBH evre 3, evre 4 ve evre 5 olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm katılımcıların demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, serum sklerostin düzeyleri, femur kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümleri ve FRAX major/hip skorları değerlendirildi. Serum sklerostin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Kemik mineral yoğunluğu DXA yöntemi ile değerlendirildi. Değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi; bağımsız etkili faktörler çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Sklerostinin KBH varlığını öngörmedeki performansı ROC analizi ile araştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). KBH evresi ilerledikçe GFR düzeyleri azalırken; üre, kreatinin, fosfor, PTH, ALP ve CRP düzeylerinin arttığı; albümin, kalsiyum, hemoglobin ve D vitamini düzeylerinin azaldığı gözlendi ($p<0,05$). Serum sklerostin düzeyleri kontrol grubunda 6,62 ng/ml iken, evre 3'te 8,68 ng/ml, evre 4'te 9,50 ng/ml ve evre 5'te 9,25 ng/ml olarak saptandı ($p<0,001$). Femur BMD değerleri evre ilerledikçe azalırken, FRAX major ve FRAX hip skorları arttı ($p<0,001$). Genel korelasyon analizinde serum sklerostin düzeyleri; KBH evresi, kreatinin, üre ve PTH

ile pozitif; GFR, hemoglobin ve D vitamini ile negatif yönde zayıf korelasyon gösterdi. Serum sklerostin düzeyleri ile femur BMD ve FRAX skorları arasında genel analizde anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak evre 5 grubunda sklerostin ile femur BMD arasında pozitif; FRAX major ve FRAX hip skorları arasında negatif korelasyon izlendi. Çoklu regresyon analizinde serum sklerostin düzeyini bağımsız olarak etkileyen tek değişken GFR idi (β=-0,071; p=0,002). Femur BMD üzerinde bağımsız etkili faktörler GFR, yaş ve cinsiyet olarak bulundu. FRAX major için bağımsız belirleyiciler GFR ve cinsiyet iken, serum sklerostin düzeyi bağımsız anlamlılık göstermedi. ROC analizinde serum sklerostin düzeyinin KBH varlığını ayırt etmede AUC değeri 0,744 olarak bulundu; >7,70 ng/ml kesme değerinde duyarlılık %78,9 ve özgüllük %73,3 olarak hesaplandı.

Sonuç: Prediyaliz evre 3–5 KBH hastalarında serum sklerostin düzeyleri artmış bulunmuş ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte serum sklerostin düzeyleri, genel analizde kemik mineral yoğunluğu ve FRAX skorları ile bağımsız ilişki göstermemiştir. Bu bulgular, serum sklerostinin prediyaliz KBH'de esas olarak renal fonksiyon kaybını yansıtan bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Sklerostinin kemik metabolizması ve kırık riski üzerindeki klinik değerinin daha net ortaya konabilmesi için geniş örneklemli ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, sklerostin, osteoporoz, FRAX, kemik mineral yoğunluğu, CKD-MBD.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM SCLEROSTIN LEVELS, FRAX SCORE, AND BONE QUALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY

Objective: Chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) is associated with alterations in bone metabolism and increased fracture risk. Sclerostin, an osteocyte-derived glycoprotein, inhibits the Wnt/β-catenin signaling pathway and suppresses bone formation, and it is thought to play an important role in the pathogenesis of CKD-MBD. This study aimed to evaluate the relationship between serum sclerostin levels, FRAX scores, bone mineral density, and other CKD-MBD parameters in predialysis stage 3–5 chronic kidney disease patients.

Materials and Methods: This single-center, case-control, prospective study included 90 predialysis CKD patients followed in the nephrology outpatient clinic between June 2025 and February 2026, along with 30 age- and sex-matched healthy controls. Patients were divided into CKD stage 3, stage 4, and stage 5 groups. Demographic characteristics, biochemical parameters, serum sclerostin levels, femoral bone mineral density (BMD), and FRAX major/hip scores were evaluated in all participants. Serum sclerostin levels were measured using ELISA. Bone mineral density was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Relationships between variables were analyzed using Spearman correlation analysis, and independent predictors were evaluated by multiple linear regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the predictive performance of serum sclerostin for CKD.

Results: No significant differences were observed among the groups regarding age, sex, height, weight, or body mass index ($p>0.05$). As CKD stage progressed, GFR decreased, whereas serum urea, creatinine, phosphorus, PTH, ALP, and CRP levels increased; albumin, calcium, hemoglobin, and vitamin D levels decreased significantly ($p<0.05$). Median serum sclerostin levels were 6.62 ng/ml in controls, 8.68 ng/ml in stage 3, 9.50 ng/ml in stage 4, and 9.25 ng/ml in stage 5 CKD patients ($p<0.001$). Femoral BMD progressively decreased, while FRAX major and FRAX hip scores increased with advancing CKD stage ($p<0.001$). In overall correlation analysis, serum

sclerostin levels showed weak positive correlations with CKD stage, creatinine, urea, and PTH, and weak negative correlations with GFR, hemoglobin, and vitamin D. No significant overall association was found between serum sclerostin levels and femoral BMD or FRAX scores. However, in stage 5 CKD patients, serum sclerostin levels correlated positively with femoral BMD and negatively with FRAX major and hip scores. In multiple regression analysis, GFR was the only independent determinant of serum sclerostin levels (β=-0.071, p=0.002). Independent predictors of femoral BMD were GFR, age, and sex. GFR and sex independently predicted FRAX major scores, whereas serum sclerostin did not show independent significance. ROC analysis demonstrated that serum sclerostin discriminated CKD with an AUC of 0.744; at a cut-off value >7.70 ng/ml, sensitivity and specificity were 78.9% and 73.3%, respectively.

Conclusion: Serum sclerostin levels were elevated in predialysis stage 3–5 CKD patients and were associated with declining renal function. However, serum sclerostin levels were not independently associated with bone mineral density or FRAX scores in overall analyses. These findings suggest that serum sclerostin may primarily reflect renal function loss rather than fracture risk in predialysis CKD patients. Larger prospective studies are needed to clarify the clinical significance of sclerostin in bone metabolism and fracture risk assessment in CKD.

Keywords: Chronic kidney disease, sclerostin, osteoporosis, FRAX, bone mineral density, CKD-MBD.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünya genelinde prevalansı giderek artan, kardiyovasküler morbidite, mortalite ve yaşam kalitesinde belirgin azalma ile seyreden önemli bir halk sağlığı problemidir. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasına paralel olarak gelişen mineral ve kemik metabolizması bozuklukları (CKD-MBD), KBH'nin sistemik etkilerinin merkezinde yer almakta ve özellikle ileri evrelerde iskelet sağlığı üzerinde derin bir etki oluşturmaktadır. KBH'de görülen kemik bozuklukları yalnızca kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerle sınırlı olmayıp; kemik döngüsünün, mineralizasyonun ve kemik yapısının bozulduğu çok yönlü bir patofizyolojik süreci içermektedir. Bu durum, KBH hastalarında osteoporozdan bağımsız olarak kırık riskinin anlamlı derecede artmasına yol açmaktadır. Özellikle kalça ve vertebra kırıkları, hastalarda mortaliteyi belirgin şekilde yükseltmekte ve sağlık sistemine ekonomik yük oluşturmaktadır (1).

Son yıllarda osteosit odaklı moleküler belirteçlerin kemik metabolizmasındaki rolü daha iyi anlaşılmış, bu bağlamda osteosit kaynaklı bir glikoprotein olan sklerostin önemli bir biyolojik aracı olarak öne çıkmıştır. Sklerostin, başlıca osteositlerden salınan ve Wnt/β-katenin sinyal yolunu inhibe eden bir protein olup, kemik yapımını baskılayan temel mekanizmalardan birinde görev almaktadır. Wnt yolunun inhibisyonu, osteoblast farklılaşmasını ve aktivasyonunu azaltarak kemik formasyonunda belirgin bir azalmaya yol açar (2).

KBH, özellikle evre 3–5 dönemlerinde, serum sklerostin düzeylerinin progresif olarak arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup, bu artışın hem azalmış renal klirens hem de osteosit kaynaklı üretimdeki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca artmış sklerostin düzeylerinin kemik formasyonunu baskılayarak düşük kemik dönüşümü ile ilişkili olduğu ve renal osteodistrofinin düşük dönüşümlü formunu yansıtabileceği bildirilmektedir (3). Bu nedenle sklerostin, KBH'de kırık riskinin belirlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak dikkat çekmektedir (2,4). Bununla birlikte mevcut çalışmaların önemli bir kısmı diyaliz hastalarında yürütülmüş olup, prediyaliz KBH hastalarında serum sklerostin düzeyi ile kırık riski arasındaki ilişkiye yönelik veriler sınırlıdır.

Klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) modeli, bireyin yaş, cinsiyet ve klinik risk faktörleri doğrultusunda 10 yıllık majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı riskini hesaplayan pratik bir araçtır. FRAX, osteoporoz tarama ve tedavi kararlarını desteklemek amacıyla geliştirilmiş olsa da, modelin KBH'ye özgü kemik kalitesi bozukluklarını tam olarak yansıtmadığı bilinmektedir (4). KBH hastalarında kırık riski, yalnızca kemik mineral yoğunluğundaki azalma ile açıklanamayacak kadar karmaşıktır; kemik mikro-mimarisinde bozulma, kortikal kemik incelmesi, mineralizasyon kusurları ve kemik döngüsündeki değişiklikler gibi ek faktörlerle şekillenir. Bu durum, kemik miktarı ile kemik dayanıklılığı arasındaki ilişkinin KBH'de bozulduğunu ve kemik kalitesinin kırık gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle FRAX skorunun KBH popülasyonunda kırık riskini eksik veya olduğundan düşük tahmin edebileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda FRAX modelinin KBH hastalarında kırık riskini öngörmede kullanılabilir olduğu da gösterilmiştir (5).

Mevcut bilgiler ışığında, evre 3–5 kronik böbrek hastalığı hastalarında serum sklerostin düzeyleri ile FRAX skoru arasındaki ilişkinin araştırılması, klinik açıdan önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Eğer sklerostin, FRAX'ın yansıtmakta yetersiz kaldığı kemik kalitesi parametrelerini temsil ediyorsa, bu belirtecin kırık riskinin daha doğru ve erken belirlenmesinde tamamlayıcı bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir (3,5).

Ayrıca sklerostinin, hem düşük kemik döngüsü hem de mineralizasyon bozuklukları ile ilişkili olması nedeniyle, kronik böbrek hastalarında FRAX skorundan bağımsız bir risk göstergesi olup olmadığı da önem taşımaktadır. Bu ilişkinin ortaya konulması, klinisyenlerin kırık riskini daha bütüncül değerlendirmesine katkı sağlayabilir ve gelecekte kronik böbrek hastalığına özgü kırık risk modellerinin geliştirilmesine temel oluşturabilir (4).

Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığında artan kırık yükü göz önüne alındığında, biyobelirteç temelli risk değerlendirme yaklaşımlarının geliştirilmesi bir gereklilik haline gelmiştir. Sklerostin gibi moleküllerin FRAX gibi klinik risk modelleri ile birlikte değerlendirilmesi, KBH'da kırık riskinin daha doğru belirlenmesine katkı sağlayabilir. Bu bağlamda, çalışmamızın evre 3, 4 ve 5 KBH'da

serum sklerostin düzeyleri ile FRAX skoru arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlaması, literatürdeki önemli bir bilgi açığını gidermeye yönelik değerli bir katkı sunmaktadır (4,5).

Bu çalışmada, prediyaliz evre 3, 4 ve 5 kronik böbrek hastalarında serum sklerostin düzeyleri ile FRAX skorları, kemik mineral yoğunluğu ve diğer CKD-MBD parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi; ayrıca serum sklerostin düzeyinin kırık riski açısından bağımsız bir biyobelirteç olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREĞİN ANATOMİSİ

Böbrekler, retroperitoneal alanda, vertebral kolumnanın her iki yanında yerleşmiş, fasulye şeklinde çift organlardır. Sağ böbrek, karaciğerin varlığı nedeniyle sol böbreğe kıyasla hafifçe daha aşağıda konumlanmıştır. Erişkin bir bireyde her bir böbrek yaklaşık 10–12 cm uzunluğunda ve 150–170 gram ağırlığındadır. Böbrekler, sistemik dolaşımdan gelen kanın süzülmesi ve idrar oluşumu yoluyla vücudun iç dengesinin korunmasında merkezi rol oynar (6).

Makroskopik olarak böbrekler dıştan içe doğru renal kapsül, korteks ve medulla olmak üzere üç ana bölümden oluşur. İnce fibröz yapıda olan renal kapsül, böbreği mekanik travmalara karşı korur. Korteks, böbreğin dış kısmını oluşturur ve glomerüllerin büyük çoğunluğu bu bölgede yer alır. Medulla ise korteksin altında bulunur ve renal piramitler olarak adlandırılan konik yapılardan oluşur. Piramitlerin tabanı kortekse, tepe noktası ise papilla renalis aracılığıyla minör kalikslere açılır (6).

İdrar iletim sistemi; minör kaliksler, majör kaliksler, pelvis renalis ve üreterden oluşur. Glomerüler filtrasyon ve tübüler işlemler sonucunda oluşan idrar, papilla renalis aracılığıyla kalikslere, oradan pelvis renalis üzerinden üretere ve mesaneye iletilir. Böbreğin medial yüzünde yer alan hilus renalis, renal arter, renal ven, lenfatik damarlar ve sinirlerin giriş-çıkış noktasıdır (7).

Böbrek anatomisinin bu düzenli yapısı, kanın yüksek basınçlı filtrasyonu ile hassas tübüler işlevlerin eş zamanlı yürütülmesine olanak tanır. Anatomik bütünlüğün bozulması veya parankimal kayıp, kronik böbrek hastalığının ilerleyici doğasının temelini oluşturur (8).

2.2. BÖBREĞİN HİSTOLOJİSİ

Böbreğin histolojik ve fonksiyonel temel birimi nefrondur. Her böbrekte yaklaşık 1–1,5 milyon nefron bulunur ve nefron sayısındaki azalma geri dönüşümsüzdür (9). Bu durum, kronik böbrek hastalığında ilerleyici fonksiyon kaybının histopatolojik temelini oluşturur (8).

Bir nefron; glomerül, bowman kapsülü, proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanal sisteminden oluşur. Glomerül, afferent arteriyolden gelen kanın süzüldüğü kapiller yumaktır ve bowman kapsülü ile birlikte renal korpüskülü oluşturur (7). Glomerüler filtrasyon bariyeri; fenestralı endotel, glomerüler bazal membran ve podosit ayak çıkıntılarından oluşan üç katmanlı özel bir yapıya sahiptir. Bu bariyer, molekül boyutu ve elektriksel yüke göre seçici filtrasyon sağlar (10).

KBH sürecinde histolojik olarak glomerüloskleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve vasküler değişiklikler gelişir. Bu yapısal bozulmalar, yalnızca filtrasyon kapasitesini değil, aynı zamanda eritropoietin sentezi ve D vitamini aktivasyonu gibi endokrin fonksiyonları da negatif yönde etkiler (1,8). Özellikle tubulointerstisyel hasar, KBH progresyonunun en güçlü histopatolojik belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (11).

2.3. BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, glomerüler filtrasyon kapasitesinin ve böbrek hasarının doğru biçimde ortaya konulmasını amaçlar. KBH tanısı, evrelemesi ve hastalığın progresyonunun izlenmesinde GFH temel parametre olarak kabul edilmektedir (8). GFH'nin belirlenmesinde kullanılan yöntemler, doğrudan ölçüm sağlayan ekzojen filtrasyon belirteçleri ve klinik pratikte daha yaygın kullanılan endojen belirteçler olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir (12).

2.3.1. Ekzojen Filtrasyon Belirteçleri

Ekzojen filtrasyon belirteçleri, vücutta doğal olarak bulunmayan ve yalnızca glomerüler filtrasyon yoluyla elimine edilen maddelerdir. Bu belirteçlerin; serbest filtrasyona uğramaları, tübüler sekresyon veya reabsorpsiyon göstermemeleri, metabolize edilmemeleri ve ekstrarenal eliminasyonlarının olmaması, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) doğrudan ve güvenilir biçimde ölçülmesini sağlar (13).

İnülin klirensi, bu özellikleri nedeniyle GFH ölçümünde altın standart kabul edilmektedir. Ancak intravenöz uygulama gereksinimi, zaman alıcı olması ve yüksek maliyeti, klinik kullanımını sınırlandırmaktadır (13).

İnüline alternatif olarak ioheksol, iotalamat ve radyoizotop temelli yöntemler (örneğin ^51Cr-EDTA) kullanılabilmektedir. Yüksek doğruluklarına rağmen radyasyon maruziyeti, teknik zorluklar ve sınırlı erişilebilirlik nedeniyle çoğunlukla araştırma amaçlı tercih edilmekte; rutin pratikte yerlerini endojen belirteçlere bırakmaktadır (14).

2.3.2. Endojen Filtrasyon Belirteçleri

Endojen filtrasyon belirteçleri, organizmada üretilen ve serum ya da idrar düzeyleri üzerinden böbrek fonksiyonları hakkında dolaylı bilgi veren maddelerdir. Klinik kullanımda en yaygın belirteç serum kreatinindir (15).

Kreatinin, kas metabolizmasının bir ürünü olup büyük oranda glomerüler filtrasyonla atılır. Ancak tübüler sekresyonu ve düzeylerinin yaş, cinsiyet, kas kitlesi ve beslenmeden etkilenmesi, GFH'yi tam yansıtmasını sınırlar. Bu nedenle özellikle erken evre KBH'da tek başına yeterli değildir (15).

Sistatin C, kreatinine alternatif bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit hızda üretilir, glomerüler filtrasyon sonrası tübüllerde tamamen metabolize edilir ve idrarda anlamlı düzeyde bulunmaz. Kas kitlesinden bağımsız olması nedeniyle özellikle yaşlı ve düşük kas kütleli hastalarda daha güvenilir sonuçlar sağlar. Ancak maliyet ve erişim kısıtlılığı rutin kullanımını sınırlandırmaktadır (15,16).

2.3.3. Glomerüler Filtrasyon Hızının Hesaplanması

GFH'nin doğrudan ölçüm yöntemlerinin klinik kullanımda pratik olmaması nedeniyle, günlük uygulamada tahmini GFH (eGFH) hesaplamaları tercih edilmektedir. Bu amaçla serum kreatinin ve/veya sistatin C düzeylerini temel alan çeşitli matematiksel formüller geliştirilmiştir (17,18).

Cockcroft–Gault formülü yaş, vücut ağırlığı ve serum kreatinin düzeyini kullanarak kreatinin klirensini tahmin etmektedir; ancak obezite, ödem ve kas kitlesindeki değişikliklerden etkilenmesi nedeniyle günümüzde KBH evrelemesinde sınırlı kullanım alanına sahiptir (18).

Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) formülü özellikle düşük GFH düzeylerinde güvenilir sonuçlar vermekle birlikte, normal veya normale yakın GFH değerlerinde doğruluğu azalmaktadır (18).

Günümüzde en yaygın kullanılan yöntem olan CKD-EPI formülü ise düşük ve yüksek GFH aralıklarında MDRD'ye göre daha doğru sonuçlar sağlamaktadır. Kreatinin temelli CKD-EPI formülüne ek olarak sistatin C içeren kombinasyonlar, özellikle kas kitlesinin değişken olduğu bireylerde daha hassas değerlendirme imkânı sunmaktadır (12). KDIGO kılavuzları da KBH'nin tanı ve evrelemesinde CKD-EPI formülünün kullanılmasını önermektedir (1).

2.3.4. GFH Değerlendirmesinin Klinik Önemi

GFH'nin doğru değerlendirilmesi,KBH tanısı, evrelemesi, prognozunun belirlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir. GFH'deki azalma yalnızca böbrek fonksiyon kaybını yansıtmakla kalmayıp, aynı zamanda sistemik düzeyde gelişen çeşitli patofizyolojik değişikliklerin de önemli bir göstergesidir (1).

Azalmış GFH; mineral ve kemik metabolizması bozuklukları, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, anemi ve asit-baz bozuklukları gibi çok sayıda komplikasyon ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra, GFH düşüklüğü kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olup, artmış morbidite ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (17).

Bu nedenle GFH'nin doğru ve güvenilir yöntemlerle değerlendirilmesi, hem hastalığın seyrinin izlenmesi hem de erken dönemde uygun müdahalelerin planlanması açısından klinik pratiğin temel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır (1).

2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.4.1. Tanımı

Kronik böbrek hastalığı, böbrek yapısında veya fonksiyonlarında gelişen ve en az üç ay süreyle devam eden kalıcı bozukluklarla karakterize, ilerleyici seyir gösterebilen sistemik bir hastalıktır (1). KBH tanımı yalnızca GFH'deki azalmayı değil, aynı zamanda böbrek parankiminde mevcut olan yapısal hasarı da

kapsamaktadır. Bu yönüyle KBH, erken evrelerde klinik olarak sessiz seyredebilmekle birlikte, uzun vadede ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen önemli bir klinik tablodur (19).

Uluslararası kılavuzlara göre KBH tanısı; GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması veya GFH normal ya da normale yakın düzeylerde olsa dahi böbrek hasarını gösteren bulguların varlığı ile konulmaktadır. Böbrek hasarını düşündüren bu bulgular arasında persistan albüminüri (≥30 mg/24 saat), idrar sediment anormallikleri, elektrolit ve tübüler fonksiyon bozuklukları, görüntüleme yöntemleri ile saptanan yapısal değişiklikler ve histopatolojik bulgular yer almaktadır (19).

KBH'nin tanımlanmasında süre kriteri temel öneme sahiptir. Üç aydan kısa sürede gelişen ve geri dönüş potansiyeli bulunan böbrek fonksiyon bozuklukları akut böbrek hasarı kapsamında değerlendirilirken, üç ayı aşan ve kalıcı nitelik kazanan bozukluklar kronik süreç olarak kabul edilmektedir (20). Bununla birlikte, 7 gün ile 3 ay arasında devam eden böbrek fonksiyon bozuklukları güncel literatürde akut böbrek hastalığı olarak tanımlanmakta olup, KBH'ye progresyon riski açısından yakından izlenmesi gereken bir ara klinik durumu ifade etmektedir. Bu süre temelli yaklaşım, KBH'nin geçici renal disfonksiyonlardan ayırt edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (20,21).

2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırılması ve Evrelenmesi

KBH'nin evrelenmesi; hastalığın şiddetinin belirlenmesi, klinik prognozun öngörülmesi ve hastaya özgü tedavi stratejilerinin planlanması açısından temel bir klinik basamaktır. Güncel literatür ve uluslararası kılavuzlar doğrultusunda KBH, yalnızca GFH temelinde değil, aynı zamanda albüminüri düzeyi ile birlikte değerlendirilen bir sınıflandırma sistemi çerçevesinde ele alınmaktadır (19).

Bu yaklaşım, renal fonksiyon kaybının kantitatif değerlendirilmesinin yanı sıra böbrek hasarının derecesini ve hastalığın progresyon hızını daha kapsamlı bir şekilde ortaya koymayı amaçlamaktadır (22). GFH düzeyi ile albüminüri miktarının birlikte değerlendirilmesi, mortalite ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından riskin daha doğru şekilde belirlenmesine olanak sağlamakta olup, günümüzde KBH'de risk stratifikasyonunun temelini oluşturmaktadır (23).

2.4.2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evreleme (G Evreleri)

Kronik böbrek hastalığının (KBH) evrelenmesinde glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbrek fonksiyonunun nicel olarak değerlendirilmesini sağlayan temel parametredir. Güncel kılavuzlara göre KBH evrelemesi, GFH düzeyi ile birlikte albüminüri varlığını da içeren bütüncül bir yaklaşım çerçevesinde yapılmaktadır (24). Bu yaklaşım, yalnızca böbrek fonksiyon kaybının derecesini değil, aynı zamanda hastalığın progresyon riskini ve ilişkili komplikasyonların gelişme olasılığını da ortaya koymayı amaçlamaktadır (22).

GFH temelinde yapılandırılan evreleme sistemi, Tablo 1'de gösterildiği üzere altı kategoriden oluşmaktadır. Bu sınıflandırmada GFH düzeyindeki azalma ile metabolik komplikasyonlar, kardiyovasküler olaylar ve mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir (24).

Tablo 1. GFH düzeylerine göre KBH sınıflandırması

GFH Evresi	GFH Değeri (ml/dk/1,73 m²)	Tanımlama
G1	≥90	Normal veya yüksek fonksiyon
G2	60–89	Hafif azalma
G3a	45–59	Hafif-orta azalma
G3b	30–44	Orta-ileri azalma
G4	15–29	Ağır azalma
G5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği

KDIGO klavuzundan alınmıştır (24).

Klinik heterojenliğin daha iyi tanımlanabilmesi amacıyla Evre 3, G3a ve G3b olmak üzere iki alt kategoriye ayrılmıştır. Özellikle G3b evresi ve üzerindeki hastalarda (GFH <45 ml/dk/1,73 m²), anemi, kardiyovasküler hastalıklar ve mineral-kemik metabolizması bozukluklarının sıklığında belirgin artış gözlenmektedir (23). GFH'nin 15 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmesi ise son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak tanımlanmakta olup, bu evrede renal replasman tedavileri gündeme gelmektedir (24).

2.4.2.2. Albüminüriye göre evreleme (A evreleri)

Albüminüri, glomerüler filtrasyon bariyerindeki hasarın erken ve duyarlı bir biyobelirteci olmasının yanı sıra, KBH progresyonu,SDBY gelişimi ve kardiyovasküler mortalite ile güçlü bir ilişki göstermektedir. Bu nedenle yalnızca fonksiyonel bir parametre olan GFH'ye odaklanmak yerine, albüminüri düzeyinin de değerlendirmeye dahil edilmesi, hastalığın seyrinin ve bireysel riskin daha doğru şekilde belirlenmesini sağlamaktadır (24).

Güncel sınıflama sisteminde albüminüri, idrar albümin/kreatinin oranı temel alınarak üç ana kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. İdrar Albüminüri Düzeyine Göre KBH Sınıflandırması

Albüminüri Evresi	İdrar albümin/kreatinin(mg/g)	Tanımlama
A1	<30	Normal veya hafif artmış
A2	30–300	Orta derecede artmış
A3	>300	Şiddetli artmış

KDIGO klavuzundan alınmıştır (24).

Albüminüri düzeyindeki artış, GFH'den bağımsız olarak hem böbrek hastalığı progresyonu hem de kardiyovasküler olaylar açısından önemli bir risk belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Albüminüri basamaklarındaki artışın, kardiyovasküler olay insidansında yükselme ve böbrek fonksiyon kaybı hızında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23,24). Bu nedenle albüminürinin düzenli olarak değerlendirilmesi, KBH'nin izleminde ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde temel bir parametre olarak kabul edilmektedir (24).

2.4.2.3. GFH ve albüminürinin birlikte değerlendirilmesi

Güncel KBH yaklaşımında, GFH ile albüminüri düzeyinin birlikte değerlendirilmesi, hastalığın evresinin belirlenmesi ve bireysel risk profilinin ortaya konulması açısından büyük bir öneme sahiptir. Bu bütüncül değerlendirme, yalnızca mevcut böbrek fonksiyon düzeyini yansıtmakla kalmayıp, aynı zamanda hastalığın

ilerleme olasılığı ve ilişkili komplikasyonların gelişme riskine ilişkin öngörü sağlamaktadır (24).

Nitekim GFH'de orta derecede azalma bulunan ancak eşlik eden belirgin albüminürisi olan hastalarda, böbrek hastalığı progresyonu ve kardiyovasküler olay gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23,24). Bu nedenle GFH ve albüminüri parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi, KBH'de risk stratifikasyonunun temelini oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında, diyaliz tedavisi almayan evre 3–5 KBH hastaları değerlendirilmiştir. Bu evreler, mineral ve kemik metabolizması bozukluklarının belirginleştiği, kemik kalitesinde bozulmanın ortaya çıktığı ve kırık riskinin arttığı klinik açıdan kritik bir dönemi temsil etmektedir (25). GFH ve albüminüriye dayalı evreleme sistemi, serum sklerostin düzeyleri, kemik mineral yoğunluğu (DXA) ölçümleri ve kırık riski değerlendirme araçlarının (FRAX) yorumlanmasında temel bir çerçeve sunmaktadır (25,26).

Tablo 3. GFH ve albüminüriye göre KBH risk sınıflaması

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73 m²)	**G1**	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

KDIGO klavuzundan alınmıştır(24).

GFH ve albüminüri düzeylerinin birlikte değerlendirilmesiyle oluşturulan KDIGO risk matrisi, KBH'de progresyon ve komplikasyon riskinin sınıflandırılmasında temel bir araç olarak kullanılmaktadır (24).

2.4.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve İnsidansı

KBH, dünya genelinde prevalansı giderek artan, toplum sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturan ve çok sayıda sistemik komplikasyonla ilişkili olan kronik bir hastalıktır (20,27). Hastalık çoğu olguda erken evrelerde belirgin klinik bulgular vermemekte olup, tanı sıklıkla rutin laboratuvar incelemeleri sırasında saptanmaktadır (20). Klinik semptomların genellikle ileri evrelerde ortaya çıkması, KBH'nin gerçek insidans ve prevalansının doğru şekilde belirlenmesini güçleştirmekte ve bu nedenle geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalara olan ihtiyacı artırmaktadır (27).

Farklı ülkelerde yürütülen toplum temelli çalışmalarda KBH prevalansının benzer oranlarda bildirildiği görülmektedir. Hill ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayımlanan ve yaklaşık 7 milyon bireyin dahil edildiği geniş kapsamlı bir meta-analizde, dünya genelinde erişkin popülasyonda KBH prevalansı %13,4 olarak bildirilmiştir (27). Daha güncel küresel analizler de bu bulguları desteklemekte olup, KBH'nin dünya genelinde yaklaşık her 8–10 erişkinden birini etkileyen yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır (27). Bu veriler, hastalığın küresel ölçekte önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğunu göstermektedir.

Tüm yaş gruplarını kapsayan ve 2017 yılında yayımlanan kapsamlı bir sistematik analizde, dünya genelinde yaklaşık 697,5 milyon bireyin KBH ile yaşadığı bildirilmiştir (27). Daha güncel veriler, KBH'nin küresel yükünün artmaya devam ettiğini ortaya koymaktadır. Nitekim uluslararası nefroloji kuruluşlarının ortak değerlendirmelerinde, dünya genelinde 850 milyondan fazla bireyin çeşitli evrelerde böbrek hastalığından etkilendiği ifade edilmektedir (28). Bu bulgular, KBH'nin belirli bir coğrafya ile sınırlı olmayıp küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu açıkça göstermektedir.

Türkiye'de KBH epidemiyolojisine ilişkin en kapsamlı veriler, CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışmasından elde edilmiştir. Toplum temelli olarak yürütülen bu çalışmada, erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 olarak

saptanmıştır. Çalışma sonuçları, hastaların büyük bir kısmının erken evrelerde (evre 1–3) yer aldığını göstermektedir. Evre 1 KBH %5,4 ile en yüksek prevalansa sahip evre olarak belirlenirken, evre 5 hastalık prevalansının %0,2 ile oldukça düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (29).

Ayrıca albüminüri dağılımı incelendiğinde, katılımcıların %10,2'sinde mikroalbüminüri ve %2'sinde makroalbüminüri bulunduğu gösterilmiştir (29).

Daha güncel ulusal veriler de bu bulguları desteklemekte olup, Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği yükünün ülkemizde artmaya devam ettiği bildirilmektedir (30). Bu durum, KBH'nin Türkiye'de de önemli ve giderek artan bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

2.4.4. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı, farklı patofizyolojik mekanizmalar sonucunda gelişebilen ve heterojen etiyolojiye sahip bir hastalıktır. Böbrek parankiminde ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel hasar, zamanla ilerleyerek geri dönüşümsüz nefron kaybına ve sonuçta böbrek fonksiyonlarında kalıcı azalmaya yol açmaktadır. Etiyolojik faktörlerin doğru şekilde belirlenmesi, hastalığın progresyon hızının öngörülmesi ve uygun tedavi stratejilerinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır (24).

KBH'nin etiyolojisi genel olarak metabolik, vasküler, glomerüler, tübülointerstisyel, herediter ve obstrüktif nedenler başlıkları altında incelenmektedir. Bu etiyolojik dağılım; toplumların demografik özellikleri, sosyoekonomik düzeyleri ve eşlik eden kronik hastalıkların sıklığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (24).

2.4.4.1. Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus, günümüzde KBH'ın en sık nedenlerinden biri olup, birçok ülkede son dönem böbrek yetmezliğinin başlıca etiyolojik faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (31,32). Uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak gelişen glomerüler hiperfiltrasyon, mezangial matriks artışı, glomerüler bazal membran kalınlaşması ve

ilerleyici glomerüloskleroz, diyabetik nefropatinin temel patofizyolojik özelliklerini oluşturmaktadır (32).

Diyabetik hastalarda mikroalbüminürinin ortaya çıkması böbrek hasarının erken bir göstergesi olarak kabul edilirken, makroalbüminüri ve GFH'da azalma hastalığın ilerleyici evrelerini yansıtmaktadır (24,32). Küresel ölçekte diyabetes mellitus prevalansındaki artış, KBH yükünün artmasında temel belirleyici faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir (33).

2.4.4.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, KBH'ın hem nedeni hem de sonucu olabilen önemli bir etiyolojik faktördür. Uzun süreli kan basıncı yüksekliği, renal arteriyollerde hiyalin arteriyoloskleroz gelişimine yol açarak glomerüler perfüzyonun bozulmasına ve zamanla nefron kaybına neden olmaktadır. Bu süreç sonucunda gelişen hipertansif nefroskleroz, özellikle ileri yaş grubunda ve eşlik eden diyabetes mellitus varlığında KBH progresyonunu hızlandırmaktadır. Kontrolsüz hipertansiyon, mevcut böbrek hasarını derinleştirerek hastalığın daha ileri evrelere ilerlemesine katkıda bulunan temel faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (24,33).

2.4.4.3. Glomerüler hastalıklar

Primer ve sekonder glomerüler hastalıklar, özellikle genç ve orta yaş grubunda KBH'ın önemli etiyolojik nedenleri arasında yer almaktadır (24). İmmün aracılı glomerüler hasar; proteinüri, hematüri ve zamanla GFH'da azalma ile karakterizedir (34). Sekonder glomerülopatiler arasında sistemik lupus eritematozus, vaskülitler ve amiloidoz gibi sistemik hastalıklara bağlı gelişen böbrek tutulumları önemli bir yer tutmaktadır (34). Glomerüler hastalıklarda erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları, böbrek fonksiyon kaybının yavaşlatılması ve hastalık progresyonunun kontrol altına alınması açısından kritik öneme sahiptir (24,34).

2.4.4.4. Tübülointerstisyel hastalıklar

Tübülointerstisyel hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar ve çeşitli nefrotoksik ajanlara bağlı olarak gelişebilen önemli KBH nedenleri arasında yer almaktadır (24). Uzun süreli analjezik kullanımı, bazı antibiyotikler ve diğer nefrotoksik maddelere

maruziyet, kronik tübülointerstisyel hasara yol açarak zamanla böbrek fonksiyonlarında kalıcı kayba neden olabilmektedir (24,35). Bu hasta grubunda böbrek fonksiyon kaybı çoğunlukla sinsi seyirli olup, klinik bulgular genellikle hastalığın ileri evrelerinde belirgin hale gelmektedir (35).

2.4.4.5. Herediter ve kistik böbrek hastalıkları

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı başta olmak üzere herediter böbrek hastalıkları, KBH'ın önemli etiyolojik nedenleri arasında yer almaktadır (24). Bu hastalıklarda genetik mutasyonlara bağlı olarak gelişen yapısal ve fonksiyonel bozukluklar, zamanla nefron kaybına ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına yol açmaktadır (24,36).

Kistik böbrek hastalıkları çoğunlukla erken yaşlarda tanı almakla birlikte, böbrek fonksiyonlarındaki azalma genellikle yavaş seyirli olup, KBH'nin ileri evrelerine ilerleme sıklıkla erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır (36).

2.4.4.6. Obstrüktif üropatiler

Üriner sistemde uzun süre devam eden obstrüksiyon, intrarenal basınç artışına yol açarak böbrek parankiminde yapısal hasar gelişimine neden olmakta ve zamanla KBH'a ilerleyebilmektedir (24,37). Prostat hiperplazisi, ürolitiazis ve üriner sistem tümörleri bu grupta yer alan başlıca etiyolojik faktörler arasında bulunmaktadır (24).

Obstrüksiyonun süresi ve şiddeti, gelişen böbrek hasarının geri dönüşümlü olup olmadığını belirleyen en önemli faktörlerdir; erken dönemde giderilen obstrüksiyonlarda böbrek fonksiyonlarında kısmi veya tam düzelme sağlanabilirken, uzun süreli obstrüksiyon kalıcı hasar ile sonuçlanabilmektedir (37).

2.4.4.7. Diğer nedenler

Tekrarlayan akut böbrek hasarı atakları, sistemik enfeksiyonlar, vasküler hastalıklar ve nadir metabolik bozukluklar da KBH'ın gelişimine katkıda bulunabilen faktörler arasında yer almaktadır (21,24). Özellikle akut böbrek hasarının tekrarlayan epizodları, böbrek fonksiyonlarında kalıcı hasar gelişimine zemin hazırlayarak KBH riskini artırmaktadır (21).

Bu faktörler çoğu zaman altta yatan primer etiyolojik nedenlerle birlikte etki göstererek hastalığın progresyonunu hızlandırmakta ve klinik seyrin daha olumsuz ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (24).

2.4.5. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri

KBH'ın gelişimi; genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler, sosyoekonomik koşullar ve eşlik eden sistemik hastalıkların karmaşık etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu risk faktörlerinin dağılımı, toplumların demografik özelliklerine ve gelişmişlik düzeyine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (24,27). KBH için tanımlanmış başlıca risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir:

Demografik ve Gelişimsel Faktörler

- İleri yaş
- Irk ve etnik köken
- Cinsiyet
- Düşük doğum ağırlığı (azalmış nefron sayısı ile ilişkili)
- Ailede kronik böbrek hastalığı öyküsü
- Düşük eğitim düzeyi
- Düşük sosyoekonomik durum

Metabolik ve Sistemik Hastalıklar

- Diabetes mellitus
- Hipertansiyon
- Obezite
- Metabolik sendrom
- Dislipidemi
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü

- Kötü glisemik kontrol
- Malignite
- Aşırı alkol tüketimi

Renal ve Üriner Sistemle İlişkili Faktörler

- Proteinüri ve albüminüri
- Böbrek kitlesinde azalma (nefrektomi, konjenital nedenler, düşük doğum ağırlığı)
- Üriner sistem obstrüksiyonu
- Üriner sistem taş hastalığı
- Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları
- Akut böbrek hasarı öyküsü

İnfeksiyöz Faktörler

- Sistemik bakteriyel enfeksiyonlar
- Viral enfeksiyonlar (HIV, hepatit B ve C)

İlaçlar ve Toksik Maruziyet

- Nefrotoksik ilaç kullanımı
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların uzun süreli ve kontrolsüz kullanımı
- Diğer toksik ajanlara maruziyet

Yaşam Tarzı ile İlişkili Faktörler

- Sigara kullanımı
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Sağlıksız beslenme alışkanlıkları

Genetik ve Kalıtsal Faktörler

- Genetik yatkınlık
- Orak hücre anemisi
- Polikistik böbrek hastalığı
- Alport sendromu
- Doğuştan böbrek ve idrar yolları anomalileri
- Diğer ailesel böbrek hastalıkları

2.4.6. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları ve Sistemik Etkileri

KBH, erken evrelerde çoğunlukla asemptomatik seyretmekle birlikte, hastalığın ilerlemesiyle birlikte çok sayıda sistemik belirti ve bulgu ile kendini göstermektedir (24). Klinik tablo yalnızca böbrek fonksiyon kaybına bağlı üremik semptomlarla sınırlı olmayıp; kardiyovasküler, hematolojik, endokrin ve iskelet sistemi başta olmak üzere birçok organ sistemini etkileyen multisistemik bir hastalık özelliği taşımaktadır (23,24).

Klinik bulguların şiddeti ve çeşitliliği, glomerüler filtrasyon hızındaki azalma derecesi ve hastalığın süresi ile yakından ilişkilidir (24).

2.4.6.1. Genel ve üremik bulgular

KBH'nin ilerleyen evrelerinde hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma ve konsantrasyon güçlüğü gibi non-spesifik üremik semptomlar ortaya çıkabilmektedir (24). Üremik toksinlerin vücutta birikimi; gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve deri üzerinde çeşitli klinik etkiler oluşturmaktadır (23,24).

Kaşıntı, cilt kuruluğu ve pigmentasyon değişiklikleri, KBH'ye eşlik eden sık görülen dermatolojik bulgular arasında yer almaktadır (23).

2.4.6.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar, KBH'li bireylerde en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (24). Hipertansiyon, volüm yüklenmesi,

vasküler kalsifikasyon ve endotelyal disfonksiyon, bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler riskin başlıca belirleyicileri olarak kabul edilmektedir (24,38).

KBH'de kardiyovasküler mortalite riskinin, hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskinden daha yüksek olabileceği bildirilmektedir (39). Özellikle ileri evrelerde arteriyel sertlik ve sol ventrikül hipertrofisi sık izlenen kardiyovasküler değişiklikler arasında yer almaktadır (24,38).

2.4.6.3. Hematolojik ve endokrin bulgular

KBH'de eritropoietin üretiminin azalmasına bağlı olarak çoğunlukla normositer normokrom karakterde anemi gelişmektedir (24). Anemi; egzersiz kapasitesinde azalma, yorgunluk ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş ile ilişkilidir (24,39).

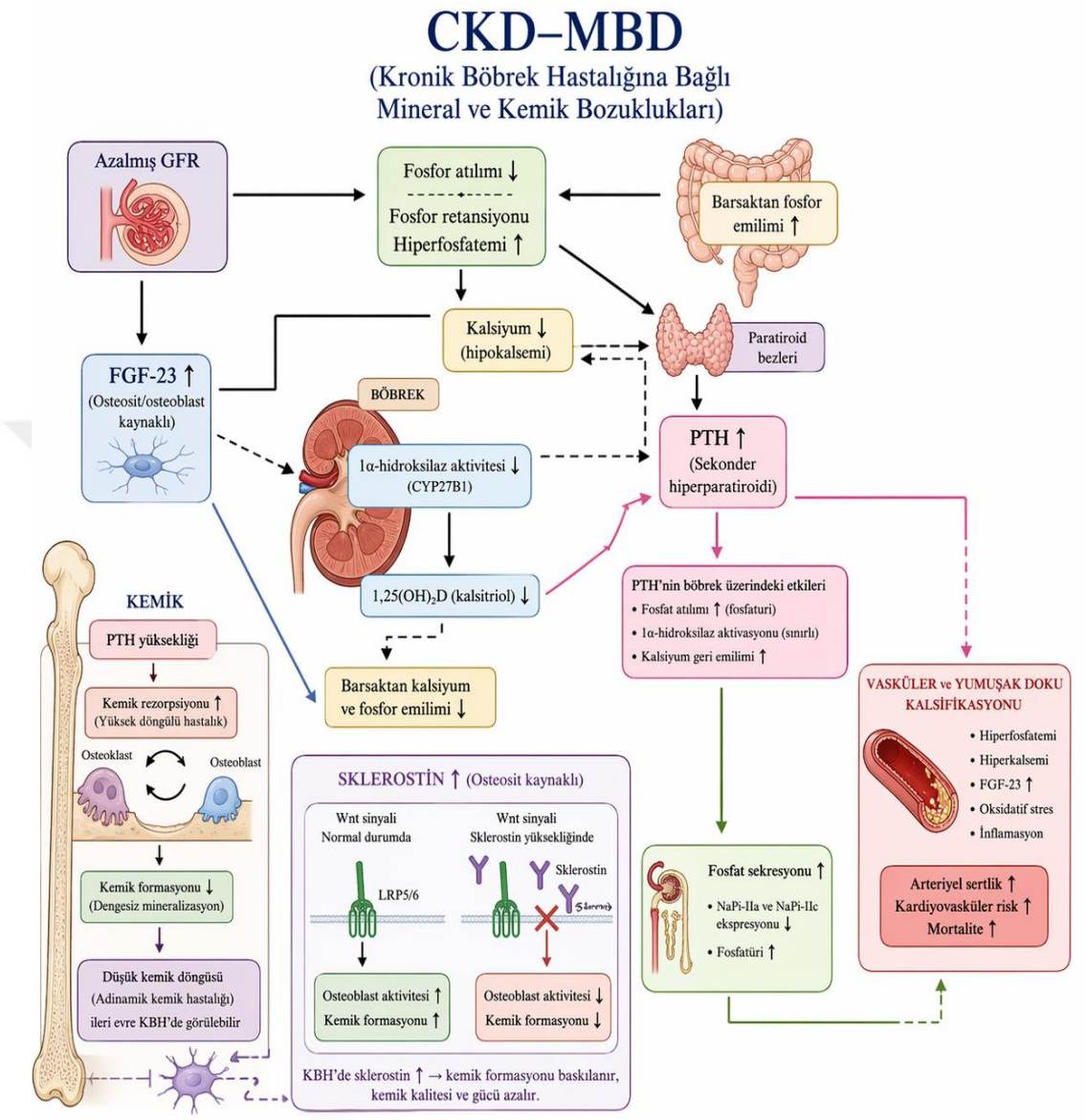
Bunun yanı sıra, böbreğin endokrin fonksiyonlarının bozulması; renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesinde düzensizliklere ve D vitamini metabolizmasında aksamalara yol açmaktadır (24).

2.4.6.4. Kronik böbrek hastalığına bağlı mineral ve kemik bozuklukları (CKD-MBD)

KBH'nin en önemli sistemik etkilerinden biri, mineral ve kemik metabolizmasında meydana gelen bozukluklardır. CKD-MBD; kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon (PTH) ve D vitamini metabolizmasındaki değişiklikleri, kemik döngüsü (turnover), mineralizasyonu ve hacminde ortaya çıkan anormallikleri ve bunlara eşlik eden vasküler ile yumuşak doku kalsifikasyonlarını kapsayan geniş bir klinik spektrumu ifade etmektedir (40,41).

GFH'ın azalmasıyla birlikte fosfor atılımı azalmakta ve buna bağlı olarak hiperfosfatemi gelişmektedir. Bu durum, aktif D vitamini sentezinde azalma ve hipokalsemi ile birlikte sekonder hiperparatiroidiye yol açmaktadır (41,42). Uzamış PTH yüksekliği, kemik rezorpsiyonunu artırarak kemik yapısında bozulmaya neden olurken, KBH'nin ileri evrelerinde düşük kemik döngüsü ile karakterize adinamik kemik hastalığı da gelişebilmektedir (42). Bu heterojen patofizyolojik süreçler,

KBH'ye bağlı kemik hastalıklarının değerlendirilmesini ve yönetimini güçleştirmektedir (41).



Şekil 1. Kronik böbrek hastalığına bağlı mineral ve kemik bozukluklarının (CKD-MBD) patofizyolojisi ve sklerostinin kemik metabolizması üzerindeki etkileri

CKD-MBD: Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluğu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, PTH: Parathormon, CYP27B1: 1-alfa hidroksilaz enzimi, LRP5/6: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 5/6, NaPi-IIa/IIc: Sodyum-fosfat kotransporterleri.Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Guideline (2017)(40) ve güncel literatür temel alınmıştır

2.4.6.5. Kemik kalitesi ve kırık riski

KBH'de kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma görülebilmekle birlikte, kemik kalitesindeki bozulma KMY'den bağımsız olarak da gelişebilmektedir (41,43). Bu durum, KBH'li hastalarda kırık riskinin genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde artmasına yol açmaktadır (43). Özellikle vertebral ve kalça kırıkları, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (43,44).

Kırık riskindeki artış yalnızca KMY ile açıklanamamakta; kemik döngüsü (turnover), mikro-mimari yapıdaki değişiklikler ve biyokimyasal belirteçlerdeki düzensizlikler de bu süreçte önemli rol oynamaktadır (41,44). Bu nedenle, KBH'de kemik kırılganlığının değerlendirilmesi, yalnızca densitometrik ölçümlerle sınırlı kalmayıp çok boyutlu bir yaklaşım gerektirmektedir (41).

2.4.6.6. CKD-MBD'nin klinik önemi

CKD-MBD, yalnızca kemik sağlığını değil, aynı zamanda kardiyovasküler sistemi de etkileyen önemli bir komplikasyondur. Vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik ve artmış kardiyovasküler olay riski ile yakın ilişki göstermektedir. Bu nedenle CKD-MBD, KBH'de artmış mortalitenin temel belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (41).

Klinik pratikte CKD-MBD'nin erken dönemde tanınması ve düzenli izlenmesi, hastalığın sistemik etkilerinin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir (41).

KBH'nin sistemik bulguları ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular ve Sistemik Etkiler

Sistem / Alan	Klinik Bulgular	Patofizyolojik Temel
Genel / Üremik	Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, kaşıntı	Üremik toksin birikimi, metabolik asidoz
Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, arteriyel sertlik, vasküler kalsifikasyon	Volüm yüklenmesi, RAAS aktivasyonu, mineral metabolizma bozuklukları
Hematolojik Sistem	Normositer normokrom anemi, egzersiz kapasitesinde azalma	Eritropoietin üretiminde azalma
Endokrin Sistem	D vitamini aktivasyonunda azalma, sekonder hiperparatiroidi	Böbreğin endokrin fonksiyonlarında azalma
Mineral ve Kemik Metabolizması (CKD-MBD)	Hiperfosfatemi, hipokalsemi, PTH yüksekliği	Azalmış fosfor atılımı, D vitamini eksikliği
Kemik Dokusu	Düşük kemik mineral yoğunluğu, kemik ağrısı	Artmış kemik rezorpsiyonu veya düşük kemik döngüsü
İskelet Sistemi	Artmış vertebral ve non-vertebral kırık riski	Kemik mikro-mimarisinde bozulma
Vasküler Yapılar	Yumuşak doku ve damar kalsifikasyonları	Kalsiyum-fosfor dengesizliği
Yaşam Kalitesi	Mobilite kaybı, bağımsızlıkta azalma	Kırıklar ve sistemik komplikasyonlar

Literatürden derlenmiştir (3,24).

2.5. OSTEOPOROZ

2.5.1. Osteoporozun Tanımı

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize, kemik dayanıklılığında azalma ve buna bağlı olarak kırık riskinde artış ile seyreden sistemik bir iskelet hastalığıdır. Hastalık çoğu zaman klinik

olarak sessiz ilerlemekte olup, tanı sıklıkla düşük travma ile gelişen kırıklar sonrasında konulmaktadır (46).

2.5.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Prevalansı

Osteoporoz, dünya genelinde en sık görülen metabolik kemik hastalıklarından biri olup, artan yaşam süresi ile birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (45–47). Hastalığın prevalansı; yaş, cinsiyet, etnik yapı, hormonal durum ve yaşam tarzı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (45,46). Özellikle ileri yaş gruplarında görülme sıklığı belirgin şekilde artmakta ve osteoporozun klinik sonuçları daha ağır seyretmektedir (45,47).

Epidemiyolojik çalışmalar, osteoporozun kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, menopoz sonrası dönemde östrojen düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak kemik kaybının hızlanması ile ilişkilidir (45). Bununla birlikte, yaşlanan erkek nüfusta da osteoporoz ve osteoporotik kırıkların sıklığının arttığı ve erkeklerde gelişen kırıkların daha yüksek mortalite ile seyrettiği bildirilmiştir (47).

Osteoporoz prevalansı yaşla birlikte artış göstermekte olup, ileri yaş grubundaki bireylerde düşük travmalı kırık riski belirgin şekilde yükselmektedir (45,47). Vertebra, kalça ve distal radius kırıkları en sık görülen osteoporotik kırık tipleridir (45). Özellikle kalça kırıkları; hastaneye yatış, fonksiyonel bağımsızlık kaybı ve artmış mortalite ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle osteoporoz, yalnızca kemik sağlığını değil, aynı zamanda yaşam kalitesini ve sağlık sistemleri üzerindeki yükü de önemli ölçüde etkilemektedir (47).

Türkiye'de yapılan toplum temelli çalışmalarda, osteoporoz prevalansının yüksek olduğu ve kalça kırığı insidansının yaşla birlikte belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (48).

Toplum temelli çalışmalarda, osteoporoz tanısı alan bireylerin önemli bir kısmının tanı öncesinde herhangi bir semptom bildirmediği gösterilmiştir. Bu durum, hastalığın sıklıkla tanısız kaldığını ve gerçek prevalansın bildirilen oranların üzerinde olabileceğini düşündürmektedir (45,47). Ayrıca osteoporotik kırıkların önemli bir

bölümünün, kemik mineral yoğunluğu osteoporoz tanı eşiğinin üzerinde olan bireylerde meydana gelmesi, epidemiyolojik verilerin yalnızca densitometrik ölçümlerle değerlendirilmesinin sınırlılıklarını ortaya koymaktadır (46,47).

Osteoporozun prevalansı, coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik koşullara göre de farklılık göstermektedir. Beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, D vitamini durumu ve sağlık hizmetlerine erişim, bu farklılıkların oluşmasında rol oynayan başlıca faktörlerdir (45,46). Gelişmiş ülkelerde osteoporoz daha sık tanı almakta iken, gelişmekte olan ülkelerde tanı oranlarının düşük olması hastalığın yeterince saptanamadığını düşündürmektedir (45).

2.5.3. Osteoporoz Patogenezi

Kemik dokusu, yaşam boyunca sürekli yenilenen ve yüksek derecede dinamik bir yapıya sahiptir. Bu süreç, kemik rezorpsiyonu ile kemik formasyonu arasındaki dengeli etkileşim sayesinde sürdürülmektedir. Kemik kütlesi doğumdan itibaren artarak ergenlik döneminde doruk kemik kütlesine ulaşır ve genç erişkinlik döneminde korunur. İleri yaşla birlikte kemik yapımında azalma ve kemik yıkımında artış meydana gelmesi, net kemik kaybına yol açmaktadır (46,46).

Doruk kemik kütlesi büyük ölçüde genetik faktörler tarafından belirlenmekle birlikte; beslenme, fiziksel aktivite ve hormonal durum gibi çevresel faktörlerden de etkilenmektedir (46). Menopoz sonrası dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik kaybı hızlanmakta ve bu durum kemik mineral yoğunluğunda azalma ile kırık riskinde artışa neden olmaktadır (45,49).

Osteoporoz patogenezinde kemik kaybı temel olarak kemik yapımının azalması ve kemik rezorpsiyonunun artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Kemik yapımındaki azalma; yaşlanma ile birlikte IGF-1 düzeylerinde düşüş, osteoblast aktivitesinde azalma ve osteosit kaynaklı inhibitör faktörlerde artış ile ilişkilidir (45).

Osteositlerden salınan sklerostin, kemik formasyonunu baskılayan önemli düzenleyicilerden biridir. Sklerostin, Wnt/β-katenin sinyal yolunu inhibe ederek osteoblast diferansiyasyonu ve aktivitesini azaltmakta, bu yolla kemik oluşumunu

sınırlandırmaktadır (44,45). Artmış sklerostin düzeyleri, kemik formasyonunda azalma ve kemik mikro-mimarisinde bozulma ile ilişkilidir (44).

Kemik metabolizmasında D vitamini ve parathormon (PTH) önemli düzenleyici hormonlardır. Aktif D vitamini, kemik mineralizasyonunu desteklerken kalsiyum homeostazında temel rol oynamaktadır (46). PTH ise kemik üzerinde çift yönlü etki gösterir; sürekli yüksek düzeyleri osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonuna neden olurken, osteositlerden sklerostin salınımını baskılayarak dolaylı yoldan kemik yapımını da düzenlemektedir (44,45).

Kemik rezorpsiyonunun artışında östrojen eksikliği, glukokortikoid kullanımı ve inflamatuar süreçler önemli rol oynamaktadır. Osteoklast aktivasyonu, RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG) sistemi tarafından düzenlenmektedir. Östrojen eksikliği, RANKL üretimini artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırmaktadır (44,45). Ayrıca inflamatuar sitokinler (TNF-α, IL-1β, IL-6) osteoklast aktivitesini artırarak kemik kaybına katkıda bulunmaktadır (45).

2.5.4. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz, etiyolojik ve klinik özelliklerine göre farklı alt gruplara ayrılmaktadır. Bu sınıflama, hastalığın altta yatan mekanizmalarının anlaşılması, tanısal yaklaşımın belirlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin planlanması açısından önem taşımaktadır. Osteoporoz genel olarak primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir (46).

2.5.4.1. Primer osteoporoz

Primer osteoporoz, kemik kaybının belirgin bir altta yatan hastalık olmaksızın geliştiği ve en sık görülen osteoporoz tipidir (45,46). Kendi içerisinde iki alt gruba ayrılmaktadır:

Postmenopozal osteoporoz (Tip I): Menopoz sonrası dönemde östrojen düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak gelişir. Östrojen eksikliği, kemik rezorpsiyonunu artırarak özellikle trabeküler kemikte hızlı kemik kaybına yol açmaktadır. Bu nedenle vertebra ve distal radius kırıkları daha sık görülmektedir (45,46).

Senil osteoporoz (Tip II): İleri yaşla ilişkili olarak hem kadınlarda hem de erkeklerde görülen osteoporoz tipidir. Yaşlanma süreci ile birlikte osteoblast fonksiyonlarında azalma, kemik yapım hızında düşüş ve kemik mikro-mimarisinde bozulma meydana gelmektedir. Senil osteoporozda kalça ve pelvis kırıkları daha sık izlenmektedir (46).

2.5.4.2. Sekonder osteoporoz

Sekonder osteoporoz, kemik metabolizmasını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen altta yatan hastalıklar, hormonal bozukluklar, kronik inflamatuvar durumlar ve ilaç kullanımı sonucunda gelişen osteoporoz formudur (45,46). Bu grupta kemik kaybı genellikle daha hızlı seyretmekte, kemik kalitesi belirgin şekilde bozulmakta ve kırık riski daha erken dönemde artmaktadır (45). Sekonder osteoporoz; özellikle genç yaşta osteoporoz saptanan bireylerde, erkek hastalarda ve tedaviye rağmen progresyon gösteren olgularda mutlaka akılda tutulmalıdır (46).

Endokrin bozukluklar sekonder osteoporozun en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Hipertiroidi durumunda kemik döngüsü hızlanarak kemik rezorpsiyonu artmakta; hiperparatiroidide ise sürekli yüksek parathormon düzeyleri kortikal kemik kaybına yol açmaktadır. Cushing sendromu ve glukokortikoid fazlalığı, osteoblast fonksiyonlarını baskılayarak kemik yapımında belirgin azalmaya neden olmaktadır (45).

Kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış sitokin düzeyleri (TNF-α, IL-1β, IL-6), osteoklast aktivitesini artırarak kemik kaybını hızlandırmaktadır (45). Benzer şekilde gastrointestinal hastalıklar ve malabsorpsiyon durumlarında kalsiyum ve D vitamini emiliminin bozulması, kemik mineralizasyonunu olumsuz etkilemektedir (46).

Kronik böbrek hastalığı, sekonder osteoporoz açısından özel bir öneme sahiptir. KBH'de gelişen mineral ve kemik metabolizması bozuklukları; parathormon, D vitamini, FGF-23 ve sklerostin düzeylerindeki değişiklikler aracılığıyla kemik döngüsünü çok yönlü olarak etkilemektedir (41,46). Bu durum, KBH'ye eşlik eden kemik kaybının klasik primer osteoporozdan farklı patofizyolojik özellikler göstermesine neden olmaktadır (41).

Uzun süreli ilaç kullanımı da sekonder osteoporozun önemli nedenleri arasındadır. Özellikle glukokortikoidler, osteoblast aktivitesini baskılaması ve kemik rezorpsiyonunu artırması nedeniyle osteoporoz gelişiminde en güçlü risk faktörlerinden biridir (45). Antiepileptik ilaçlar, aromataz inhibitörleri ve bazı immünosupresif ajanlar da kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (46).

Sekonder osteoporozun başlıca nedenleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 5. Sekonder Osteoporozun Başlıca Nedenleri

Neden Grubu	**Örnek Hastalıklar / Durumlar**	**Kemik Üzerindeki Temel Etki**
Endokrin hastalıklar	Hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, hipogonadizm	Artmış kemik rezorpsiyonu, azalmış kemik yapımı
Kronik inflamatuvar hastalıklar	Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları	Sitokin aracılı osteoklast aktivasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	Malabsorpsiyon, çölyak hastalığı, gastrektomi	Kalsiyum ve D vitamini emiliminde azalma
Kronik böbrek hastalığı	CKD-MBD, sekonder hiperparatiroidi	Kemik döngüsünde bozulma, kemik kalitesinde azalma
Hematolojik hastalıklar	Multipl miyelom, talasemi	Kemik iliği infiltrasyonu, osteoklast aktivasyonu
İlaçlar	Glukokortikoidler, antiepileptikler, aromataz inhibitörleri	Osteoblast inhibisyonu, RANKL artışı
Yaşam tarzı ve diğer faktörler	Alkol kullanımı, immobilizasyon, beslenme yetersizlikleri	Kemik yapımında azalma

TEMD osteoporoz klavuzundan alınmıştır (45).

2.5.5. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz gelişimi ve osteoporotik kırık riski; genetik yatkınlık, hormonal durum, yaşam tarzı faktörleri ve eşlik eden hastalıkların etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Klinik pratikte risk faktörlerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, kırık riskinin öngörülmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla osteoporoz risk faktörleri, genellikle majör ve minör risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır (45,46).

Tablo 6. Osteoporoz için Major ve Minör Risk Faktörleri

Major Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
İleri yaş (>65 yaş)	Düşük kalsiyum alımı
Düşük travmalı kırık öyküsü	D vitamini yetersizliği
Ailede kalça kırığı öyküsü	Sedanter yaşam tarzı
Uzun süreli glukokortikoid kullanımı (>3 ay)	Sigara kullanımı
Postmenopozal durum	Aşırı alkol tüketimi
Hipogonadizm	Düşük vücut ağırlığı
Kronik böbrek hastalığı	Fiziksel aktivite azlığı
Romatoid artrit ve kronik inflamatuvar hastalıklar	Düşük sosyoekonomik durum
Sekonder osteoporoz nedenleri	Kafein tüketiminin fazla olması

TEMD osteoporoz klavuzundan alınmıştır (45).

Majör risk faktörleri, osteoporoz ve kırık gelişimi açısından yüksek öngörü değerine sahip olup, çoğu zaman tek başına bile artmış kırık riski ile ilişkilidir (45,46). Özellikle ileri yaş, düşük travmalı kırık öyküsü ve uzun süreli glukokortikoid kullanımı, osteoporoz gelişimi açısından en güçlü belirleyiciler arasında yer almaktadır (45).

Minör risk faktörleri ise tek başına daha sınırlı etkiye sahip olmakla birlikte, birden fazla faktörün birlikte bulunması durumunda kırık riskini anlamlı düzeyde

artırabilmektedir (46). Bu faktörlerin değerlendirilmesi, özellikle sınırda kemik mineral yoğunluğuna sahip bireylerde klinik karar verme sürecine katkı sağlamaktadır (45,46).

Kronik böbrek hastalığı, hem kemik mineral yoğunluğu hem de kemik kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle osteoporoz açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (41,46). KBH'ye eşlik eden mineral ve kemik metabolizması bozuklukları, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak kırık riskini artırabilmektedir (41).

2.5.6. Osteoporoz Tanısı

2.5.6.1. Tanı kriterleri

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik mikro-mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılganlığında artış ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (46,50). Klinik pratikte tanı çoğunlukla KMY ölçümüne dayanmakta olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen densitometrik eşik değerler kullanılmaktadır (50).

DSÖ sınıflamasına göre genç erişkin referans değerine kıyasla:

- T-skoru ≥ –1.0 → normal
- T-skoru –1.0 ile –2.5 arası → osteopeni
- T-skoru ≤ –2.5 → osteoporoz
- T-skoru ≤ –2.5 ve eşlik eden frajilite kırığı → şiddetli osteoporoz

Bu densitometrik kriterler özellikle postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkekler için geçerlidir. Daha genç bireylerde ise T-skoru yerine Z-skoru kullanılmakta olup, osteoporoz tanısı genellikle frajilite kırığı varlığında veya sekonder nedenlerin eşlik ettiği durumlarda konulmaktadır (46).

Güncel yaklaşımda osteoporoz tanısı yalnızca KMY ölçümüne dayandırılmamakta; klinik risk faktörleri ve kırık öyküsü de değerlendirmeye dahil

edilmektedir. TEMD 2025 kılavuzuna göre aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığında osteoporoz tanısı konulabilir (46):

- Merkezi DXA ile ölçülen lomber omurga veya kalça T-skorunun ≤ –2.5 olması
- Düşük enerjili kalça kırığı öyküsü
- Vertebra, proksimal humerus veya pelvis gibi bölgelerde frajilite kırığı varlığı (özellikle osteopenik KMY ile birlikte)
- Kırık riskinin yüksek olması (FRAX ile belirlenen 10 yıllık riskin tedavi eşiklerinin üzerinde olması)

Bu çerçevede, KMY değeri osteoporoz düzeyinde olmasa bile kırık riskinin yüksek olduğu veya frajilite kırığı bulunan bireyler osteoporoz tanısı alabilmekte ve tedavi adayı kabul edilmektedir (45,46). Özellikle kalça ve vertebra kırıkları, KMY'den bağımsız olarak osteoporoz tanısı koydurucu kabul edilmektedir (46).

2.5.6.2. Tarama kriterleri

Osteoporoz taramasının temel amacı, kırık riski yüksek olan ve erken dönemde müdahaleden fayda görebilecek bireylerin belirlenmesidir (46). Genel popülasyonda tüm bireylere kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü yapılması pratik olmadığından, tarama stratejileri yaş ve klinik risk faktörlerine dayalı olarak planlanmaktadır (45,46).

TEMD 2025 kılavuzuna göre KMY ölçümü yapılması önerilen başlıca risk grupları şunlardır (46):

- İleri yaş: 65 yaş ve üzerindeki tüm kadınlar ile 70 yaş ve üzerindeki tüm erkeklerde, ek risk faktörüne bakılmaksızın KMY ölçümü önerilmektedir.
- Orta yaş (riskli grup): 65 yaş altı postmenopozal kadınlar ve 50–69 yaş arası erkeklerde; daha önce frajilite kırığı öyküsü, üç aydan uzun süreli glukokortikoid kullanımı, düşük vücut kitle indeksi, sigara ve aşırı alkol kullanımı, romatoid artrit ve sekonder osteoporoza yol açabilecek hastalıkların varlığında KMY ölçümü yapılmalıdır.

- Genç bireyler ve özel durumlar: Premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde rutin tarama önerilmemekle birlikte; erken menopoz, hipogonadizm, uzun süreli steroid kullanımı, sekonder osteoporoza yol açabilecek hastalıklar veya açıklanamayan frajilite kırığı varlığında ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Tarama kriterlerine uyan bireylerde merkezi DXA ile KMY ölçümü yapılması önerilmektedir. Ölçüm sonucunda osteopeni veya osteoporoz saptanan hastalarda kırık riskinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir (45,46).

Bu değerlendirmede klinik risk faktörleri ile birlikte kırık olasılığını hesaplayan araçlardan da yararlanılabilir. FRAX algoritması; yaş, cinsiyet ve klinik risk faktörlerini kullanarak 10 yıllık majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı riskini tahmin etmektedir ve özellikle orta risk grubundaki hastalarda klinik karar sürecine katkı sağlamaktadır (51).

Tarama sürecinde ayrıca vertebra kırıkları açısından dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. Asemptomatik vertebra kırıkları dahi gelecekteki kırık riskini belirgin şekilde artırmakta olup, bu nedenle riskli bireylerde klinik bulgulara göre görüntüleme yöntemleri ile araştırılması önerilmektedir (45,50).

2.5.6.3. Tanı yöntemleri

Osteoporoz tanısında kullanılan yöntemler temel olarak üç gruba ayrılmaktadır: görüntüleme yöntemleri ile kemik yoğunluğunun ve kırıkların değerlendirilmesi, biyokimyasal belirteçler ile kemik döngüsü hızının ve olası sekonder nedenlerin incelenmesi ve nadiren başvurulan kemik biyopsisi ile histomorfometrik analiz. Bu yöntemler birlikte kullanıldığında, hem osteoporoz tanısının doğrulanmasına hem de hastalığın patofizyolojik özelliklerinin anlaşılmasına katkı sağlar (46,52).

a) Görüntüleme yöntemleri (özellikle DXA): Osteoporoz tanısında altın standart yöntem, KMY'nin Dual enerji X-ışını absorbsiyometrisi (DXA) ile ölçülmesidir (45,46). DXA, düşük doz X-ışını kullanarak kemik mineral içeriğini ölçer ve sonuçları T-skoru ve Z-skoru olarak raporlar. Klinik pratikte tanı koyma, kırık

riskini öngörme, tedavi kararını yönlendirme ve tedavi yanıtını izleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (46,52).

KMY'deki azalma ile kırık riski arasında güçlü bir ilişki bulunmakta olup, kemik yoğunluğunda her 1 standart sapmalık azalma kırık riskinde yaklaşık iki kat artış ile ilişkilidir (45).

DXA ölçümünde lomber omurga (L1–L4) ve kalça (femur boynu ve total kalça) bölgeleri tercih edilmekte ve en düşük T-skoru tanı için esas alınmaktadır (46). Kalça ölçümleri, özellikle kalça kırığı riskini öngörmede daha yüksek prediktif değere sahiptir. Radius ölçümleri ise hiperparatiroidi, morbid obezite veya santral ölçümün mümkün olmadığı durumlarda kullanılabilir (46,53).

DXA'nın temel sınırlılığı, yalnızca kemik miktarını yansıtması ve kemik mikro-mimarisine ilişkin doğrudan bilgi vermemesidir. Ayrıca ileri yaşta görülen dejeneratif değişiklikler ve vasküler kalsifikasyonlar ölçüm değerlerini olduğundan yüksek gösterebilir (46).

Alternatif yöntemler arasında kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) ve kantitatif ultrason (QUS) yer almakla birlikte, maliyet, radyasyon ve standardizasyon sorunları nedeniyle rutin kullanımda önerilmemektedir (45,46).

Vertebral görüntüleme osteoporoz değerlendirmesinin önemli bir bileşenidir. Asemptomatik vertebra kırıkları sık görüldüğünden, klinik şüphe durumunda vertebra grafileri veya DXA tabanlı vertebral kırık değerlendirmesi (VFA) yapılmalıdır (46,53). Vertebra kırığı varlığı, KMY'den bağımsız olarak osteoporoz tanısını destekler ve gelecekteki kırık riskini belirgin şekilde artırır (45).

b) Biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri:Kemik döngüsü belirteçleri, kemik yapım ve yıkım hızını yansıtan biyokimyasal parametrelerdir. Başlıca belirteçler arasında serum C-telopeptid (s-CTX) ve prokollajen tip I N-propeptid (P1NP) yer almakta olup, uluslararası kılavuzlar bu belirteçlerin standardize kullanımını önermektedir (46,54).

Bu belirteçlerin osteoporoz tanısında doğrudan yeri yoktur; ancak yüksek kemik döngüsü değerleri artmış kırık riski ile ilişkilidir (45). Klinik pratikte en önemli

kullanım alanları tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve hasta uyumunun izlenmesidir. Özellikle antirezorptif tedavi sonrası belirteçlerdeki azalma, tedaviye biyokimyasal yanıtı göstermektedir (46).

c) Kemik biyopsisi: Kemik biyopsisi, osteoporoz tanısında nadiren başvurulan invaziv bir yöntemdir ve kemik dokusunun histomorfometrik değerlendirilmesini sağlar (46). Rutin kullanımda yer almamakla birlikte, osteomalazi şüphesi, atipik klinik seyir veya tedaviye beklenmeyen yanıt gibi durumlarda tanısal amaçla kullanılabilir (45,46).

2.5.7. Osteoporozda Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Osteoporozun klinik açıdan en önemli sonucu artmış kırık riskidir. Osteoporotik kırıklar; morbidite, mortalite, fonksiyonel kayıp ve sağlık harcamalarında artış ile yakından ilişkilidir (45,46). Bu nedenle güncel yaklaşımda osteoporoz yönetiminin temel hedefi, yalnızca KMY değerlendirmek değil, bireysel kırık riskini doğru şekilde belirlemek ve buna uygun önleyici veya tedavi edici stratejiler geliştirmektir (46).

Kemik mineral yoğunluğu kırık riskinin önemli bir belirleyicisi olmakla birlikte, tek başına yeterli değildir. Klinik çalışmalarda osteoporotik kırıkların önemli bir kısmının, KMY değeri osteoporoz tanı eşiğinin üzerinde olan bireylerde meydana geldiği gösterilmiştir (45,55). Bu durum, kırık riskinin yalnızca kemik kütlesi ile değil; yaş, önceki kırık öyküsü, eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı ve yaşam tarzı faktörleri gibi çok sayıda klinik değişkenin etkileşimi ile belirlendiğini ortaya koymaktadır (45).

Önceden geçirilmiş düşük travmalı kırık, gelecekteki kırık riskinin en güçlü öngördürücülerinden biridir. Özellikle vertebra veya kalça kırığı öyküsü bulunan bireylerde, KMY'den bağımsız olarak yeni kırık gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır (45,56). Asemptomatik vertebral kırıkların varlığı dahi, gelecekteki kalça ve majör osteoporotik kırık riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle kırık riskinin değerlendirilmesinde yalnızca densitometrik veriler değil, klinik öykü ve görüntüleme bulguları birlikte ele alınmalıdır (45,46).

Yaş, kırık riskinin bağımsız ve güçlü bir belirleyicisidir. Aynı KMY değerlerine sahip bireylerde ileri yaş ile birlikte kırık riski belirgin şekilde artmaktadır (45). Bunun yanı sıra uzun süreli glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit, sigara ve alkol kullanımı, düşük vücut ağırlığı ve sekonder osteoporoz nedenleri kırık riskini artıran başlıca faktörler arasında yer almaktadır (45,46).

Kronik böbrek hastalığı gibi kemik kalitesini etkileyen durumlarda ise, KMY normal sınırlarda olsa dahi kırık riski artabilmektedir. Bu durum, kemik kalitesi ve mikro-mimari bozulmanın kırık gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir (41).

Bu çok faktörlü yapı nedeniyle, kırık riskinin daha doğru ve bireyselleştirilmiş şekilde değerlendirilmesi amacıyla klinik risk faktörlerini bir arada ele alan risk hesaplama araçları geliştirilmiştir. Bu araçların başında, bireyin 10 yıllık kırık olasılığını hesaplayan FRAX algoritması gelmektedir (51,55).

2.5.7.1. FRAX skoru

FRAX, bireylerde osteoporotik kırık riskini öngörmek amacıyla geliştirilmiş ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir risk değerlendirme aracıdır (46,55). FRAX, Dünya Sağlık Örgütü ile iş birliği yapan Sheffield Üniversitesi Metabolik Kemik Hastalıkları Merkezi tarafından geliştirilmiş olup, bireyin önümüzdeki 10 yıl içerisindeki majör osteoporotik kırık (kalça, klinik vertebra, distal radius ve proksimal humerus) ile kalça kırığı olasılığını hesaplamaktadır (51,55).

FRAX algoritması, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile birlikte veya KMY olmaksızın kullanılabilen, çok sayıda klinik risk faktörünü entegre eden bir modeldir. Hesaplamada yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, daha önce geçirilmiş frajilite kırığı, ebeveynde kalça kırığı öyküsü, sigara kullanımı, alkol tüketimi, romatoid artrit varlığı, sekonder osteoporoz nedenleri ve glukokortikoid kullanımı gibi değişkenler yer almaktadır. Ayrıca femur boynu KMY değeri modele eklendiğinde kırık riski tahmini daha hassas hale gelmektedir (45,55).

FRAX, ülkeye özgü epidemiyolojik veriler kullanılarak kalibre edilen bir model olup, farklı popülasyonlarda kırık riski ve mortalite oranlarındaki değişkenliği

dikkate alarak hesaplama yapmaktadır. Bu yönüyle, bireyselleştirilmiş risk tahmini sağlaması açısından klinik karar verme sürecinde önemli bir avantaj sunmaktadır (51,55).

Kemik mineral yoğunluğu, kırık riskinin önemli bir belirleyicisi olmakla birlikte, osteoporotik kırıkların önemli bir kısmı osteopenik veya normal KMY değerlerine sahip bireylerde meydana gelmektedir. FRAX, bu sınırlılığı aşarak klinik risk faktörlerini de değerlendirmeye dahil etmekte ve özellikle orta risk grubundaki bireylerde tedavi kararlarını yönlendirmede önemli rol oynamaktadır (45,46).

Klinik uygulamada FRAX, özellikle osteopeni düzeyinde KMY'ye sahip bireylerde tedavi gerekliliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Genel olarak, 10 yıllık majör osteoporotik kırık riskinin ≥%20 veya kalça kırığı riskinin ≥%3 olması durumunda hasta yüksek riskli kabul edilmekte ve farmakolojik tedavi gündeme gelmektedir; ancak bu eşikler ülkelere göre farklılık gösterebilmektedir (46,55).

Bununla birlikte FRAX, kemik mikro-mimarisi, kemik döngüsü ve mineralizasyon gibi kemik kalitesini belirleyen parametreleri doğrudan yansıtmamaktadır. Bu durum, özellikle kronik böbrek hastalığı gibi kompleks kemik metabolizması bozukluklarının bulunduğu popülasyonlarda önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Nitekim KBH hastalarında FRAX skorunun kırık riskini öngörmede yararlı olmakla birlikte, kemik kalitesine ilişkin faktörleri içermemesi nedeniyle dikkatli yorumlanması gerektiği bildirilmektedir (4).

2.5.8. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları

Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen kemik ve mineral metabolizması bozuklukları (CKD-MBD), yalnızca biyokimyasal anormalliklerle sınırlı olmayan; mineral dengesinin, iskelet yapısının ve vasküler/valvüler kalsifikasyon süreçlerinin karşılıklı etkileşimi ile karakterize sistemik bir sendromdur. Bu sendrom, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH) ve vitamin D metabolizmasındaki değişiklikler ile birlikte kemik turnover'ı, mineralizasyonu ve kemik hacmindeki bozulmaları ve ayrıca yumuşak doku ile vasküler kalsifikasyonları kapsayan geniş bir klinik spektrumu ifade eder (56).

Geleneksel yaklaşım CKD-MBD'yi biyokimyasal düzensizlikler, kemik hastalığı ve vasküler kalsifikasyon olmak üzere üç ana bileşen üzerinden tanımlamakta iken, güncel yaklaşımlar bu sendromu daha klinik bir perspektifle ele almaktadır. Bu doğrultuda CKD-MBD'nin, "CKD'ye bağlı osteoporoz" ve "CKD ile ilişkili kardiyovasküler hastalık" eksenlerinde değerlendirilmesi önerilmekte; böylece kırık riski yalnızca kemik histolojisi ile değil, yaş, sarkopeni, inflamasyon ve üremik faktörler gibi çok sayıda klinik değişken ile birlikte ele alınmaktadır (1).

Benzer şekilde ulusal kılavuzlar da CKD-MBD'yi, fosfat retansiyonu, hipokalsemi, vitamin D eksikliği, FGF-23 artışı ve sekonder hiperparatiroidizm ile karakterize; kemik yapısında bozulma ve vasküler kalsifikasyon ile sonuçlanan kompleks bir klinik tablo olarak tanımlamaktadır. Bu çerçevede CKD-MBD, sekonder osteoporozdan farklı, kendine özgü patobiyolojik mekanizmalara sahip ayrı bir hastalık spektrumu olarak değerlendirilmelidir (45).

CKD-MBD'nin patofizyolojisi lineer bir süreçten ziyade, birbirini etkileyen çok sayıda mekanizmanın oluşturduğu kompleks bir ağ yapısı göstermektedir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile birlikte gelişen fosfat retansiyonu, bu sürecin erken basamaklarından birini oluşturur. Serum fosfat düzeyleri henüz normal sınırlar içinde olsa dahi osteosit kökenli fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) düzeylerinde artış gözlenebilir (57).

FGF-23 artışı, böbreklerden fosfat atılımını artırmaya yönelik kompansatuvar bir yanıt olmakla birlikte, aynı zamanda 1,25-dihidroksivitamin D sentezini baskılayarak intestinal kalsiyum emilimini azaltır ve dolaylı olarak sekonder hiperparatiroidizmi uyarır. Bunun yanında yüksek FGF-23 düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (57).

Aktif D vitamini düzeylerindeki azalma ve buna bağlı kalsiyum emilimindeki düşüş, paratiroid bezinin kronik uyarılmasına yol açar. Erken dönemde adaptif olan bu yanıt, ilerleyen süreçte sekonder hiperparatiroidizme dönüşerek yüksek turnover'lı kemik hastalığına neden olabilir. Bu durum kemik rezorpsiyonunda artış, kortikal incelme ve kemik yapısında bozulma ile karakterizedir. Buna karşılık, PTH düzeylerinin aşırı baskılanması ise düşük turnover veya adinamik kemik hastalığına

yol açabilir. Bu nedenle KBH'de PTH ile kırık riski arasındaki ilişki doğrusal olmayıp, çoğu zaman U veya J şeklinde bir dağılım göstermektedir (45).

Son yıllarda CKD-MBD patofizyolojisinde osteositlerin merkezi rolü daha iyi anlaşılmıştır. Osteositler yalnızca FGF-23 üretimi ile değil, aynı zamanda sklerostin aracılığıyla kemik oluşumunun düzenlenmesinde de kritik öneme sahiptir. Sklerostin, Wnt/β-katenin sinyal yolunu inhibe ederek osteoblast aktivitesini baskılar ve kemik oluşumunu azaltır. KBH'de serum sklerostin düzeylerinin artması, özellikle düşük turnover'lı kemik hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca sklerostinin fosfat ve FGF-23 ile pozitif, PTH ile ise negatif korelasyon gösterebildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, KBH'de kemik hastalığının yalnızca hormon düzeyleri ile değil, osteosit fonksiyon bozukluğu ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (58).

Bunun yanı sıra inflamasyon, üremik toksinler ve demir metabolizması bozuklukları gibi faktörler de CKD-MBD patofizyolojisine katkıda bulunur. Proinflamatuvar sitokinlerin FGF-23 düzeylerini artırabileceği ve kemik iliği–böbrek–kemik aksı üzerinden kompleks etkileşimler oluşturabileceği gösterilmiştir. Bu durum, CKD-MBD'nin yalnızca bir endokrin bozukluk değil, çok sistemli bir patolojik süreç olduğunu ortaya koymaktadır (57).

KBH'a bağlı kemik hastalığı, renal osteodistrofi olarak adlandırılmakta olup, kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen kemik yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri ifade eder. Renal osteodistrofi, kemik histolojisinin kantitatif değerlendirilmesine dayanan ve turnover, mineralizasyon ve kemik hacmini içeren TMV (Turnover–Mineralization–Volume) sınıflama sistemi ile tanımlanmaktadır. Bu sistem, kemik biyopsisinin histomorfometrik analizine dayanmakta olup, CKD-MBD'nin iskelet bileşeninin alt tiplerinin ayırt edilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (45).

Renal osteodistrofinin başlıca alt tipleri arasında yüksek turnover'lı osteitis fibrosa kistika, düşük turnover'lı adinamik kemik hastalığı, osteomalazi ve karışık tip üremik osteodistrofi yer almaktadır (45).

Yüksek turnover'lı kemik hastalığı, genellikle sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak gelişmekte olup, artmış osteoklastik aktivite ve hızlanmış kemik

rezorpsiyonu ile karakterizedir. Bu tabloda kemik yapım hızı da artmış olmakla birlikte, rezorpsiyonun baskın olması sonucu kemik kütlesinde azalma, kortikal incelme ve kemik iliğinde fibrozis gelişebilir. Klinik olarak bu durum osteitis fibrosa kistika olarak adlandırılmakta ve ileri evrelerde kemik ağrısı, deformite ve kırık riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir (45).

Düşük turnover'lı kemik hastalığı ise kemik yapım ve yıkım hızlarının belirgin şekilde azaldığı bir durumdur ve en tipik formu adinamik kemik hastalığıdır. Bu tabloda osteoblast ve osteoklast aktivitesi baskılanmıştır ve kemik yenilenmesi yetersizdir. Özellikle ileri yaş, diyabet, aşırı kalsiyum yükü, D vitamini analogları ve kalsimimetik kullanımı gibi faktörler bu fenotipin gelişimine katkıda bulunabilir. Adinamik kemik hastalığı, kemik kalitesinde bozulma ve kırık riskinde artış ile ilişkili olup, aynı zamanda vasküler kalsifikasyon eğilimini artırabilmektedir (45).

Osteomalazi, kemik matriksinin yetersiz mineralizasyonu ile karakterize olup genellikle D vitamini eksikliği, alüminyum toksisitesi veya fosfat metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir. Histolojik olarak osteoid birikimi belirgindir ve mineralizasyon gecikmiştir. Klinik olarak kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü ve kırıklar ile kendini gösterebilir (45).

Karışık tip üremik osteodistrofi ise hem yüksek turnover hem de mineralizasyon bozukluğunun birlikte bulunduğu heterojen bir tabloyu ifade eder. Bu fenotip, KBH'ın ileri evrelerinde daha sık görülmekte olup, patofizyolojik süreçlerin bir arada etkili olduğunu göstermektedir (45,56).

eGFH AZALMASI

↓

Üremik toksinler ve inflamasyon ↓ Osteosit disfonksiyonu ↓ Sklerostin artışı ↓ Wnt/β-katenin baskılanması ↓ Osteoblast aktivitesi azalması ↓ Düşük turnover (adinamik kemik) ↓ Kırık riski artışı	Klotho azalması ve endokrin bozukluk ↓ FGF-23 artışı ↓ $1,25(OH)_2D$ azalması ↓ İntestinal kalsiyum emilimi azalması ↓ Hipokalsemi / düşük-normal kalsiyum ↓ Sekonder hiperparatiroidizm ↓ Yüksek turnover kemik kaybı ↓ Kırık riski artışı	Fosfat retansiyonu ↓ FGF-23 artışı ↓ Sekonder hiperparatiroidizm ↓ Vasküler ve valvüler kalsifikasyon ↓ Kardiyovasküler olaylar ve mortalite

Şekil 2. GFH ve albüminüriye göre KBH risk sınıflaması (KDIGO risk matrisi)

eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, Wnt/β-katenin: Wingless-related integration site/beta-katenin sinyal yolu. Literatürden yararlanılarak yazar tarafından oluşturulmuştur (40,57,58)

CKD-MBD'nin klinik değerlendirmesi iki temel düzlem üzerinden ele alınmalıdır. Birinci düzlem, böbrek hastalığının evresine dayanmaktadır. KDIGO kılavuzları, biyokimyasal izlemin KBH evre G3a'dan itibaren başlatılmasını önermekte; serum kalsiyum, fosfor, PTH ve alkalen fosfataz düzeylerinin seri olarak izlenmesini gerekli görmektedir. İzlem sıklığı, mevcut biyokimyasal anormalliklerin derecesi ve hastalığın progresyon hızına göre bireyselleştirilmelidir. Bu doğrultuda G3a–G3b evrelerinde kalsiyum ve fosfor düzeylerinin 6–12 ay aralıklarla, G4 evresinde 3–6 ay aralıklarla, G5 ve G5D evrelerinde ise 1–3 ay aralıklarla değerlendirilmesi önerilmektedir. PTH izlemi ise daha geniş aralıklarla yapılmakla birlikte, hastalığın evresi ilerledikçe daha sık değerlendirme gerektirmektedir (40).

İkinci düzlem, kemik lezyonunun histolojik fenotipidir. Renal osteodistrofi, daha önce belirtilen TMV sınıflama sistemi çerçevesinde değerlendirilmekte olup,

farklı kemik turnover paternlerinin ayırt edilmesini sağlar. Bununla birlikte, klinik pratikte kemik biyopsisinin sınırlı uygulanabilirliği nedeniyle çoğu hastada dolaylı değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu nedenle PTH, alkalen fosfataz (özellikle kemik spesifik ALP), klinik öykü ve görüntüleme bulgularının birlikte yorumlanması ile "olası yüksek turnover" veya "olası düşük turnover" yaklaşımı benimsenmektedir (45).

Kronik böbrek hastalığında kırık riskinin değerlendirilmesi, yalnızca kemik mineral yoğunluğu ile açıklanamayacak kadar kompleks bir süreçtir. CKD-MBD kapsamında gelişen kemik turnover bozuklukları, mineralizasyon defektleri ve osteosit disfonksiyonu, kemik kalitesini bağımsız olarak etkileyerek kırık riskini artırmaktadır. Bu bağlamda klinik pratikte yaygın olarak kullanılan FRAX skoru, bireysel kırık riskinin öngörülmesinde önemli bir araç olmakla birlikte, KBH'ye özgü biyokimyasal değişiklikleri ve kemik metabolizması bozukluklarını doğrudan içermemektedir. Bu nedenle kronik böbrek hastalarında FRAX skorunun tek başına değil; KBH evresi, kemik turnover belirteçleri ve özellikle osteosit kaynaklı mediyatörler ile birlikte değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, özellikle serum sklerostin düzeylerinin kırık riski ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda daha bütüncül ve patofizyoloji temelli bir risk analizine olanak sağlamaktadır (1,4,45).

Güncel literatür, CKD-MBD'nin yalnızca biyokimyasal ve histolojik parametreler üzerinden değil, klinik sonuçlar temelinde de değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu bağlamda kırık riski ve kardiyovasküler olaylar ön plana çıkmakta olup, hastalığın çok boyutlu yapısı daha bütüncül bir perspektifle ele alınmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızına dayalı evreleme, kemik fenotipini doğrudan belirlemekten ziyade, hangi biyokimyasal bozuklukların ve komplikasyonların daha olası olduğunu göstermektedir. Bu nedenle KBH evresi bir "organ yetmezliği göstergesi", TMV sınıflaması ise bir "iskelet fenotipi göstergesi" olarak değerlendirilmelidir (1).

Kronik böbrek hastalığında kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının yönetimi, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların düzeltilmesine yönelik çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Tedavinin temelini fosfat kontrolü, kalsiyum dengesinin sağlanması, D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi ve sekonder hiperparatiroidizmin

kontrolü oluşturmaktadır. Bu amaçla diyet düzenlemeleri, fosfat bağlayıcı ajanlar, aktif D vitamini analogları ve kalsimimetikler klinik duruma göre kullanılmaktadır. Bununla birlikte, aşırı PTH baskılanmasının adinamik kemik hastalığına yol açabileceği göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir. Tedavi sürecinde temel amaç, biyokimyasal parametreleri normal aralıklara getirmekten ziyade, kemik turnover dengesini sağlamak ve vasküler kalsifikasyon ile kırık riskini azaltmaktır (1,45).

KBH evrelerine göre biyokimyasal değişikliklerin ve kemik turnover paternlerinin genel eğilimleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 7. Kronik böbrek hastalığı evrelerine göre biyokimyasal değişiklikler, sklerostin düzeyi ve kemik turnover paternleri

KBH Evresi	Kalsiyum	Fosfor	PTH	Sklerostin	Aktif D Vitamini	Kemik Turnover Paternleri
G1–G2	Normal	Normal	Normal/↑	Normal/↑	Aktif D korunur	Normal
G3a–G3b	N–↓	N–↑	↑	↑ (erken artış)	↓	Heterojen
G4	↓	↑	↑↑	↑↑	↓↓	Yüksek turnover
G5	Değişken	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Çok düşük	Bimodal
G5D	Değişken	↑	değişken	↑↑↑	bozulmuş	Adinamik + yüksek

N: Normal düzey, ↑: Artış, ↓: Azalma.
Literatürden yararlanılarak oluşturulmuştur (1,45).

2.5.9. Sklerostin ve Wnt/β-katenin Sinyal Yolu

Kemik dokusu, yaşam boyunca devam eden yapım ve yıkım süreçleriyle dinamik olarak yenilenen metabolik olarak aktif bir dokudur. Bu döngü osteoblast, osteoklast ve osteositler arasındaki dengeli kompleks hücresel iletişime bağlıdır. Son yıllarda kemik metabolizmasının düzenlenmesinde özellikle Wnt/β-katenin sinyal yolu ve bu yolun başlıca inhibitörlerinden biri olan sklerostin ön plana çıkmıştır (59).

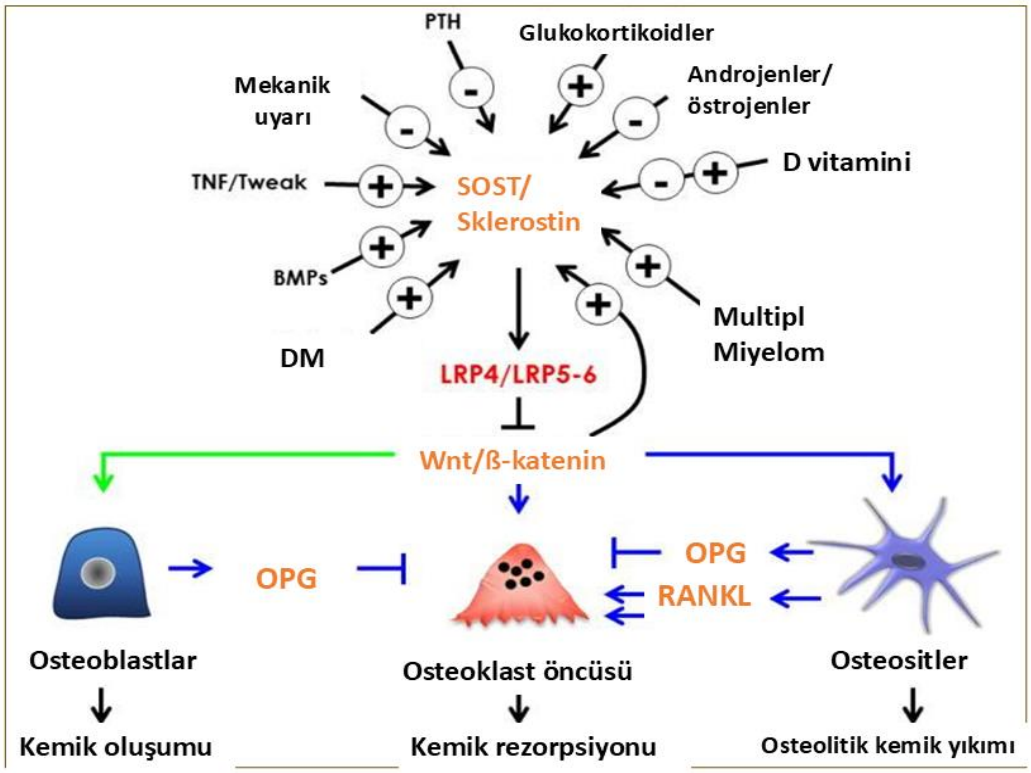
Wnt sinyal yolu; hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz, doku homeostazisi ve embriyonik gelişim gibi birçok biyolojik süreçte görev alan temel bir sinyal sistemidir. Kemik dokusunda ise özellikle osteoblast farklılaşması, osteoblast yaşam süresinin korunması ve kemik oluşumunun sürdürülmesinde önemli bir faktör olmuştur. Kanonik Wnt/β-katenin yolunda Wnt ligandları, hücre yüzeyindeki Frizzled reseptörü ve LRP5/6 koreseptör kompleksine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda β-kateninin yıkımı engellenir; sitoplazmada biriken β-katenin çekirdeğe taşınarak TCF/LEF transkripsiyon faktörleriyle etkileşir ve osteoblastogenez ile ilişkili genlerin ekspresyonunu artırır. Böylece preosteoblastların osteoblastlara farklılaşması, osteoblast aktivitesi ve kemik matriksi üretimi desteklenmiş olur (59).

Wnt/β-katenin sinyalinin kemik kütlesi üzerindeki belirleyici rolü, insan genetik hastalıkları ve deneysel modellerle de ortaya konmuştur. LRP5 fonksiyon kaybı mutasyonları düşük kemik mineral yoğunluğu ve artmış kırılganlık ile ilişkiliyken, LRP5 aktivitesini artıran mutasyonlar yüksek kemik kütlesi fenotipine yol açmaktadır. Bu bulgular, LRP5/6 aracılı Wnt aktivasyonunun kemik oluşumu için merkezi önemde olduğunu göstermektedir (59).

Sklerostin, temel olarak osteositler tarafından sentezlenen ve SOST geni tarafından kodlanan glikoprotein yapılı bir moleküldür. Sklerostin, LRP5/6 koreseptörlerine bağlanarak Wnt ligandlarının reseptör kompleksini aktive etmesini engeller ve böylece kanonik Wnt/β-katenin sinyal yolunun potent bir antagonisti olarak işlev görür. Bu mekanizma aracılığıyla osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını baskılayarak kemik döngüsünü anti-anabolik yönde etkileyen temel bir düzenleyici rolü üstlenir (60).

Sklerostin, osteoblast inhibisyonuna ek olarak kemik mikroçevresinde çok yönlü bir olumsuz etki sergiler. Artmış sklerostin düzeyleri bir yandan osteoblast apoptozunu kolaylaştırırken, diğer yandan kemik yüzeyindeki hücrelerin fonksiyonel kapasitesini kısıtlamaktadır. Daha da önemlisi, RANKL ekspresyonunu arttırarak osteoklastik aktiviteyi dolaylı yoldan uyarması, sklerostinin hem anti-anabolik hem de katabolik süreçlerdeki rolünü pekiştirmektedir (60,61)

Mekanik yüklenme, sklerostin ekspresyonunun en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden biridir. Kemik dokusu mekanik strese maruz kaldığında osteositlerde SOST ekspresyonu azalır; buna bağlı olarak sklerostin düzeyi düşer, Wnt/β-katenin sinyali artar ve kemik oluşumu uyarılır. Buna karşılık immobilizasyon veya mekanik yükün azalması sklerostin sentezini artırarak kemik yapımını baskılar (62). Wnt/β-katenin sinyal yolunun temel bileşenleri ve sklerostinin inhibitör etkisi Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Sklerostinin kemik metabolizmasındaki rolü ve Wnt/β-katenin sinyal yolu üzerindeki inhibitör etkisi

PTH: Parathormon, BMPs: Bone morphogenetic proteins (Kemik morfogenetik proteinleri), DM: Diyabetes mellitus, LRP4/LRP5-6: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 4/5-6, OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, TNF/TWEAK: Tümör nekroz faktörü/TNF-like weak inducer of apoptosis.Delgado-Calle ve ark. (2)'dan uyarlanmıştır.

Şekilde görüldüğü üzere sklerostin, Wnt sinyal yolunu baskılayarak osteoblast aktivitesini azaltmakta ve kemik döngüsünü antianabolik yönde etkilemektedir. Bu mekanizmalar, sklerostinin yalnızca hücresel düzeyde değil, aynı zamanda klinik hastalıklardaki rolünü de açıklamaktadır (2).

2.5.9.1. Sklerostinin Klinik Önemi ve Biyobelirteç Rolü

Sklerostinin biyolojik önemini destekleyen en çarpıcı kanıtlar, *SOST* geni ile ilişkili yüksek kemik kütlesi (high bone mass) sendromlarıdır. *SOST* genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları veya sklerostin sentezindeki yetersizlik; sklerosteoz ve van Buchem hastalığı gibi kemik kütlesinde ekstrem artışla karakterize nadir genetik tablolara yol açmaktadır. Buna karşılık, sklerostin aktivitesindeki artış kemik formasyonunu baskılayarak düşük kemik kütlesi ve kırılganlık ile sonuçlanmaktadır. Bu genetik modeller, sklerostinin kemik metabolizmasının düzenlenmesindeki merkezi ve vazgeçilmez rolünü teyit etmektedir (63,64).

Sklerostinin patofizyolojik etkilerinin aydınlatılması, molekülün hem potansiyel bir biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak klinik kullanımını gündeme getirmiştir. Serum sklerostin düzeyleri çeşitli metabolik kemik hastalıklarında farklılık göstermekle birlikte, özellikle Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozukluğu (CKD-MBD) tablosunda belirgin yükseklik sergilemektedir (61). Bu artışın temelinde, azalmış renal klirensin yanı sıra, üremik ortamda osteositlerin artan sklerostin üretimi ve kemik-böbrek aksındaki bozulmaların yattığı düşünülmektedir (65). Ayrıca literatürde, yüksek sklerostin seviyelerinin vasküler kalsifikasyon ve artmış kardiyovasküler risk ile korelasyon gösterdiğine dair bulgular mevcut olmakla birlikte, bu konudaki veriler henüz tam bir fikir birliği oluşturmamıştır (66,67).

Osteoporoz açısından değerlendirildiğinde, ileri yaşla birlikte sklerostin düzeylerinde artış gözlenmekte; bu durum osteoblast aktivitesinin baskılanması yoluyla kemik yapımının azalmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle sklerostin, kırık riskinin öngörülmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak araştırılmaktadır (61). Bununla birlikte, güncel yaklaşımlarda sklerostin daha çok terapötik hedef olarak öne çıkmaktadır. Anti-sklerostin monoklonal antikorların (örneğin romosozumab) postmenopozal osteoporozlu hastalarda kemik mineral yoğunluğunu artırdığı ve vertebral kırık riskini anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (68).

Kemik iyileşmesi sürecinde sklerostin düzeylerinin dinamik değişim gösterdiği bilinmektedir. Kırık sonrası erken dönemde SOST ekspresyonunun azalması osteoblast aktivitesini artırarak yeni kemik oluşumunu kolaylaştırırken, iyileşmenin ilerleyen dönemlerinde sklerostin düzeyleri yeniden yükselerek kemik döngüsünün

dengelenmesine katkı sağlar (43). Bu doğrultuda anti-sklerostin tedavilerinin kırık iyileşmesini hızlandırabileceği yönünde çalışmalar devam etmektedir.

2.5.9.2. Kronik Böbrek Hastalığında Sklerostin

Sklerostinin kemik metabolizması üzerindeki inhibitör etkileri, KBH'de daha belirgin hale gelmekte ve bu molekül CKD-MBD patogenezinde önemli bir bileşen olarak öne çıkmaktadır. Nitekim önceki bölümde açıklanan Wnt/β-katenin sinyal yolunun baskılanması, KBH'de gözlenen kemik dönüşüm bozukluklarının temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (2).

KBH'de serum sklerostin düzeylerinin arttığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu artışın yalnızca azalmış renal klirense bağlı olmadığı, aynı zamanda üremik ortamın osteosit fonksiyonlarını değiştirerek sklerostin üretimini artırdığı düşünülmektedir (2,69). GFH azalması ile sklerostin düzeyleri arasında ters yönlü bir ilişki bulunması, bu görüşü desteklemektedir. Özellikle KBH evresi ilerledikçe sklerostin seviyelerinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (65).

Artmış sklerostin düzeyleri, Wnt/β-katenin sinyal yolunu inhibe ederek osteoblast aktivitesini baskılar ve kemik yapımını azaltır (2). Bu durum, KBH'de özellikle düşük kemik dönüşümü ile karakterize adinamik kemik hastalığının gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca sklerostinin RANKL/OPG dengesi üzerindeki etkileri aracılığıyla osteoklast aktivitesini dolaylı olarak artırabileceği ve böylece kemik rezorpsiyonunu da etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu çift yönlü etki, KBH'de kemik kalitesinin bozulmasında sklerostinin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (60,61).

Mineral metabolizması ile sklerostin arasındaki ilişki de dikkat çekicidir. Serum fosfor düzeyleri ile sklerostin arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, hiperfosfateminin sklerostin ekspresyonunu artırabileceği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). Buna karşın PTH'nin sklerostin ekspresyonunu baskılayıcı etkisi bilinmektedir (2). Ancak KBH'de sekonder hiperparatiroidizm gelişimi ile birlikte bu ilişkinin karmaşık hale geldiği ve farklı hastalık evrelerinde değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir (4).

Sklerostin düzeylerinin kemik dönüşüm belirteçleri ile ilişkisi de klinik açıdan önemlidir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalarda, hem dolaşımdaki hem de kemik dokusundaki sklerostin düzeylerinin kemik oluşumu belirteçleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (61). Bu bulgu, sklerostinin kemik oluşumunu baskılayıcı etkisini klinik düzeyde de destekler niteliktedir (2).

Bunun yanı sıra, sklerostinin KBH'de yalnızca kemik metabolizması ile sınırlı kalmayıp vasküler kalsifikasyon süreçleri ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle kronik böbrek hastalığında mineral metabolizması bozukluklarına bağlı olarak gelişen vasküler düz kas hücrelerinin osteojenik dönüşümünde, kemik-damar aksı önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda bazı çalışmalarda yüksek sklerostin düzeylerinin artmış vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, bu ilişkinin yönü ve mekanizması konusunda literatürde çelişkili bulgular mevcuttur (56,69).

Sonuç olarak sklerostin, KBH'de kemik dönüşümünün düzenlenmesinde, mineral metabolizması ile etkileşiminde ve potansiyel olarak vasküler kalsifikasyon süreçlerinde rol oynayan önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, sklerostinin prognostik değeri ve klinik kullanım alanları henüz tam olarak netleşmemiş olup, bu alanda daha geniş örneklemli ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (66,69).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Bu çalışma tek merkezli, vaka kontrol, prospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 30.04.2025 tarihli ve 2025.04.112 nolu toplantısında verdiği onay sonrası başlanmıştır. Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmıştır**.**

3.2. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ

Çalışma grubunu, Haziran 2025-Şubat 2026 tarihleri arasında KBH evre 3-4-5 tanısı ile Nefroloji Polikliniğinde diyaliz tedavisi almaksızın izlenen toplam 90 hasta oluşturmuştur. Kontrol grubunda ise yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılıma sahip, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, çeşitli sebeplerle İç Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş, DXA taraması yapılmış 30 sağlıklı gönüllü yer almıştır. Böylece toplamda 120 katılımcı değerlendirmeye alınmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 40 yaş ve $\leq$90 yaş hastalar
- KBH evre 3, 4 veya 5 tanısı almış,
- En az 6 aydır nefroloji takibinde olan,
- Diyaliz tedavisi uygulanmayan,
- Araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam vermiş bireyler
- Kontrol Grubu: Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, böbrek fonksiyonları normal olan,daha önceden DXA taraması yapılmış sağlıklı bireyler

Dışlama Kriterleri:

- < 40 yaş ve >90 yaş hastalar
- Akut böbrek hasarı veya son 3 ay içinde GFH'sinde >%25 değişiklik olanlar,

- Diyaliz tedavisi almakta olanlar,
- Aktif enfeksiyon, malignite, sistemik inflamatuvar hastalık veya otoimmün hastalık öyküsü bulunanlar,
- Kortikosteroid veya immünsupresif tedaviyi son 3 haftada almış olanlar ve almakta olanlar
- Ciddi karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği veya diyabeti olanlar,
- Gebe veya emziren kadınlar.

3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELER

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden demografik, klinik ve laboratuvar veriler prospektif olarak toplandı. Katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi antropometrik ölçümleri aynı gün, sabah saatlerinde gerçekleştirildi**.**

Tüm biyokimyasal analizler, sabah 8:00–10:00 saatleri arasında, en az 8 saatlik açlık sonrasında alınan venöz kan örnekleri ile gerçekleştirildi. Kan örnekleri, pıhtılaşmanın tamamlanmasından sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum fazı ayrıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alınarak sklerostin analizi yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı. Sonrasında uygun soğuk zincir koşulları altında dış merkez laboratuvarına nakli sağlandı ve çalışıldı.

Hastaların rutin takiplerinde istenen laboratuvar parametreleri, hastane merkezi biyokimya laboratuvarında rutin analiz cihazları kullanılarak ölçüldü. Değerlendirilen biyokimyasal parametreler şunlardı:

- Renal fonksiyon testleri: Serum kreatinin, üre, eGFR (CKD-EPI formülü ile)
- Kemik- Mineral metabolizması: Serum kalsiyum, fosfor,magnezyum, albumin, parathormon (PTH), alkalen fosfataz (ALP), 25-Hidroksi Vitamin D
- Lipid profili: Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid
- Karbonhidrat metabolizması: Açlık glukozu, HOMA-IR, insülin

- İnflamasyon belirteçleri: C-reaktif protein (CRP)
- Hematolojik parametreler: Hemoglobin, trombosit, nötrofil ve lenfosit sayısı

Sklerostin harici tüm ölçümler aynı laboratuvar teknisyenleri tarafından, cihazlar arası varyasyonun etkisini minimize etmek amacıyla aynı ekipmanlarda yürütüldü. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların glomerüler filtrasyon hızları (GFH), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) denklemi kullanılarak hesaplandı. GFH değerlerine göre katılımcılar, KDIGO 2021 kılavuzuna uygun biçimde evrelendirildi. Her hastanın mevcut tedavi durumu (antihipertansif, fosfor bağlayıcı, D vitamini analoğu, eritropoietin veya demir tedavisi) kayıt altına alındı. Klinik ve laboratuvar veriler, hasta dosyalarından ve doğrudan ölçümlerden elde edilerek, standart form aracılığıyla elektronik veri tabanına işlendi.

3.3.1. Sklerostin Ölçümü

Çalışmada tüm katılımcılardan elde edilen venöz kan örnekleri, biyokimyasal analizlerin ardından serum fazı ayrılarak çalışılıncaya kadar -80ºC'de saklandı ve inceleme için sadece bir defa çözüldü. Tüm numuneler, hastaların klinik bilgi ve laboratuvar verilerinden bağımsız ve habersiz bir şekilde, aynı seansta analiz edildi.

Serum sklerostin düzeyleri,ticari ELISA kiti olan SUNRED BIO.markası 201-12-5418 katalog numaralı Human Sclerostin(SOST) ile kit prosedüründe belirtilen aşamalar izlenerek analiz edildi.

Elde edilen sklerostin konsantrasyonları ng/mL cinsinden kaydedilmiş, analiz sonrası tüm sonuçlar elektronik veri tabanına aktarılmıştır. Sklerostin tanı aralığı 0.2-60 ng/mL idi.

3.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü (DXA)

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri, çift enerjili X-ışını absorbsiyometri (DXA) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ölçümler aynı merkezde, aynı cihaz ile ve eğitimli teknisyen tarafından standardize koşullarda yapıldı. Ölçümlerde kullanılan cihazın günlük kalibrasyonu üretici firma önerileri doğrultusunda düzenli olarak sağlandı.

KMY değerlendirmesi, femur boynu (femoral neck), total kalça ve lomber omurga (L1–L4) bölgelerinden yapıldı. Ölçüm sırasında hastalar supin pozisyonda yatırıldı ve uygun pozisyonlama teknikleri kullanılarak hareket artefaktları minimize edildi.

Elde edilen KMY değerleri g/cm² cinsinden kaydedildi. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak T-skoru ve Z-skoru değerleri hesaplandı.

FRAX skoru hesaplamasında kullanılmak üzere, kemik mineral yoğunluğu parametresi olarak sol femur boynu KMY değeri esas alındı.

Ölçümlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla, metal implant varlığı, ciddi dejeneratif değişiklikler veya ölçümü etkileyebilecek artefaktlar bulunan hastalarda ilgili bölge analiz dışı bırakıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27.0 for Windows (IBM Corporation, Armonk,NY USA) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, Q-Q ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir.

Örneklem büyüklüğü ve değişkenlerin dağılım özellikleri göz önünde bulundurularak parametrik ve non-parametrik testler tercih edilmiştir. Sürekli verilerin tanımlayıcı istatistikleri; normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyenler için ise medyan (çeyrekler arası aralık [IQR]) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda; iki bağımsız grubun (cinsiyet, ilaç kullanım durumu vb.) karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla bağımsız grubun (KBH evreleri, ilaç alt grupları vb.) karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı fark saptanan parametrelerde, farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizleri gerçekleştirilmiştir.

Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde, verilerin dağılım özelliğine uygun olarak Spearman korelasyon analizi uygulanmış ve korelasyon katsayıları (r) hesaplanmıştır. Korelasyon analizleri ayrıca KBH evreleri, cinsiyet ve ilaç kullanım durumuna göre özelleşmiş alt grup analizleri (subgroup analysis) ile değerlendirilmiştir.

Serum Sklerostin ve femur BMD düzeylerini etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla Çoklu Lineer Regresyon (Multiple Linear Regression) analizi uygulanmıştır. Regresyon modellerinde; yaş, GFR, cinsiyet, BMI, PTH, ALP ve ilaç kullanım durumu bağımsız değişkenler olarak modele dahil edilerek, hedef parametreler üzerindeki bağımsız etkiler katsayılar (beta) ve anlamlılık düzeyleri ile raporlanmıştır.

Serum Sklerostin ve kemik mineral yoğunluğu parametrelerinin osteoporoz veya kırık riski öngörüsündeki tanısal performansını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmıştır. Eğri altında kalan alan (AUC: Area Under the Curve) hesaplanmış; hesaplanan AUC değerleri için duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) oranları sunulmuştur. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada kronik böbrek yetersizliği olan hastaların serum sklerostin düzeyi ile FRAX Skoru ve kemik kalitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmaya toplam 120 katılımcı dahil edildi. Katılımcılar kontrol grubu ile KBH evre 3, evre 4 ve evre 5 grupları olmak üzere dört gruba ayrıldı ve her grupta 30 katılımcı yer aldı. Çalışmada demografik özellikler, laboratuvar parametreleri, serum sklerostin düzeyleri, femur kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümleri ve FRAX skorları değerlendirildi. Ayrıca serum Sklerostin düzeyleri ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler korelasyon analizleri ile incelendi; bağımsız etkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla çoklu regresyon analizleri gerçekleştirildi. Sklerostinin KBH varlığını öngörmedeki performansı ROC analizi ile değerlendirildi.

Tablo 8. Grupların Demografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Değişken	Kontrol Grubu	KBH Evre 3	KBH Evre 4	KBH Evre 5	p-değeri
	n=30	n=30	n=30	n=30	
Yaş (Yıl)	55,53 ± 2,71	54,50 ± 4,66	55,10 ± 4,92	55,00 ± 5,66	0,855[a]
Cinsiyet (Kadın/Erkek, n)	19/11	15/15	16/14	15/15	0,695[b]
Boy (cm)	164,37 ± 8,11	164,33 ± 8,66	161,97 ± 8,70	162,23 ± 8,08	0,761[a]
Kilo (kg)	71,30 ± 8,61	74,50 ± 9,75	72,83 ± 8,66	70,70 ± 9,64	0,277[a]
BMI (kg/m^2)	26,43 ± 2,95	27,57 ± 2,73	27,78 ± 2,66	26,81 ± 2,58	0,089[a]

Sürekli değişkenler Ortalama ± Standart Sapma olarak sunulmuştur. [a] Kruskal-Wallis testi, [b] Pearson Ki-Kare testi. BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Kontrol ve KBH grupları arasında yaş, cinsiyet, boy ve kilo dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Aynı şekilde grupların VKİ değerleri de birbirine yakın seyretmekte olup aralarında fark saptanmamıştır (p>0,05). Veriler grupların homojen dağıldığını göstermektedir. Bu da diğer analizlerdeki farklılıkların demografik verilerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 9. Grupların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken	Kontrol	KBH Evre 3	KBH Evre 4	KBH Evre 5	p-değeri
GFR (ml/dk/1,73m²)	97,97 ± 6,55	44,47 ± 6,70	24,90 ± 3,02	11,87 ± 2,33	**<0,001**
Üre (mg/dL)	28,20 ± 7,00	50,37 ± 13,40	82,73 ± 19,81	112,63 ± 35,90	**<0,001**
Kreatinin (mg/dL)	0,76 ± 0,12	1,47 ± 0,26	2,25 ± 0,45	4,04 ± 1,25	**<0,001**
Albümin (g/dL)	4,45 ± 0,23	4,27 ± 0,27	4,15 ± 0,29	4,05 ± 0,41	**<0,001**
Kalsiyum (mg/dL)	9,42 ± 0,41	9,38 ± 0,58	9,15 ± 0,64	8,65 ± 0,96	**<0,001**
Fosfor (mg/dL)	3,36 ± 0,42	3,44 ± 0,82	3,61 ± 0,68	4,33 ± 0,88	**<0,001**
PTH (pg/mL)	41,90 ± 14,91	95,13 ± 50,33	137,77 ± 88,09	285,53 ± 175,34	**<0,001**
D Vitamini (µg/L)	23,07 ± 8,53	16,43 ± 9,55	18,48 ± 10,46	17,23 ± 8,99	**0,017**
CRP (mg/L)	1,90 ± 2,80	5,20 ± 5,46	6,38 ± 7,88	8,15 ± 11,78	**<0,001**
Hemoglobin (g/dL)	13,66 ± 1,70	13,18 ± 1,66	12,10 ± 1,89	10,58 ± 1,70	**<0,001**
Mg (mg/dL)	2,01 ± 0,17	1,90 ± 0,20	2,02 ± 0,28	1,95 ± 0,32	0,089
ALP (IU/L)	74,20 ± 18,45	87,17 ± 32,75	89,13 ± 18,95	105,07 ± 36,85	**0,002**
LDL (mg/dL)	84,77 ± 8,75	128,43 ± 35,35	115,87 ± 33,52	114,33 ± 38,74	**<0,001**
Plt (10^3/µL)	270,93 ± 66,22	249,00 ± 78,16	224,43 ± 54,07	224,57 ± 78,73	**0,013**
Neu (10^3/µL)	4,25 ± 1,40	4,69 ± 1,50	4,87 ± 1,58	4,77 ± 1,31	0,199
Lym (10^3/µL)	2,33 ± 0,66	2,37 ± 0,83	2,00 ± 0,71	1,71 ± 0,55	**<0,001**
İnsulin (µU/mL)	13,81 ± 6,35	11,72 ± 4,60	13,76 ± 7,14	11,66 ± 8,62	0,175
HOMA-IR	3,07 ± 1,41	3,30 ± 2,99	3,06 ± 1,59	2,61 ± 1,92	0,237

Veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, CRP: C-reaktif protein, Mg: Magnezyum, ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, Plt: Platelet (Trombosit), Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

Gruplar arasında laboratuvar parametrelerinde anlamlı farklar saptanmıştır. KBH evresi ilerledikçe GFR anlamlı derecede düşerken; üre, kreatinin ve CRP'de artış görülmektedir. Bunun yanı sıra evre ilerledikçe albümin ve kalsiyum düşmekte; fosfor, PTH ve ALP artmaktadır ($p<0,05$). D vitamini kontrol grubunda KBH'lı hastalara göre

yüksek ölçülmüştür (p=0,017). LDL düzeyleri ise KBH'lı grupta daha yüksek seviyelerde izlenmektedir (p<0,05).

Hemoglobin, trombosit ve lenfosit sayıları ise böbrek yetmezliği olan grupta kontrol grubuna göre düşük izlenmektedir (p<0,05).

Magnezyum ve nötrofil düzeyleri evreler arasında sayısal farklar gösterse de, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p > 0,05).

Tablo 10. Grupların Sklerostin, Kemik Mineral Dansitesi ve FRAX Skorlarına Göre Karşılaştırılması

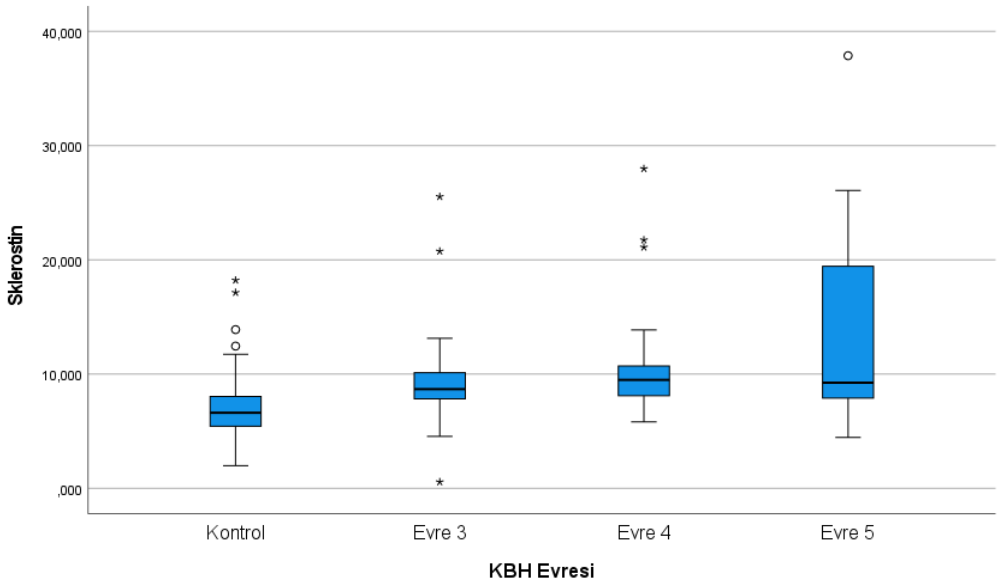
Değişken	Kontrol[a]	KBH Evre 3[b]	KBH Evre 4[c]	KBH Evre 5[d]	p-değeri*	Post-hoc**
Sklerostin (ng/ml)	6,62 [5,53-7,94]	8,68 [7,84-9,99]	9,50 [8,13-10,65]	9,25 [7,94-18,64]	**<0,001**	**a-c, a-d**
Femur BMD	0,88 [0,79-1,01]	0,79 [0,72-0,90]	0,73 [0,66-0,82]	0,65 [0,61-0,72]	**<0,001**	**a-c, a-d, b-d, c-d**
FRAX Major (%)	3,05 [2,45-3,40]	3,50 [2,48-4,28]	3,65 [3,20-4,78]	4,80 [3,92-6,57]	**<0,001**	**a-c, a-d, b-d, c-d**
FRAX Hip (%)	0,20 [0,10-0,30]	0,30 [0,12-0,80]	0,60 [0,20-0,88]	1,10 [0,60-2,45]	**<0,001**	**a-c, a-d, b-d, c-d**

*Veriler Medyan [25. - 75. persentiller] olarak sunulmuştur. *Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı). **Post-hoc analizinde Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır ve anlamlı sonuçlar belirtilmiştir.*

Sklerostin düzeyi böbrek yetmezliğinin evresi arttıkça artış göstermektedir. Bir başka deyişle renal klerens azaldıkça sklerostinin kanda birikimi artmaktadır. Post-hoc analizde ise kontrol grubu ile evre 4 ve 5 arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001).

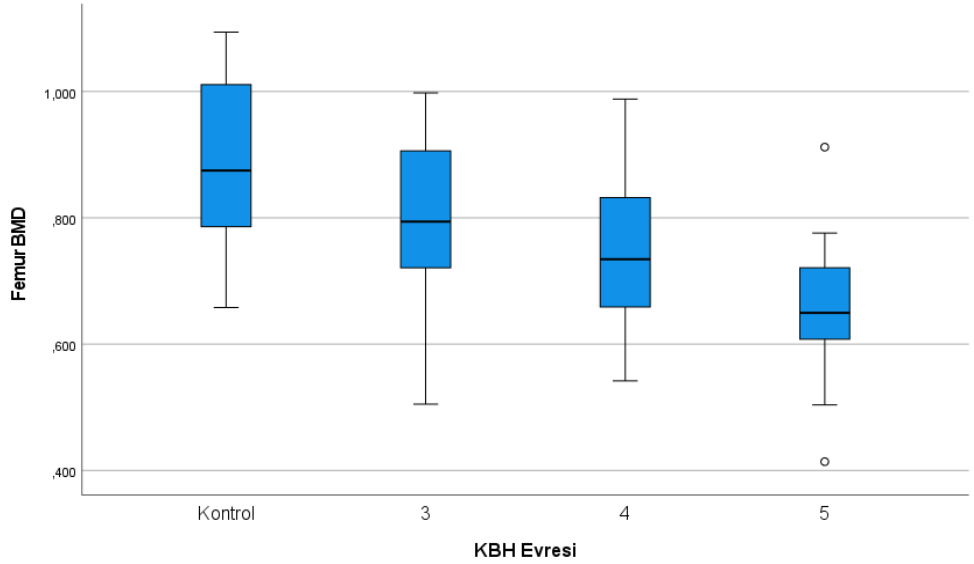
Femur kemik mineral yoğunluğu evreler arasında düşüş göstermektedir. Bu düşüş kontrol grubu ile KBH evre 3 arasında ve evre 3 ile 4 arasında anlamlı olmasa da diğer tüm gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

FRAX skorları, femur kemik mineral yoğunluğu ile korele bir şekilde ilerlemektedir. Femur BMD değeri düştükçe FRAX skorları artmakta ve gruplar arasındaki fark femur BMD ölçümleri ile benzer izlenmektedir.



Şekil 4. KBH Evresi-Sklerostin Box Plot Grafiği

Kontrol grubundan evre 5 KBH grubuna doğru medyan değerinde basamaklı bir artış izlenmektedir. Evre 5 KBH hastalarında uç değerler diğer gruplara göre daha fazladır.



Şekil 5. KBH Evresi-Femur BMD Box Plot Grafiği

KBH evreleri ilerledikçe femur kemik mineral yoğunluğunda (BMD) belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma trendi izlenmektedir. Kontrol grubunda (Evre 0) medyan BMD değeri 0,875 g/cm^2 iken, bu değer Evre 3'te 0,794 g/cm^2, Evre 4'te 0,734 g/cm^2 ve Evre 5'te 0,649 g/cm^2 seviyesine gerilemektedir. Evre 5'te diğer gruplardan farklı olarak uç değerler izlenmiştir.

Tablo 11. Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Parametre	Spearman rho (r)	p-değeri	İlişkinin Yönü ve Gücü
KBH evresi	**0,359**	**<0,001**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Kreatinin	**0,299**	**0,001**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
GFR	**-0,293**	**0,001**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Üre	**0,283**	**0,002**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Hemoglobin	**-0,271**	**0,003**	**Negatif, Zayıf Derecede**
PTH	**0,237**	**0,009**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
D Vitamini	**-0,203**	**0,026**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Cinsiyet	-0,150	0,102	Anlamlı ilişki yok
FRAX Major	0,146	0,111	Anlamlı ilişki yok
Fosfor	0,142	0,123	Anlamlı ilişki yok
CRP	0,139	0,129	Anlamlı ilişki yok
Trombosit	-0,121	0,188	Anlamlı ilişki yok
Femur BMD	-0,116	0,206	Anlamlı ilişki yok
Lenfosit	-0,116	0,209	Anlamlı ilişki yok
LDL Kolesterol	0,115	0,213	Anlamlı ilişki yok
ALP	0,114	0,216	Anlamlı ilişki yok
Albümin	-0,085	0,356	Anlamlı ilişki yok
Kalsiyum	-0,079	0,391	Anlamlı ilişki yok
BMI	0,077	0,404	Anlamlı ilişki yok
Boy	-0,071	0,440	Anlamlı ilişki yok
FRAX Hip	0,064	0,486	Anlamlı ilişki yok
Magnezyum	-0,063	0,493	Anlamlı ilişki yok
Yaş	-0,036	0,700	Anlamlı ilişki yok
İnsülin	-0,019	0,836	Anlamlı ilişki yok
Kilo	-0,015	0,870	Anlamlı ilişki yok
Nötrofil	0,007	0,939	Anlamlı ilişki yok
HOMO-IR	-0,003	0,971	Anlamlı ilişki yok

Tablo anlamlılık düzeyine göre sıralanmıştır. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı), CRP: C-reaktif protein, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Sklerostin ile en güçlü korelasyon gösteren parametreler KBH evresi (r= 0,359), kreatinin (r= 0,299), GFR (r= -0,293) ve üre (r= 0,283) olmakla birlikte bu ilişki zayıf derecede kalmaktadır. Böbrek fonksiyonu azaldıkça (GFR azalıp, evre, kreatinin ve üre değerleri arttıkça) sklerostin düzeyleri de artmaktadır.

Sklerostin ile PTH arasında pozitif (r=0,237), D vitamini ile arasında negatif (r= -0,203) yönde anlamlı zayıf ilişki saptanmıştır.

Hemoglobin ile negatif yönde zayıf korelasyon (r=-0,271), böbrek yetmezliği olan hastalarda aneminin şiddeti ile sklerostinin birikiminin artığını düşündürmektedir.

Tabloda gösterilen diğer parametreler ile sklerostin arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 12. Femur BMD ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Parametre	Spearman rho (r)	p-değeri	İlişkinin Yönü ve Gücü
FRAX Hip	**-0,955**	**<0,001**	**Negatif, Yüksek Derecede**
FRAX Major	**-0,917**	**<0,001**	**Negatif, Yüksek Derecede**
KBH evresi	**-0,584**	**<0,001**	**Negatif, Orta Derecede**
GFR	**0,58**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
Üre	**-0,487**	**<0,001**	**Negatif, Orta Derecede**
Kreatinin	**-0,474**	**<0,001**	**Negatif, Orta Derecede**
PTH	**-0,437**	**<0,001**	**Negatif, Orta Derecede**
Hemoglobin	**0,421**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
ALP	**-0,319**	**<0,001**	**Negatif, Zayıf Derecede**
CRP	**-0,317**	**<0,001**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Fosfor	**-0,293**	**0,001**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Albümin	**0,234**	**0,010**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Kilo	**0,226**	**0,013**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Boy	**0,206**	**0,024**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Kalsiyum	**0,190**	**0,038**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
LDL Kolesterol	**-0,185**	**0,043**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Yaş	-0,137	0,137	Anlamlı ilişki yok
Lenfosit	0,134	0,144	Anlamlı ilişki yok
Cinsiyet	0,132	0,150	Anlamlı ilişki yok
D Vitamini	0,128	0,165	Anlamlı ilişki yok
Sklerostin	-0,116	0,206	Anlamlı ilişki yok
Trombosit	0,101	0,271	Anlamlı ilişki yok
BMI	0,095	0,300	Anlamlı ilişki yok
Nötrofil	-0,050	0,586	Anlamlı ilişki yok
HOMO-IR	0,032	0,727	Anlamlı ilişki yok
Magnezyum	-0,030	0,742	Anlamlı ilişki yok
İnsülin	0,02	0,831	Anlamlı ilişki yok

Tablo anlamlılık düzeyine göre sıralanmıştır. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı), CRP: C-reaktif protein, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Femur kemik mineral yoğunluğu FRAX skorlama sisteminde de kullanıldığından aralarında yüksek derecede korelasyon izlenmektedir.

Femur kemik mineral yoğunluğunda sklerostinde olduğu gibi böbrek yetmezliği parametleriyle ilişki mevcuttur. Bu ilişki sklerostinde olduğundan daha güçlü ve ters yöndedir. BMD; kreatinin (r= -0,474), üre (r= -0,487) ve böbrek yetmezliği evresi (r= -0,584) ile negatif yönde orta derecede korelasyon gösterirken

beklenildiği gibi GFR (r= 0,58) ile pozitif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir. Bu da böbrek filtrasyon kapasitesindeki azalmanın kemik dokusundaki kütle kaybıyla korele olduğunu göstermektedir.

Kemik yıkım belirteci olan PTH (r=-0,437) ve ALP (r=-0,319) ile kemik mineral yoğunluğu arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Bir akut faz reaktanı olan CRP (r=-0,317) ile BMD arasında negatif yönlü zayıf derecede ilişki görülmektedir. Boy, kilo ve albümin ile BMD arasında pozitif yönde zayıf ilişki saptanmıştır.

Tablo 13. Frax Major ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Parametre	Spearman rho (r)	p-değeri	İlişkinin Yönü ve Gücü
Femur BMD	**-0,917**	**<0,001**	**Negatif, Yüksek Derecede**
FRAX Hip	**0,873**	**<0,001**	**Pozitif, Yüksek Derecede**
GFR	**-0,533**	**<0,001**	**Negatif, Orta Derecede**
KBH Evresi	**0,532**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
PTH	**0,448**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
Hemoglobin	**-0,444**	**<0,001**	**Negatif, Orta Derecede**
Kreatinin	**0,420**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
Üre	**0,420**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
Boy	**-0,345**	**<0,001**	**Negatif, Zayıf Derecede**
CRP	**0,331**	**<0,001**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Fosfor	**0,317**	**<0,001**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Kilo	**-0,315**	**<0,001**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Cinsiyet	**-0,314**	**<0,001**	**Negatif, Zayıf Derecede**
ALP	**0,284**	**0,002**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Albümin	**-0,225**	**0,013**	**Negatif, Zayıf Derecede**
LDL Kolesterol	0,175	0,056	Anlamlı ilişki yok
Kalsiyum	-0,152	0,097	Anlamlı ilişki yok
Sklerostin	0,146	0,111	Anlamlı ilişki yok
Nötrofil	0,143	0,119	Anlamlı ilişki yok
D Vitamini	-0,134	0,145	Anlamlı ilişki yok
Lenfosit	-0,132	0,151	Anlamlı ilişki yok
BMI	-0,086	0,351	Anlamlı ilişki yok
Yaş	-0,081	0,380	Anlamlı ilişki yok
HOMO-IR	-0,070	0,446	Anlamlı ilişki yok
Trombosit	-0,062	0,503	Anlamlı ilişki yok
İnsülin	-0,049	0,595	Anlamlı ilişki yok
Magnezyum	0,035	0,703	Anlamlı ilişki yok

Tablo anlamlılık düzeyine göre sıralanmıştır. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı), CRP: C-reaktif protein, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 14. Frax Hip ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Parametre	Spearman rho (r)	p-değeri	İlişkinin Yönü ve Gücü
Femur BMD	**-0,955**	**<0,001**	**Negatif, Yüksek Derecede**
Frax Major	**0,873**	**<0,001**	**Pozitif, Yüksek Derecede**
KBH Evresi	**0,534**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
GFR	**-0,52**	**<0,001**	**Negatif, Orta Derecede**
Üre	**0,451**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
Kreatinin	**0,437**	**<0,001**	**Pozitif, Orta Derecede**
PTH	**0,377**	**<0,001**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
ALP	**0,308**	**0,001**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
CRP	**0,285**	**0,002**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Hemoglobin	**-0,268**	**0,003**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Fosfor	**0,207**	**0,023**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Albümin	**-0,192**	**0,036**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Kalsiyum	-0,163	0,074	Anlamlı ilişki yok
Kilo	-0,15	0,102	Anlamlı ilişki yok
BMI	-0,139	0,129	Anlamlı ilişki yok
LDL Kolesterol	0,132	0,150	Anlamlı ilişki yok
Yaş	0,130	0,156	Anlamlı ilişki yok
Trombosit	-0,128	0,165	Anlamlı ilişki yok
D Vitamini	-0,099	0,282	Anlamlı ilişki yok
Lenfosit	-0,093	0,314	Anlamlı ilişki yok
Boy	-0,091	0,323	Anlamlı ilişki yok
Sklerostin	0,064	0,486	Anlamlı ilişki yok
Nötrofil	0,041	0,654	Anlamlı ilişki yok
Cinsiyet	0,029	0,752	Anlamlı ilişki yok
HOMO-IR	-0,019	0,839	Anlamlı ilişki yok
Magnezyum	0,009	0,919	Anlamlı ilişki yok
İnsülin	-0,009	0,924	Anlamlı ilişki yok

Tablo anlamlılık düzeyine göre sıralanmıştır. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı), CRP: C-reaktif protein, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Femur kemik mineral yoğunluğunda da görüldüğü gibi FRAX skorları ile BMD arasında yüksek derecede korelasyon izlenmektedir.

Her iki skorun korelasyon analizi de böbrek yetmezliği evresi (r= 0,532 ve r= 0,534) ile pozitif yönde orta derecede ilişki göstermektedir.

Kemik turnover belirteçlerinden PTH (r= 0,377), fosfor (r= 0,207) ve ALP (r= 0,308) ile Frax skorları arasında da pozitif yönde zayıf derecede ilişki saptanmıştır.

CRP (r= 0,285) ile FRAX skorları arasında pozitif yönde zayıf ilişki mevcuttur.

Sklerostin ile FRAX skorları arasındaki ilişki anlamlı düzeyde değildir(p>0,05).

Tablo 15. Kontrol Grubunda Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Parametre	Spearman rho (r)	p-değeri	İlişkinin Yönü ve Gücü
GFR	**0,394**	**0,031**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Femur BMD	**0,378**	**0,039**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Üre	-0,337	0,068	Anlamlı ilişki yok
FRAX Hip	-0,329	0,076	Anlamlı ilişki yok
D Vitamini	-0,305	0,101	Anlamlı ilişki yok
ALP	-0,304	0,102	Anlamlı ilişki yok
Cinsiyet	-0,268	0,153	Anlamlı ilişki yok
Kreatinin	-0,264	0,159	Anlamlı ilişki yok
Fosfor	0,259	0,167	Anlamlı ilişki yok
Albümin	-0,256	0,172	Anlamlı ilişki yok
LDL Kolesterol	-0,249	0,184	Anlamlı ilişki yok
Magnezyum	-0,244	0,194	Anlamlı ilişki yok
FRAX Major	-0,213	0,258	Anlamlı ilişki yok
Hemoglobin	-0,197	0,298	Anlamlı ilişki yok
İnsülin	-0,167	0,377	Anlamlı ilişki yok
HOMO-IR	-0,167	0,377	Anlamlı ilişki yok
Kalsiyum	-0,136	0,474	Anlamlı ilişki yok
Boy	-0,099	0,601	Anlamlı ilişki yok
BMI	0,089	0,642	Anlamlı ilişki yok
PTH	0,056	0,770	Anlamlı ilişki yok
Kilo	-0,051	0,787	Anlamlı ilişki yok
Yaş	-0,050	0,791	Anlamlı ilişki yok
Nötrofil	0,047	0,807	Anlamlı ilişki yok
CRP	-0,033	0,865	Anlamlı ilişki yok
Lenfosit	0,020	0,916	Anlamlı ilişki yok
Trombosit	0,017	0,928	Anlamlı ilişki yok

Tablo anlamlılık düzeyine göre sıralanmıştır. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı), CRP: C-reaktif protein, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Kontrol grubuyla yapılan alt grup analizlerinde sklerostin düzeyi ile GFR (r=0,394) ve femur kemik mineral yoğunluğu (r=0,378) arasında pozitif yönde zayıf ilişki saptanmıştır. Diğer parametreler ile sklerostin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 16. KBH Evre 3 Grubunda Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Parametre	Spearman rho (r)	p-değeri	İlişkinin Yönü ve Gücü
Albümin	**0,368**	**0,045**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
LDL Kolesterol	0,299	0,109	Anlamlı ilişki yok
Hemoglobin	-0,279	0,136	Anlamlı ilişki yok
FRAX Major	0,272	0,146	Anlamlı ilişki yok
GFR	-0,245	0,192	Anlamlı ilişki yok
D Vitamini	-0,222	0,239	Anlamlı ilişki yok
Femur BMD	-0,206	0,274	Anlamlı ilişki yok
FRAX Hip	0,180	0,341	Anlamlı ilişki yok
HOMO-IR	0,174	0,359	Anlamlı ilişki yok
ALP	0,159	0,401	Anlamlı ilişki yok
Magnezyum	0,151	0,427	Anlamlı ilişki yok
İnsülin	0,133	0,483	Anlamlı ilişki yok
Yaş	-0,133	0,484	Anlamlı ilişki yok
Üre	-0,120	0,527	Anlamlı ilişki yok
BMI	0,117	0,54	Anlamlı ilişki yok
CRP	0,099	0,604	Anlamlı ilişki yok
PTH	-0,088	0,644	Anlamlı ilişki yok
Kalsiyum	0,081	0,670	Anlamlı ilişki yok
Nötrofil	-0,076	0,691	Anlamlı ilişki yok
Fosfor	0,055	0,772	Anlamlı ilişki yok
Lenfosit	0,055	0,774	Anlamlı ilişki yok
Boy	-0,054	0,775	Anlamlı ilişki yok
Kilo	0,047	0,804	Anlamlı ilişki yok
Trombosit	-0,018	0,925	Anlamlı ilişki yok
Kreatinin	-0,007	0,970	Anlamlı ilişki yok

Tablo anlamlılık düzeyine göre sıralanmıştır. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı), CRP: C-reaktif protein, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, BMI: Vücut Kitle İndeksi

Evre 3 böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan korelasyon analizinde sklerostin ile sadece albümin (r=0,368, p=0,045) arasında pozitif yönde zayıf derecede ilişki saptanmıştır. Diğer parametreler ile sklerostin arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 17. KBH Evre 4 Grubunda Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Parametre	Spearman rho (r)	p-değeri	İlişkinin Yönü ve Gücü
Hemoglobin	**-0,403**	**0,027**	**Negatif, Orta Derecede**
GFR	0,290	0,120	Anlamlı ilişki yok
PTH	-0,282	0,131	Anlamlı ilişki yok
Magnezyum	-0,282	0,131	Anlamlı ilişki yok
Kreatinin	-0,257	0,171	Anlamlı ilişki yok
Üre	-0,241	0,200	Anlamlı ilişki yok
ALP	-0,234	0,213	Anlamlı ilişki yok
LDL Kolesterol	-0,175	0,356	Anlamlı ilişki yok
Yaş	-0,154	0,417	Anlamlı ilişki yok
Nötrofil	-0,150	0,429	Anlamlı ilişki yok
D Vitamini	-0,141	0,458	Anlamlı ilişki yok
Lenfosit	-0,136	0,475	Anlamlı ilişki yok
İnsülin	0,132	0,487	Anlamlı ilişki yok
HOMO-IR	0,132	0,487	Anlamlı ilişki yok
Trombosit	0,128	0,501	Anlamlı ilişki yok
FRAX Hip	-0,067	0,724	Anlamlı ilişki yok
Albümin	-0,060	0,751	Anlamlı ilişki yok
Boy	-0,060	0,754	Anlamlı ilişki yok
CRP	0,060	0,755	Anlamlı ilişki yok
Fosfor	0,027	0,886	Anlamlı ilişki yok
Femur BMD	-0,025	0,897	Anlamlı ilişki yok
BMI	-0,015	0,936	Anlamlı ilişki yok
Kilo	0,011	0,955	Anlamlı ilişki yok
Kalsiyum	0,010	0,958	Anlamlı ilişki yok
FRAX Major	0,001	0,994	Anlamlı ilişki yok

Tablo anlamlılık düzeyine göre sıralanmıştır. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı), CRP: C-reaktif protein, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

KBH evre 4 hastalarında saptanan tek anlamlı ilişki ise hemoglobin (r = -0,403, p = 0,027) iledir. PTH ve magnezyum ile saptanan negatif yönlü eğilimler istatistiksel anlamlılığa yakın olup anlamlı düzeyde değildir.

Tablo 18. KBH Evre 5 Grubunda Serum Sklerostin Düzeyleri ile Tüm Parametreler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Parametre	Spearman rho (r)	p-değeri	İlişkinin Yönü ve Gücü
GFR	**0,514**	**0,004**	**Pozitif, Orta Derecede**
Femur BMD	**0,476**	**0,008**	**Pozitif, Orta Derecede**
FRAX Major	**-0,410**	**0,024**	**Negatif, Orta Derecede**
FRAX Hip	**-0,385**	**0,035**	**Negatif, Zayıf Derecede**
Kalsiyum	**0,367**	**0,046**	**Pozitif, Zayıf Derecede**
Albümin	0,307	0,099	Anlamlı ilişki yok
PTH	-0,297	0,110	Anlamlı ilişki yok
Fosfor	-0,248	0,187	Anlamlı ilişki yok
Hemoglobin	0,210	0,265	Anlamlı ilişki yok
Kreatinin	-0,204	0,279	Anlamlı ilişki yok
Nötrofil	-0,194	0,304	Anlamlı ilişki yok
LDL Kolesterol	-0,168	0,376	Anlamlı ilişki yok
Kilo	-0,143	0,450	Anlamlı ilişki yok
ALP	0,143	0,450	Anlamlı ilişki yok
HOMO-IR	0,125	0,511	Anlamlı ilişki yok
D Vitamini	0,109	0,568	Anlamlı ilişki yok
Magnezyum	0,106	0,577	Anlamlı ilişki yok
İnsülin	0,104	0,583	Anlamlı ilişki yok
Lenfosit	0,097	0,611	Anlamlı ilişki yok
Üre	0,084	0,660	Anlamlı ilişki yok
Cinsiyet	0,081	0,671	Anlamlı ilişki yok
BMI	-0,079	0,68	Anlamlı ilişki yok
Trombosit	-0,059	0,757	Anlamlı ilişki yok
CRP	-0,057	0,766	Anlamlı ilişki yok
Yaş	-0,020	0,916	Anlamlı ilişki yok
Boy	0,012	0,950	Anlamlı ilişki yok

Tablo anlamlılık düzeyine göre sıralanmıştır. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık riski değerlendirme aracı), CRP: C-reaktif protein, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, BMI: Vücut Kitle İndeksi

Evre 3 ve 4 hastalarının aksine evre 5 grubunda sklerostin ile Femur BMD (r=0,476), FRAX majör (r= -0,41), ve FRAX hip (r= -0,385) arasında orta derecede ilişki izlenmektedir.

İleri böbrek yetmezliği hastalarında GFR (r= 0,514) ile sklerostin arasında pozitif yönde orta derecede ilişki saptanmıştır.

Sklerostin ile kalsiyum arasında evre 5 KBH hastalarında pozitif yönde zayıf derecede (r= 0,367, p=0,046) ilişki mevcuttur.

İnflamasyon markerları (CRP, NEU) ve metabolik parametreler (İnsülin, HOMO-IR) ile sklerostin arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 19. Serum Sklerostin Düzeylerini Etkileyen Bağımsız Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi)

Bağımsız Değişkenler	Standart Olmayan β	Standart Hata	Standart β	t	p-değeri
Sabit	14,597	9,013	-	1,62	0,108
GFR	**-0,071**	**0,022**	**-0,405**	**-3,174**	**0,002**
PTH	-0,009	0,005	-0,206	-1,778	0,078
Cinsiyet	-1,301	1,088	-0,111	-1,196	0,234
ALP	0,015	0,02	0,076	0,744	0,459
Femur BMD	1,160	4,742	0,029	0,245	0,807
Yaş	-0,029	0,114	-0,023	-0,253	0,801
BMI	0	0,195	0	-0,002	0,999

R^2 = 0,120; Adjusted(Düzenlenmiş) R^2 = 0,065; F=2,191, p-değeri = 0,040. GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Kurulan çoklu regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F = 2,191; p= 0,040). Bu durum, modeldeki bağımsız değişkenlerin Sklerostin düzeyindeki değişimi açıklama kapasitesine sahip olduğunu gösterir.

Dahil edilen tüm faktörler (Yaş, Cinsiyet, BMI, PTH, BMD, ALP) arasında, Sklerostin düzeyi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve bağımsız etkiye sahip tek değişken GFR'dir (Standart olmayan beta = -0,071 ; p = 0,002). Bu sonuç şunu açıklamaktadır: hastanın yaşı, cinsiyeti veya kemik mineral yoğunluğu ne olursa olsun, böbrek filtrasyon kapasitesindeki (GFR) her 1 birimlik düşüşün, serum Sklerostin düzeyinde 0,071 ng/ml'lik bir artışa neden olur.

Tablo 20. Femur BMD'yi Etkileyen Bağımsız Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi)

Bağımsız Değişkenler	Standart Olmayan β	Standart Hata	Standart β	t	p-değeri
Sabit	0,752	0,167	-	4,498	<0,001
GFR	**0,002**	**0**	**0,534**	**5,615**	**<0,001**
Cinsiyet	**0,059**	**0,021**	**0,203**	**2,78**	**0,006**
Yaş	**-0,005**	**0,002**	**-0,156**	**-2,158**	**0,033**
BMI	0,008	0,004	0,143	1,969	0,051
ALP	-0,001	0	-0,106	-1,298	0,197
PTH	0	0	-0,065	-0,688	0,493
Sklerostin	0	0,002	0,019	0,245	0,807

R^2= 0,425 ; Adjusted(Düzenlenmiş) R^2= 0,389 ; F=11,834, p-değeri < 0,001. GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, BMI: Vücut Kitle İndeksi

Bu regresyon modeli, femur kemik mineral yoğunluğunun %42,5'ini (R^2=0,425) açıklayabilmektedir. Yaş, BMI ve PTH gibi faktörler kontrol edildiğinde; GFR (p<0,001), cinsiyet (p=0,006) ve yaş (p=0,033); femur BMD üzerinde bağımsız etkiye sahip temel faktörler olarak saptanmıştır. Sklerostin ve PTH düzeyleri, demografik veriler ve böbrek fonksiyonu BMD üzerinde bağımsız bir etki göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 21. Frax Major'ü Etkileyen Bağımsız Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi)

Bağımsız Değişkenler	Standart Olmayan β	Standart Hata	Standart β	t	p-değeri
Sabit	8,772	3,506	-	2,502	0,014
GFR	**-0,02**	**0,009**	**-0,255**	**-2,288**	**0,024**
Cinsiyet	**-0,917**	**0,442**	**-0,178**	**-2,072**	**0,041**
PTH	0,004	0,002	0,188	1,694	0,093
Sklerostin	0,03	0,039	0,068	0,757	0,451
BMI	-0,074	0,080	-0,079	-0,923	0,358
Yaş	-0,035	0,047	-0,064	-0,754	0,453
ALP	0	0,008	-0,003	-0,036	0,971

R^2= 0,208 ; Adjusted(Düzenlenmiş) R^2= 0,158 ; F = 4,193, p-değeri < 0,001. GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) ve majör osteoporotik kırık riskindeki varyasyonun yaklaşık %20,8'ini açıklamaktadır. Diğer tüm değişkenler kontrol edildiğinde, GFR ($p = 0,024$) ve cinsiyet ($p = 0,041$) parametrelerinin FRAX major üzerinde bağımsız ve anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır. GFR'deki her bir birimlik düşüş, kırık riskinde anlamlı bir artışa yol açmaktadır.

Sklerostin ve PTH düzeyleri bu modelde bağımsız anlamlılık sınırına ulaşmamıştır ($p > 0,05$).

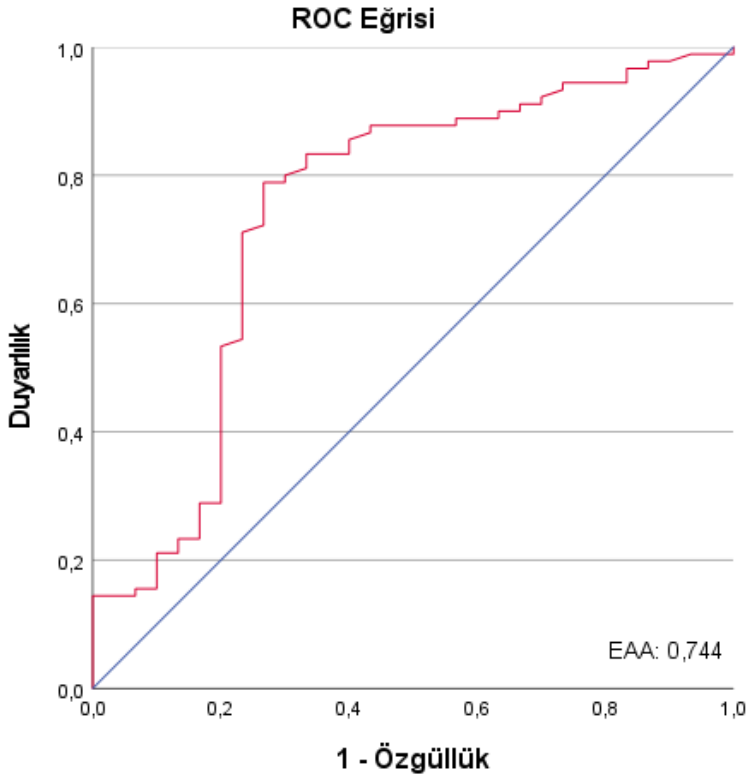
Tablo 22. Frax Hip'i Etkileyen Bağımsız Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi)

Bağımsız Değişkenler	Standart Olmayan β	Standart Hata	Standart β	t	p-değeri
Sabit	4,694	2,471	-	1,899	0,06
PTH	0,003	0,001	0,195	1,687	0,094
GFR	-0,010	0,006	-0,184	-1,578	0,117
BMI	-0,082	0,056	-0,130	-1,454	0,149
Yaş	-0,028	0,033	-0,074	-0,834	0,406
Cinsiyet	0,150	0,312	0,043	0,483	0,63
Sklerostin	0,008	0,028	0,027	0,293	0,77
ALP	0	0,006	-0,004	-0,037	0,97

R^2= 0,138 ; Adjusted(Düzenlenmiş) R^2= 0,084 ; F = 2,567 , p-değeri = 0,017. GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormon, BMD: Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu), ALP: Alkalen Fosfataz, BMI: Vücut Kitle İndeksi.

Kalça kırığı riskini (FRAX hip) inceleyen bu model, %13,8'lik bir açıklayıcılık oranıyla istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,017$). Fakat modelde belirtilen bağımsız değişkenlerin hiçbiri $p<0,05$ düzeyinde tek başına bağımsız bir anlamlılığa ulaşamamıştır.

Bununla birlikte, beta değerleri baz alındığında PTH ve GFR'nin en yüksek etki yüküne sahip olduğu görülmektedir.



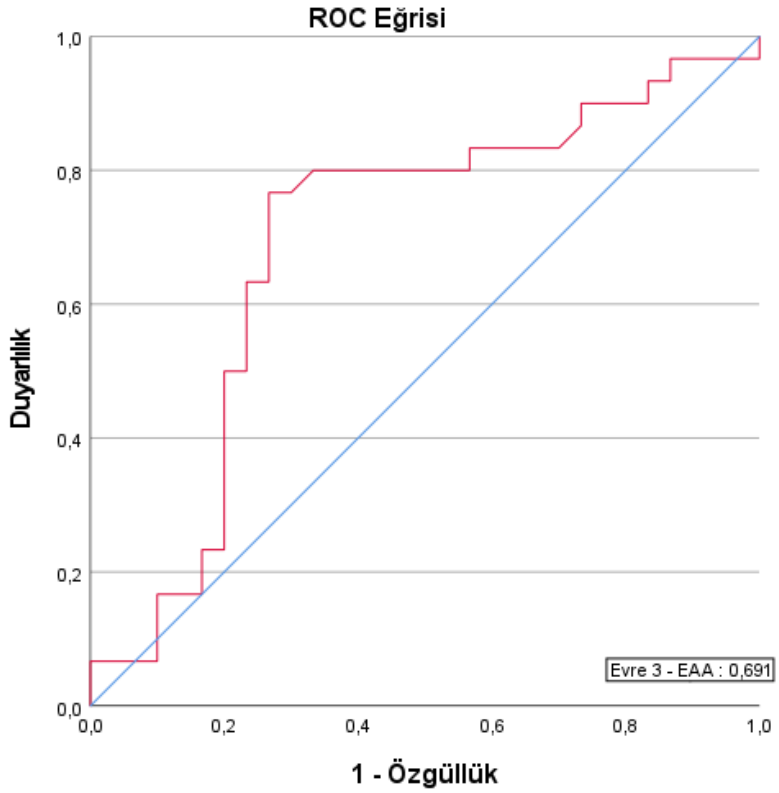
Şekil 6. KBH Hastalarında Sklerostin ROC Analizi

Belirteç	Eğri Altında Kalan Alan	%95 Güven Aralığı	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	p-değeri
Sklerostin (ng/ml)	0,744	0,631 - 0,857	> 7,70	78,90%	73,30%	<0,001

Sklerostin'in evre 3,4 ve 5 KBH varlığını saptamadaki AUC (Eğri altında kalan alan) değeri 0,744 bulunmuştur (p<0,001). Bu veri sklerostinin böbrek yetmezliği hastalarını sağlıklı gruptan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olduğunu göstermektedir.

Roc analizinde optimal kesme noktası (Cut-Off) 7,70 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Hastanın serum Sklerostin düzeyi 7,70 ng/ml'nin üzerinde olduğunda, bu hastada %78,9 doğrulukla (duyarlılık) KBH olduğu öngörülebilir. Sağlıklı bireyleri doğru bir şekilde "sağlıklı" olarak belirleme oranı (özgüllük) ise %73,3'tür.



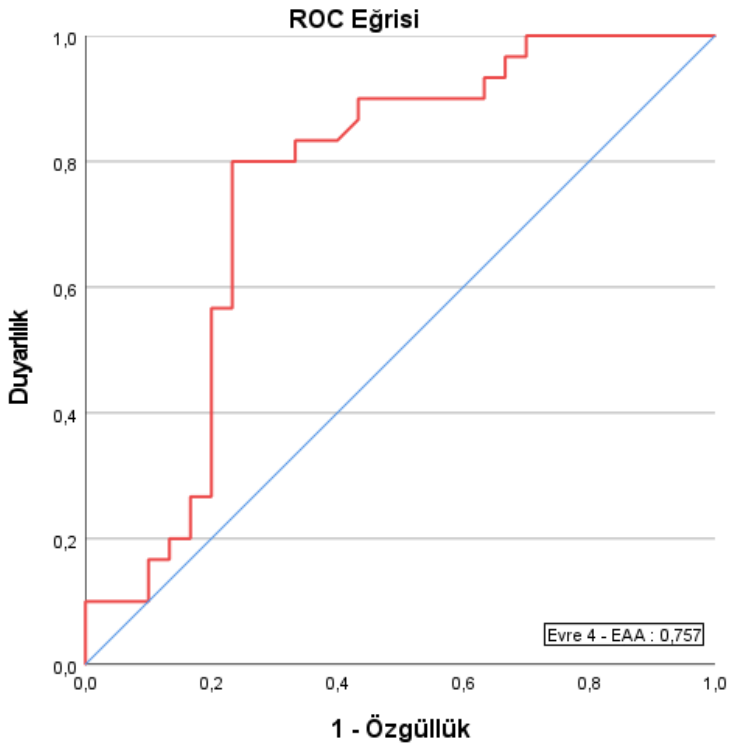
Şekil 7. Evre 3 KBH Hastalarında Sklerostin ROC Analizi

Belirteç	Eğri Altında Kalan Alan	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük
Sklerostin (ng/ml)	0,691	> 7,83	%76,7	%73,30

Sklerostin'in evre 3 KBH varlığını saptamadaki AUC (Eğri altında kalan alan) değeri 0,691 bulunmuştur ($p<0,001$).

Roc analizinde optimal kesme noktası (Cut-Off) 7,83 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Hastanın serum Sklerostin düzeyi 7,83 ng/ml'nin üzerinde olduğunda, bu hastada %76,7 doğrulukla (duyarlılık) KBH olduğu öngörülebilir. Sağlıklı bireyleri doğru bir şekilde "sağlıklı" olarak belirleme oranı (özgüllük) ise %73,3'tür.



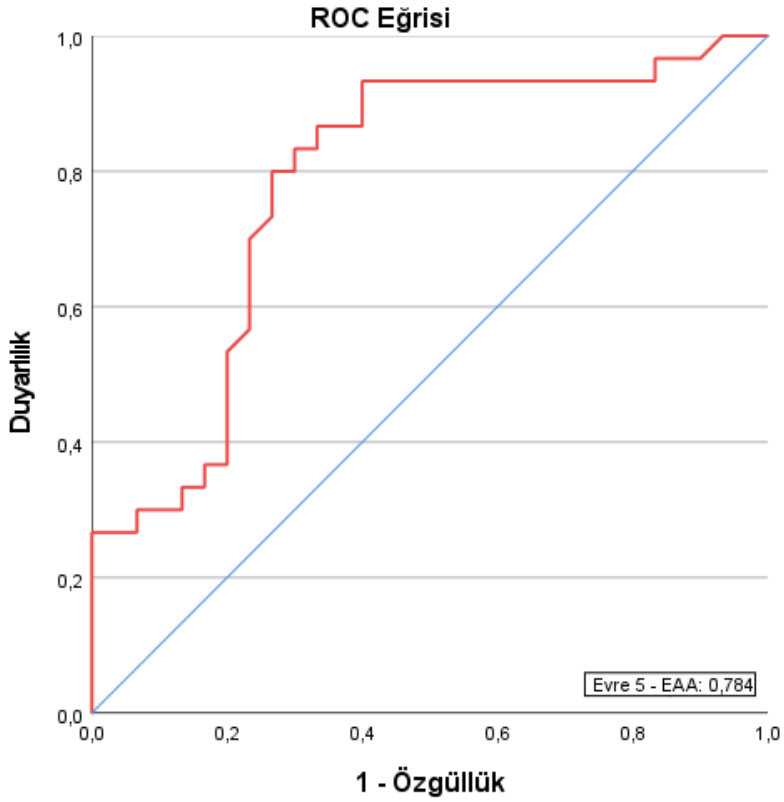
Şekil 8. Evre 4 KBH Hastalarında Sklerostin ROC Analizi

Belirteç	Eğri Altında Kalan Alan	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük
Sklerostin (ng/ml)	0,757	> 8,11	%80	%76,7

Sklerostin'in evre 4 KBH varlığını saptamadaki AUC (Eğri altında kalan alan) değeri 0,757 bulunmuştur ($p<0,001$).

Roc analizinde optimal kesme noktası (Cut-Off) 8,11 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Hastanın serum Sklerostin düzeyi 8,11 ng/ml'nin üzerinde olduğunda, bu hastada %80 doğrulukla (duyarlılık) KBH olduğu öngörülebilir. Sağlıklı bireyleri doğru bir şekilde "sağlıklı" olarak belirleme oranı (özgüllük) ise %76,7'dir.



Şekil 9. Evre 5 KBH Hastalarında Sklerostin ROC Analizi

Belirteç	Eğri Altında Kalan Alan	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük
Sklerostin (ng/ml)	0,784	> 7,78	%80	%73,3

Sklerostin'in evre 5 KBH varlığını saptamadaki AUC (Eğri altında kalan alan) değeri 0,784 bulunmuştur ($p<0,001$).

Roc analizinde optimal kesme noktası (Cut-Off) 7,78 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Hastanın serum Sklerostin düzeyi 7,78 ng/ml'nin üzerinde olduğunda, bu hastada %80 doğrulukla (duyarlılık) KBH olduğu öngörülebilir. Sağlıklı bireyleri doğru bir şekilde "sağlıklı" olarak belirleme oranı (özgüllük) ise %73,3'tür.

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı, renal fonksiyonların progresif kaybı ile birlikte mineral metabolizması bozukluğu, iskelet sistemi kırılganlığı ve vasküler kalsifikasyon ile giden kompleks bir sistemik süreçtir. Bu patofizyolojik sürecin en önemli bileşenlerinden biri olan KBH'ye bağlı mineral ve kemik bozukluğu (CKD-MBD), kemik turnover'ında değişiklikler, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve ekstraosseöz kalsifikasyon ile karakterizedir. CKD-MBD, artmış kırık riski ve mortalite ile yakından ilişkilidir (1). Bu nedenle KBH'de kemik sağlığının değerlendirilmesi, yalnızca kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile sınırlı değildir; kemik metabolizmasını etkileyen biyokimyasal ve hücresel mekanizmalar da bütüncül olarak değerlendirilmelidir.

Kırık riskinin değerlendirilmesinde klinik pratikte yaygın olarak kullanılan FRAX algoritması, klinik risk faktörleri ile kemik mineral yoğunluğunu entegre ederek bireylerin 10 yıllık osteoporotik kırık olasılığını öngörmektedir. Bununla birlikte FRAX modelinin, kemik kalitesine ilişkin mikromimari değişiklikleri ve CKD-MBD'ye özgü turnover bozukluklarını doğrudan değerlendirmemesi, KBH'de kırık riskinin belirlenmesinde önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır (5).

Son yıllarda osteosit kaynaklı bir glikoprotein olan sklerostin, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir düzenleyici molekül ve potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmıştır. Sklerostin, kanonik Wnt/β-katenin sinyal yolu üzerinden osteoblast aktivitesini inhibe ederek kemik oluşumunu baskılayan güçlü bir anti-anabolik faktördür (2,59). Kronik böbrek hastalığında serum sklerostin düzeylerinin arttığı ve bu artışın böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olsa da (61,65), bu yükselişin artmış osteosit üretimine mi yoksa azalmış renal eliminasyona mı bağlı olduğu halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca serum sklerostin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski arasındaki ilişkiye dair literatürde çelişkili bulgular bildirilmektedir. Bu durum, sklerostinin klinik kullanımına ilişkin belirsizliklerin devam ettiğini göstermektedir.

Bu nedenle KBH'de kırık riskinin daha doğru değerlendirilmesi amacıyla, kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin yanı sıra kemik metabolizmasını yansıtan biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak özellikle prediyaliz evre 3, evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalarında serum sklerostin düzeyleri, kemik mineral yoğunluğu ve FRAX skorları arasındaki ilişkinin birlikte değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu bağlamda çalışmamızda, prediyaliz evre 3, evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalarında serum sklerostin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu ve FRAX skorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda yer alan kontrol grubu ile evre 3, evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalarının demografik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet dağılımı, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgular, çalışma gruplarının temel demografik değişkenler açısından benzer özellikler taşıdığını göstermektedir.

Demografik verilerdeki bu homojen dağılım, özellikle kemik mineral yoğunluğu, serum sklerostin düzeyleri ve kırık riski gibi parametreler üzerinde potansiyel karıştırıcı etkilerin minimize edilmesi açısından önem arz etmektedir. Nitekim yaş, cinsiyet ve vücut kompozisyonu gibi faktörlerin kemik metabolizması ve kırık riski üzerinde belirleyici etkileri olduğu bilinmektedir (44,53). Bu durum, elde edilen bulguların daha yüksek iç geçerlilik ile yorumlanabilmesine olanak sağlamaktadır.

Amrein ve ark. tarafından sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen çalışmada serum sklerostin düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkili olduğu, erkeklerde daha yüksek düzeylerde bulunduğu; ancak yaş, kemik mineral içeriği, VKİ ve böbrek fonksiyonları için düzeltme yapıldığında bu farkın büyük ölçüde ortadan kalktığı gösterilmiştir (25). Çalışmamızda gruplar arasında yaş, cinsiyet ve vücut kompozisyonu açısından anlamlı fark bulunmaması, sklerostin düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkilerin demografik değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağlamış ve özellikle KBH evresine bağlı değişimlerin daha güvenilir biçimde yorumlanmasına katkıda bulunmuştur.

Behets ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve farklı KBH evreleri ile diyaliz hastalarını kapsayan çalışmada serum sklerostin düzeylerinin hastalık evresi ilerledikçe arttığı ve başta böbrek fonksiyonu olmak üzere CKD-MBD parametreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). Çalışmamızda da benzer şekilde serum sklerostin düzeylerinin KBH gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; özellikle GFR ile negatif, kreatinin ve üre ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular, serum sklerostin düzeylerinin renal fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Behets ve ark. çalışmasında sklerostin ile fosfor ve PTH arasında anlamlı ilişkiler saptanmış olmakla birlikte, çok değişkenli analizlerde bu ilişkilerin bağımsızlığını kaybettiği ve serum sklerostin düzeylerinin esas olarak böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da sklerostin ile fosfor arasında anlamlı ilişki saptanmamış; PTH ile ilişki yalnızca genel analizde zayıf düzeyde gözlenmiş ve evre bazlı analizlerde anlamlılığını kaybetmiştir. Bu durum, sklerostin ile mineral metabolizması parametreleri arasındaki ilişkinin doğrudan bir biyolojik etkileşimden ziyade, KBH progresyonuna eşlik eden kompleks metabolik değişimlerin bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca KBH'de gelişen düşük turnover durumu ve iskelet direnci, PTH'nin kemik üzerindeki etkilerinin azalmasına katkıda bulunabilir.

Benzer şekilde prediyaliz KBH hastalarında Pelletier ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada da serum sklerostin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile güçlü ve ters yönlü ilişkili olduğu; buna karşın PTH, kalsiyum, D vitamini ve kemik dönüşüm belirteçleri ile anlamlı ilişki göstermediği bildirilmiştir (65). Çalışmamızda da serum sklerostin düzeylerinin en güçlü ilişkiyi renal fonksiyon göstergeleri ile göstermesi ve çoklu regresyon analizinde bağımsız belirleyicinin yalnızca GFR olması (β=-0,071; p=0,002), bu bulgularla büyük ölçüde uyumludur. Bu sonuç, prediyaliz KBH'de serum sklerostinin esas olarak böbrek fonksiyon kaybını yansıtan bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Söz konusu çalışmada serum sklerostin düzeyleri ile fosfor arasında pozitif ilişki bildirilmiş olmasına rağmen, çalışmamızda bu ilişki saptanmamıştır. Bu farklılık, GFR'nin serum sklerostin düzeyleri üzerindeki baskın etkisi göz önüne alındığında, fosfor–sklerostin ilişkisinin doğrudan bir

etkileşimden ziyade böbrek fonksiyonlarındaki değişimlere ikincil olabileceğini düşündürmektedir. Yine aynı çalışmada sklerostin ile PTH arasında anlamlı ilişki gösterilememiş olması, çalışmamızın evre bazlı analiz sonuçları ile uyumludur. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, sklerostinin yalnızca kemik oluşumunu inhibe eden bir molekül olarak değil, aynı zamanda renal klirensin azalmasıyla dolaşımda biriken bir üremik toksin gibi davranabileceği hipotezini de güçlendirmektedir. Diyaliz hastalarında bildirilen belirgin yüksek serum sklerostin düzeylerinden farklı olarak, çalışmamızda prediyaliz evre 3–5 KBH hastalarında izlenen artış eğilimi, CKD-MBD'ye bağlı biyokimyasal ve kemik metabolizması değişikliklerinin diyaliz öncesi dönemde başladığını desteklemektedir.

Kanbay ve ark. tarafından prediyaliz KBH hastalarında gerçekleştirilen çalışmada serum sklerostin düzeylerinin yalnızca CKD-MBD parametreleri ile değil, aynı zamanda endotel fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler olaylar ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Araştırmacılar, serum sklerostin düzeylerinin özellikle fatal ve nonfatal kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmasının, bu molekülün KBH'de kemik-vasküler aksın önemli bir bileşeni olabileceğini düşündürdüğünü belirtmiştir. Çalışmamızda kardiyovasküler sonlanımlar değerlendirilmemiş olmakla birlikte, serum sklerostin düzeylerinin KBH evresi ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkili bulunması, sklerostinin yalnızca kemik metabolizmasını değil, KBH'ye eşlik eden sistemik değişiklikleri de yansıtabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. KBH tanılı hastalarda gözlenen yüksek sklerostin düzeylerinin tek kaynağının osteositler olmayabileceği, vasküler düz kas hücrelerinin osteojenik transdiferansiyasyonu sonucu damar duvarından da salgılanabileceği literatürde tartışılmaktadır. Çalışmamızda evre ilerledikçe artan sklerostin düzeyleri, bu hastalarda eş zamanlı olarak gelişen vasküler kalsifikasyon yükünün de dolaylı bir yansıması olabilir.Bununla birlikte söz konusu çalışmada diyabetik hastaların da yer almış olması, diyabetin kemik metabolizması, vasküler kalsifikasyon ve sklerostin düzeyleri üzerindeki potansiyel bağımsız etkileri nedeniyle sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gereken bir durum olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda diyabetin dışlama kriteri olarak belirlenmiş olması, serum sklerostin düzeyleri ile CKD-MBD parametreleri arasındaki ilişkilerin daha homojen bir prediyaliz KBH popülasyonunda değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Serum sklerostin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki literatürde en heterojen sonuçların bildirildiği alanlardan biridir. Prediyaliz KBH hastalarında gerçekleştirilen Thambiah ve ark. çalışmasında serum sklerostin düzeylerinin lomber omurga, femur boynu ve total kalça BMD ölçümleri ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (70). Buna karşın çalışmamızın genel analizinde serum sklerostin düzeyleri ile femur BMD arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte alt grup analizlerinde kontrol grubunda zayıf düzeyde, Evre 5 grubunda ise orta düzeyde pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0,476$; $p=0,008$). Bu durum, sklerostin–BMD ilişkisinin tüm KBH evrelerinde homojen olmadığını ve hastalık evresine bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu bulgular, sklerostinin kemik metabolizmasındaki rolünün yalnızca kemik kütlesi üzerinden açıklanamayacağını ve farklı biyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Cejka ve ark. tarafından 60 hemodiyaliz hastasında gerçekleştirilen ve iliak krest kemik biyopsisi ile histomorfometrik analizlerin kullanıldığı çalışmada, serum sklerostin düzeyleri ile kemik histomorfometrik parametreler arasındaki ilişki detaylı olarak incelenmiştir (71). Bu çalışmada sklerostin düzeylerinin kemik dönüşüm parametreleri ile ters yönde ilişkili olduğu; özellikle aktivasyon frekansı ve kemik formasyon hızı gibi yüksek turnover göstergeleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çok değişkenli analizlerde sklerostinin osteoblast sayısı ve kemik turnover parametrelerinin bağımsız belirleyicisi olarak kalması, bu biyobelirtecin ileri evre KBH hastalarında kemik turnover'ı yansıtma açısından güçlü bir gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır (71). Aynı çalışmada serum sklerostin düzeylerinin PTH ile negatif, kalsiyum ile ise pozitif korelasyon gösterdiği; buna karşın fosfor ile anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, sklerostinin klasik mineral metabolizması parametrelerinden ziyade kemik turnover dinamikleri ile daha yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşın Cejka ve ark.'nın DXA ve yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (HR-pQCT) kullanarak gerçekleştirdiği çalışmada, serum sklerostin düzeylerinin femur boynu, lomber omurga ve radius BMD ölçümleri ile pozitif yönde ilişkili olduğu, ayrıca trabeküler kemik yoğunluğu ve mikro-mimari parametreleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (72). Çalışmada yüksek

sklerostin düzeylerinin daha yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunması, sklerostinin bilinen anti-anabolik etkileri ile çelişkili görünmüş ve yazarlar tarafından "paradoksal" olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun olası açıklamalarından biri olarak, dolaşımdaki sklerostin düzeylerinin doğrudan kemik kaybını değil, toplam osteosit sayısını veya kemik hacmini yansıtıyor olabileceği öne sürülmüştür.

Çalışmamızın genel analizinde serum sklerostin düzeyleri ile femur BMD arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, sklerostinin tüm prediyaliz KBH popülasyonunda kemik mineral yoğunluğunu doğrudan yansıtan bir biyobelirteç olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte alt grup analizlerinde kontrol grubunda sklerostin ile femur BMD arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon izlenmiş, Evre 5 grubunda ise bu ilişkinin orta düzeyde pozitif hale geldiği saptanmıştır ($r=0,476$; $p=0,008$). Buna karşın Evre 3 ve Evre 4 gruplarında anlamlı ilişki bulunmaması, sklerostin–BMD ilişkisinin tüm KBH popülasyonunda homojen olmadığını ve hastalık evresine bağlı olarak değişkenlik gösterebildiğini düşündürmektedir. Özellikle ileri evrelerde ortaya çıkan pozitif ilişki, Cejka ve ark.'nın hemodiyaliz popülasyonunda bildirdiği sonuçlarla kısmi uyum göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızda çoklu regresyon analizinde femur BMD üzerinde bağımsız etkili değişkenlerin yalnızca GFR, yaş ve cinsiyet olması; serum sklerostin düzeylerinin ise bağımsız belirleyici olarak anlamlılık göstermemesi, sklerostinin kemik mineral yoğunluğundan çok CKD-MBD'ye eşlik eden farklı biyolojik süreçleri yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca Evre 5 grubunda serum sklerostin düzeyleri ile FRAX major ve FRAX hip skorları arasında negatif korelasyon saptanmış olması, ileri evre KBH'de yüksek sklerostin düzeylerinin daha yüksek kemik mineral yoğunluğu ve daha düşük kırık riski ile birlikte görülebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin yalnızca Evre 5 grubunda ortaya çıkması ve genel analizde doğrulanmaması, serum sklerostinin kırık riskine karşı koruyucu bir biyobelirteç olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Bu bulgular daha çok, ileri evre KBH'de düşük turnover renal osteodistrofi ve osteosit aktivitesine ilişkin farklı biyolojik mekanizmaların ön plana çıkabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan çalışmamızda sklerostin ile PTH arasındaki ilişkinin yalnızca zayıf düzeyde olması ve evre bazlı analizlerde anlamlılığını kaybetmesi dikkat çekicidir. Literatürde özellikle diyaliz hastalarında sklerostin–PTH ilişkisinin daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Cejka ve ark.'nın histomorfometri çalışmasında saptanan negatif korelasyon da PTH'nin Wnt/β-katenin sinyal yolu üzerinden sklerostin ekspresyonunu baskılayıcı etkisi ile uyumlu kabul edilmektedir. Ancak çalışmamızın prediyaliz hastaları içermesi, kemik turnover bozukluklarının daha heterojen seyretmesi ve sekonder hiperparatiroidinin henüz ileri düzeyde olmaması, bu ilişkinin daha heterojen görünmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca çalışmamızda genel analizde fosfor ile anlamlı ilişki saptanmamış olması, Cejka çalışmalarındaki bulgular ile uyumludur. Kalsiyum ile anlamlı ilişkinin yalnızca Evre 5 grubunda ortaya çıkması ise sklerostin–mineral metabolizması ilişkisinin özellikle ileri evre KBH'de belirginleşebileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte Cejka ve ark. çalışmalarında diyabetik hastaların da yer almış olması, kemik turnover ve sklerostin düzeyleri üzerinde diyabetin bağımsız etkileri nedeniyle potansiyel bir karıştırıcı faktör olarak değerlendirilebilir (73). Çalışmamızda diyabetin dışlama kriteri olarak belirlenmiş olması, bu ilişkilerin daha homojen bir prediyaliz KBH popülasyonunda değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Nitekim Cejka ve ark.'nın histomorfometri temelli çalışmasında kemik biyopsisinin kullanılmış olması önemli bir metodolojik üstünlük sağlamaktadır. İliak krest kemik biyopsisi ve histomorfometrik analizler; kemik turnover, mineralizasyon ve kemik hacmini doğrudan değerlendirebilmesi nedeniyle CKD-MBD değerlendirmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (40). Bununla birlikte kemik biyopsisinin invaziv doğası, hasta konforunu etkilemesi, özel teknik altyapı ve deneyim gerektirmesi ve rutin klinik pratikte uygulanabilirliğinin sınırlı olması nedeniyle geniş hasta serilerinde kullanımı kısıtlıdır (41). Bu nedenle güncel klinik yaklaşımda daha geniş popülasyonların değerlendirilmesinde non-invaziv yöntemler ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda DXA ile femur kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin tercih edilmiş olması bu açıdan klinik pratikle daha uyumlu bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte DXA'nın kemik mikro-mimarisi ve turnover hakkında doğrudan bilgi vermemesi önemli bir sınırlılıktır (4).

Ayrıca çalışmamızda sklerostin ile hemoglobin arasında genel analizde zayıf negatif ilişki saptanmış, Evre 4 alt grubunda ise bu ilişki orta düzeyde anlamlı hale gelmiştir. Bu bulgu, sklerostin düzeylerindeki artışın yalnızca kemik metabolizması ile değil, KBH progresyonuna eşlik eden sistemik değişikliklerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte mevcut literatürde sklerostin–hemoglobin ilişkisi net biçimde tanımlanmadığından, bu bulgunun doğrudan nedensel bir ilişki olarak yorumlanması uygun değildir.

Bununla birlikte serum sklerostin düzeylerinin kemik dokusundaki gerçek sklerostin ekspresyonunu ne ölçüde yansıttığı konusu halen tartışmalıdır. Bu nedenle serum düzeyleri ile kemik histomorfometrik bulguların birlikte değerlendirildiği çalışmalar ayrıca önem taşımaktadır. Nitekim De Maré ve ark. tarafından son dönem böbrek yetmezliği hastalarında gerçekleştirilen çalışmada hem serum hem de kemik dokusundaki sklerostin düzeylerinin histomorfometrik kemik parametreleri ile negatif ilişkili olduğu ve özellikle kemik formasyonunu yansıtan göstergeler ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (61). Araştırmacılar ayrıca serum sklerostin düzeylerinin kemik dokusundaki sklerostin ekspresyonunu yalnızca orta düzeyde yansıttığını ve farklı immünoassay yöntemlerine bağlı olarak ölçüm sonuçlarında belirgin değişkenlik olabileceğini vurgulamıştır. Bu durum, serum sklerostin düzeylerinin kemik metabolizmasını doğrudan ve tek başına temsil etmeyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da genel analizde serum sklerostin düzeyleri ile femur BMD arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, serum sklerostinin kemik metabolizmasını tüm KBH evrelerinde homojen biçimde yansıtmayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın Evre 5 grubunda sklerostin ile femur BMD arasında pozitif korelasyon izlenmiş olması, ileri evre KBH'de düşük turnover ve osteosit aktivitesine ilişkin farklı mekanizmaların ön plana çıkabileceğini düşündürmektedir.

Serum sklerostin düzeylerinin kemik dokusundaki gerçek biyolojik süreci yalnızca kısmen yansıtıyor olabileceğine ilişkin bu bulgular, sklerostin–kemik mineral yoğunluğu ilişkisinin literatürde neden heterojen sonuçlar verdiğini açıklamaya yardımcı olabilir. Nitekim Asamiya ve ark. tarafından yayımlanan kapsamlı derlemede, CKD-MBD sürecinde serum sklerostin düzeylerindeki artışın yalnızca azalmış renal klirense bağlı olmadığı; osteosit kaynaklı üretim artışının da bu süreçte

rol oynayabileceği vurgulanmıştır (74). Derlemede özellikle Wnt/β-katenin sinyal yolunun baskılanmasının düşük turnover renal osteodistrofinin ortak özelliklerinden biri olabileceği belirtilmiş; serum sklerostin düzeylerinin bazı çalışmalarda yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunmasının biyolojik olarak açıklanabilir ancak klasik anti-anabolik etki modeli ile tam uyum göstermeyen bir durum olduğu ifade edilmiştir. Araştırmacılar, dolaşımdaki sklerostin düzeylerinin doğrudan kemik kaybını değil, osteosit sayısını, düşük kemik turnover durumunu veya toplam kemik hacmini yansıtıyor olabileceğini öne sürmüştür (74). Derlemede ayrıca serum sklerostin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin KBH evresi, diyaliz durumu, kullanılan ölçüm yöntemi ve kemik turnover paternine göre değişebileceği vurgulanmıştır. Bu durum, literatürde bildirilen heterojen sonuçların yorumlanmasında hasta popülasyonu ve yöntemsel farklılıkların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Ishimura ve ark. tarafından 181 hemodiyaliz hastasında gerçekleştirilen çalışmada serum sklerostin düzeylerinin kemik alkalen fosfataz ve TRACP-5b ile negatif; radius BMD ölçümleri ile ise pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (75). Benzer şekilde Kuo ve ark. tarafından periton diyalizi hastalarında gerçekleştirilen çalışmada da serum sklerostin düzeylerinin lomber vertebra BMD ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). Buna karşın Lu ve ark.'nın hemodiyaliz hastalarını içeren güncel bir çalışmasında ise serum sklerostin düzeylerinin lomber BMD ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (77). Bu çelişkili sonuçlar, sklerostin–kemik mineral yoğunluğu ilişkisinin hasta popülasyonu, diyaliz tipi, değerlendirilen kemik bölgesi ve kullanılan ölçüm yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebildiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda genel analizde sklerostin ile femur BMD arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen Evre 5 grubunda pozitif korelasyon izlenmesi, bu ilişkinin prediyaliz KBH popülasyonunda da homojen olmadığını ve hastalık evresine göre farklılık gösterebileceğini desteklemektedir.

Ayrıca çalışmamızda kontrol grubunda serum sklerostin düzeyleri ile femur kemik mineral yoğunluğu arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon izlenmiştir. Buna karşın KBH evrelerine göre yapılan analizlerde bu ilişkinin tüm evrelerde homojen biçimde ortaya çıkmaması, sklerostin ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin

lineer olmadığını ve hastalığın evresine bağlı olarak farklı patofizyolojik mekanizmalar tarafından modüle edilebileceğini düşündürmektedir. Nitekim Ishimura ve ark. çalışması yalnızca hemodiyaliz hastalarını, Kuo ve ark. çalışması ise yalnızca periton diyalizi hastalarını içermekte olup sağlıklı kontrol grubu bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızdaki kontrol grubunun varlığı, sklerostin–kemik mineral yoğunluğu ilişkisinin KBH olmayan bireylerdeki görünümünün de değerlendirilmesine olanak sağlamış ve literatürdeki diyaliz ağırlıklı çalışmaların yorumlanmasına katkı sunmuştur.

Literatürdeki heterojen sonuçların bir diğer olası nedeni, kullanılan ELISA kitlerinin değişken analitik performans göstermesi olabilir (78,79). Nitekim Delanaye ve ark. tarafından gerçekleştirilen metodolojik çalışmada farklı sklerostin ölçüm yöntemleri arasında belirgin uyumsuzluk bulunduğu ve sklerostin ile GFR, PTH ve BMD arasındaki ilişkilerin kullanılan yönteme göre değişebildiği gösterilmiştir (78). Araştırmacılar, bazı yöntemlerin intakt sklerostin yanında dolaşımdaki fragmanları da ölçebileceğini ve bunun özellikle KBH popülasyonlarında sonuçların heterojenliğine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Bu durum, literatürde bildirilen çelişkili sonuçların yorumlanmasında yöntemsel farklılıkların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir

Evenepoel ve ark. tarafından gerçekleştirilen prospektif gözlemsel çalışmada ise de novo böbrek nakli alıcılarında kemik mineral yoğunluğu, kemik turnover belirteçleri ve kırık gelişimi birlikte değerlendirilmiştir (80). Çalışmada serum kemik turnover belirteçlerinin BMD ile ters ilişkili olduğu; serum sklerostin düzeyleri ile BMD arasında ise pozitif ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Ancak bu ilişkinin PTH ve turnover belirteçleri modele dahil edildiğinde zayıfladığı gösterilmiştir. Araştırmacılar bu durumu, serum sklerostin düzeylerinin doğrudan kemik kaybını değil, düşük turnover'lı kemik yapısını veya osteosit yükünü yansıtıyor olabileceği şeklinde yorumlamıştır.

Çalışmamızda da özellikle Evre 5 grubunda serum sklerostin düzeyleri ile femur BMD arasında pozitif korelasyon izlenmiş, aynı grupta sklerostin ile FRAX major ve FRAX hip skorları arasında negatif ilişki saptanmış olması ileri evre KBH'de yüksek serum sklerostin düzeylerinin doğrudan kemik kaybını değil; düşük turnover,

osteosit aktivitesi veya kemik hacmi ile ilişkili farklı biyolojik süreçleri yansıtıyor olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Son yıllarda KBH'da osteoporoz değerlendirmesine yönelik yaklaşımın yalnızca kemik mineral yoğunluğu ölçümüne dayandırılmasının yetersiz olabileceği giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Lloret ve ark. tarafından yayımlanan güncel derlemede, KBH'de kemik gücünün yalnızca kemik miktarı ile değil; kemik mikro-mimarisi, turnover, mineralizasyon, kollajen yapısı ve kortikal porozite gibi kemik kalitesi bileşenleri ile de belirlendiği ifade edilmiştir (81). Derlemede DXA'nın KBH popülasyonunda kırık riskini öngörebildiği kabul edilmekle birlikte, önemli sayıda kırığın densitometrik osteoporoz kriterleri olmaksızın ortaya çıktığı ve bu nedenle yalnızca BMD temelli değerlendirmenin kırık riskini eksik yansıtabileceği vurgulanmıştır.

Benzer şekilde FRAX algoritmasının da CKD-MBD'ye özgü kemik turnover bozukluklarını, kemik mikro-mimarisini ve osteosit aktivitesini doğrudan değerlendirmemesi önemli bir sınırlılık olarak belirtilmiştir (81). Whitlock ve ark. tarafından gerçekleştirilen geniş ölçekli çalışmada ise diyaliz almayan 10.099 erişkin birey değerlendirilmiş ve FRAX skorlarının tüm eGFR düzeylerinde majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı riskini anlamlı biçimde öngörebildiği gösterilmiştir (5). Ancak aynı çalışmada gözlenen kırık oranlarının FRAX tarafından öngörülen riskten hafif yüksek bulunması, KBH'ye özgü ek patofizyolojik faktörlerin kırık riskine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda da KBH evresi ilerledikçe FRAX major ve FRAX hip skorlarının anlamlı olarak arttığı, buna karşılık femur BMD değerlerinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca femur BMD ile FRAX major ve FRAX hip skorları arasında güçlü negatif korelasyon izlenmiştir. Bununla birlikte serum sklerostin düzeyleri ile FRAX skorları arasında genel analizde anlamlı ilişki saptanmamış ve çoklu regresyon analizinde sklerostin FRAX major veya FRAX hip için bağımsız belirleyici olarak bulunmamıştır. Bu durum, serum sklerostinin prediyaliz KBH'de doğrudan kırık riskini yansıtan bağımsız bir biyobelirteç olmayabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşın Evre 5 grubunda sklerostin ile FRAX major (r=-0,410; p=0,024) ve FRAX hip (r=-0,385; p=0,035) skorları arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Aynı grupta serum sklerostin düzeyleri ile femur BMD arasında pozitif ilişki saptanmış olması, ileri evre KBH'de yüksek sklerostin düzeylerinin daha yüksek kemik mineral yoğunluğu ve daha düşük FRAX skorları ile birlikte görülebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin yalnızca Evre 5 alt grubunda ortaya çıkması ve genel analizde bağımsız olarak doğrulanmaması nedeniyle, serum sklerostinin kırık riskine karşı koruyucu bir belirteç olduğu sonucuna varmak uygun değildir. Bu bağlamda çalışmamızda ileri evre KBH'de ortaya çıkan sklerostin–FRAX ilişkisi, doğrudan kemik kütlesinden ziyade CKD-MBD'ye eşlik eden düşük turnover ve osteosit ilişkili biyolojik süreçleri yansıtıyor olabilir. FRAX algoritması klinik risk faktörlerine dayalı bir modeldir; ancak CKD-MBD tablosunda gelişen 'kemik kalitesi' kaybını tam olarak yansıtamayabilir. Sklerostinin sadece ileri evrede (Evre 5) FRAX ile ilişkili çıkması, kemik döngüsündeki biyolojik bozulmanın klinik risk skorlarına yansıması için belirli bir eşik değerin aşılması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu yaklaşım, European Renal Osteodystrophy (EUROD) çalışma grubu ve International Osteoporosis Foundation (IOF) tarafından yayımlanan güncel Avrupa konsensus raporu ile de uyumludur (82). Konsensus metninde, KBH evre 4 ve evre 5 hastalarında kemik kırılganlığının yalnızca düşük kemik mineral yoğunluğu ile açıklanamayacağı; yaşlanma, CKD-MBD, üremik toksinler, düşük veya yüksek turnover'lı renal osteodistrofi, mineralizasyon bozukluğu ve kemik kalite değişikliklerinin birlikte rol oynadığı vurgulanmıştır. Konsensus raporunda ayrıca FRAX'ın KBH'de kırık riskini bazı çalışmalarda olduğundan düşük, bazı çalışmalarda ise olduğundan yüksek tahmin edebildiği ve KBH'ye özgü aritmetik düzeltmelere ilişkin yeterli veri bulunmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da FRAX skorlarının KBH evresi ile birlikte artış göstermesine rağmen, serum sklerostin düzeyleri ile genel analizde anlamlı ilişki saptanmamış olması; kırık riskinin yalnızca kemik mineral yoğunluğu veya tek bir biyobelirteç üzerinden açıklanamayacağını düşündürmektedir. Bununla birlikte Evre 5 grubunda saptanan negatif sklerostin–FRAX ilişkisi, ileri evre KBH'de düşük turnover, osteosit aktivitesi ve kemik kalite değişikliklerinin kırık riskini farklı biçimlerde etkileyebileceğini düşündürmektedir

Bircan ve Öneç tarafından hemodiyaliz hastalarında gerçekleştirilen çalışmada, serum sklerostin ve FGF23 düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski birlikte değerlendirilmiştir (83). Çalışmada hemodiyaliz hastalarında serum sklerostin ve FGF23 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu; buna karşın lomber omurga ve femur boynu BMD değerlerinin daha düşük, FRAX major ve FRAX hip skorlarının ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca serum sklerostin düzeylerinin fosfor ve PTH ile pozitif, lomber BMD ile negatif korelasyon gösterdiği; çoklu regresyon analizinde ise fosfor ve lomber BMD'nin serum sklerostin düzeylerinin bağımsız belirleyicileri olduğu saptanmıştır.

Bununla birlikte aynı çalışmada FRAX major osteoporotik kırık riski için bağımsız belirleyicilerin lomber BMD ve FGF23 olduğu, serum sklerostin düzeylerinin ise kırık riski üzerinde bağımsız belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgu, çalışmamızdaki çoklu regresyon analizinde serum sklerostin düzeylerinin FRAX major veya FRAX hip skorları için bağımsız belirleyici olmaması ile uyumludur ve serum sklerostinin kırık riskinden ziyade CKD-MBD'ye eşlik eden biyolojik süreçleri yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Nakagawa ve ark. tarafından gerçekleştirilen çok merkezli prospektif kohort çalışmasında ise 654 hemodiyaliz hastasında serum sklerostin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu, kemik turnover belirteçleri ve kırık gelişimi birlikte değerlendirilmiştir (84). Çalışmada serum sklerostin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre yaklaşık 3–4 kat yüksek olduğu; yüksek serum sklerostin düzeylerinin daha yüksek metakarpal kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir. Ancak serum sklerostin düzeylerinin ne geçirilmiş fragilite kırıkları ne de izlem sürecinde gelişen yeni kırıklarla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu durum, serum sklerostin düzeylerinin yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olabilmesine rağmen doğrudan kırık riskini yansıtan bağımsız bir biyobelirteç olmayabileceğini düşündürmekte ve çalışmamızın regresyon analizi ile uyumlu görünmektedir.

Görüldüğü üzere literatürde serum sklerostin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte, bu heterojenitenin hasta popülasyonu, KBH evresi, diyaliz durumu, kemik turnover paternleri ve kullanılan ölçüm yöntemlerinden kaynaklanabileceği

anlaşılmaktadır. Çalışmamızda genel analizde serum sklerostin düzeyleri ile femur BMD ve FRAX skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması; buna karşın Evre 5 grubunda pozitif sklerostin–BMD ve negatif sklerostin–FRAX ilişkilerinin ortaya çıkması, sklerostinin ileri evre KBH'de düşük turnover ve osteosit aktivitesi ile ilişkili farklı biyolojik süreçleri yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çoklu regresyon analizinde serum sklerostin düzeyinin bağımsız belirleyicisinin yalnızca GFR olması, prediyaliz KBH'de sklerostinin esas olarak böbrek fonksiyon kaybını yansıtan bir biyobelirteç olduğunu güçlü biçimde düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışma tek merkezli ve nispeten sınırlı sayıda hastayı içeren bir popülasyonda gerçekleştirilmiştir. Ayrıca kesitsel tasarım nedeniyle serum sklerostin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu ve FRAX skorları arasındaki ilişkiler değerlendirilebilmiş olsa da, nedensel ilişki kurulması mümkün değildir.

Kemik değerlendirmesi DXA yöntemi ile yapılmış olup, kemik turnover ve mikro-mimarisini doğrudan değerlendiren kemik biyopsisi veya histomorfometrik analizler uygulanmamıştır. Bu nedenle özellikle CKD-MBD'ye özgü kemik kalite değişiklikleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca serum sklerostin düzeyleri tek zamanlı ölçülmüş ve kardiyovasküler sonlanımlar değerlendirilmemiştir.

Bununla birlikte çalışmamızın prediyaliz evre 3, evre 4 ve evre 5 KBH hastalarını ayrı alt gruplar halinde değerlendirmesi ve sekonder osteoporoz nedenlerinin dışlanmış olması, serum sklerostin düzeyleri ile CKD-MBD parametreleri arasındaki ilişkilerin daha homojen bir popülasyonda incelenmesine olanak sağlamıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, serum sklerostin düzeylerinin prediyaliz evre 3–5 KBH hastalarında CKD-MBD sürecine eşlik eden biyolojik değişikliklerle ilişkili olduğu; ancak kemik mineral yoğunluğu ve kırık riskini bağımsız olarak yansıtan güvenilir bir biyobelirteç niteliği göstermediği düşünülmektedir. Özellikle çoklu regresyon analizinde serum sklerostin düzeyinin bağımsız belirleyicisinin yalnızca GFR olması, sklerostinin esas olarak böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkili bir belirteç olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte Evre 5 grubunda gözlenen sklerostin–BMD ve sklerostin–FRAX ilişkileri, ileri evre KBH'de düşük turnover renal osteodistrofi, osteosit aktivitesi ve kemik kalite değişikliklerinin farklı biyolojik mekanizmalar üzerinden rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle serum sklerostin düzeylerinin KBH'de kemik metabolizması ve kırık riski üzerindeki gerçek klinik değerinin ortaya konabilmesi için; daha geniş hasta serileri içeren, prospektif tasarımlı, histomorfometrik değerlendirmeler ve standardize ölçüm yöntemleri ile desteklenmiş ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sklerostin prediyaliz dönemde kemik sağlığını izlemek için potansiyel bir belirteç sunsa da, klinik pratikte rutin kullanım için sklerostin düzeylerini düşüren tedavilerin (anti-sklerostin antikorları gibi) kırık riskini azaltıp azaltmadığını inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1) Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, Isakova T, Jørgensen HS, Komaba H, Nickolas TL, Sinha S, Vervloet MG, Cheung M, King JM, Grams ME, Jadoul M, Moysés RMA; Conference Participants. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2025 Mar;107(3):405-423. doi: 10.1016/j.kint.2024.11.013. Epub 2025 Jan 24. PMID: 39864017.

2) Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. Bone. 2017 Mar;96:29-37. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.007. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27742498; PMCID: PMC5328835.

3) Kanbay M, Siriopol D, Saglam M, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, Karaman M, Unal HU, Oguz Y, Sari S, Eyileten T, Goldsmith D, Vural A, Veisa G, Covic A, Yilmaz MI. Serum sclerostin and adverse outcomes in nondialyzed chronic kidney disease patients. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):E1854-61. doi: 10.1210/jc.2014-2042. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25057883.

4) Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, Prieto-Alhambra D, Torres PU, Cannata-Andia J; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA; and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism. Osteoporos Int. 2021 Dec;32(12):2397-2405. doi: 10.1007/s00198-021-05975-7. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34129059.

5) Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, Collister D, Kanis JA, Tangri N. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):447-454. doi: 10.1016/j.kint.2018.09.022. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30579724.

6) Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 41st ed. London: Elsevier; 2016.

7) Little MH, McMahon AP. Mammalian kidney development: principles, progress, and projections. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 May 1;4(5):a008300. doi: 10.1101/cshperspect.a008300. PMID: 22550230; PMCID: PMC3331696.

8) Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders HJ. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2017 Nov 23;3:17088. doi: 10.1038/nrdp.2017.88. PMID: 29168475.

9) Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. Pediatr Nephrol. 2011 Sep;26(9):1529-33. doi: 10.1007/s00467-011-1843-8. Epub 2011 May 22. PMID: 21604189.

10) Haraldsson B, Jeansson M. Glomerular filtration barrier. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009 Jul;18(4):331-5. doi: 10.1097/MNH.0b013e32832c9dba. PMID: 19458528.

11) Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. Am J Nephrol. 1987;7(6):421-33. doi: 10.1159/000167514. PMID: 3439552.

12) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: Ann Intern Med. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.

13) Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. Kidney Int Suppl. 1997 Dec;63:S151-4. PMID: 9407445.

14) Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. Nat Rev Nephrol. 2013 Sep;9(9):513-22. doi: 10.1038/nrneph.2013.143. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23856996.

15) Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Aug 7;15(8):1203-1212. doi: 10.2215/CJN.12791019. Epub 2020 May 11. PMID: 32393465; PMCID: PMC7409747.

16) Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. Am J Kidney Dis. 2013 Sep;62(3):595-603. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027. Epub 2013 May 20. PMID: 23701892; PMCID: PMC3755100.

17) Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME, Greene T, Grubb A, Gudnason V, Gutiérrez OM, Kalil R, Karger AB, Mauer M, Navis G, Nelson RG, Poggio ED, Rodby R, Rossing P, Rule AD, Selvin E, Seegmiller JC, Shlipak MG, Torres VE, Yang W, Ballew SH, Couture SJ, Powe NR, Levey AS; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med. 2021 Nov 4;385(19):1737-1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34554658; PMCID: PMC8822996.

18) Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. Nat Rev Nephrol. 2013 Sep;9(9):513-22. doi: 10.1038/nrneph.2013.143. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23856996.

19) KidneyKidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.

20) Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. N Engl J Med. 2014 Jul 3;371(1):58-66. doi: 10.1056/NEJMra1214243. PMID: 24988558; PMCID: PMC9720902.

21) Madero M, Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, Herrington WG, Hill G, Inker LA, Kazancıoğlu R, Lamb E, Lin P, McIntyre N, Morrow K, Roberts G, Sabanayagam D, Shlipak M, Shroff R, Tangri N, Thanachayanont T, Ulasi I, Wong G, Yang CW, Zhang L, Robinson KA, Wilson LM, Wilson RF, Kasiske BL, Cheung M, Earley A, Stevens PE, Schaeffner E. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2024 Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2025 May;178(5):705-713. doi: 10.7326/ANNALS-24-01926. Epub 2025 Mar 11. PMID: 40063957.

22) Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.

23) Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; Grams ME, Coresh J, Matsushita K, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and adverse outcomes: an individual-participant data meta-analysis. JAMA. 2023;330(13):1266–1277. doi:10.1001/jama.2023.17002.

24) Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007. PMID: 23732715.

25) Amrein K, Amrein S, Drexler C, Dimai HP, Dobnig H, Pfeifer K, Tomaschitz A, Pieber TR, Fahrleitner-Pammer A. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan;97(1):148-54. doi: 10.1210/jc.2011-2152. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21994959.

26) GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733.

27) Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.

28) Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, et al. Global kidney health atlas: a report by the International Society of Nephrology on the global burden of kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2021;11(1):e1–e18.

29) Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Çamsari T, Başçi A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jun;26(6):1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21051501; PMCID: PMC3107767.

30) Türk Nefroloji Derneği. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey 2022. Ankara: Turkish Society of Nephrology; 2023.

31) Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116. Epub 2017 May 18. PMID: 28522654; PMCID: PMC5718284.

32) International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: https://diabetesatlas.org

33) Bakris GL, Ritz E; World Kidney Day Steering Committee. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Mar;4(3):517-9. doi: 10.2215/CJN.00080109. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19211670; PMCID: PMC4571533.

34) Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. Lancet. 2016 May 14;387(10032):2036-48. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00272-5. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26921911.

35) Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2046-2049. doi: 10.2215/CJN.07630717. Epub 2017 Sep 11.

36) Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2019 Mar 2;393(10174):919-935. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32782-X. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30819518.

37) Klahr S, Harris K, Purkerson ML. Effects of obstruction on renal functions. Pediatr Nephrol. 1988 Jan;2(1):34-42. doi: 10.1007/BF00870378. PMID: 3152999.

38) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031. Erratum in: N Engl J Med. 2008;18(4):4. PMID: 15385656.

39) Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012 Oct;23(10):1631-4. doi: 10.1681/ASN.2011111078. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22935483; PMCID: PMC3458456.

40) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017 Jul;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: Kidney Int Suppl (2011). 2017 Dec;7(3):e1. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.001. PMID: 30675420; PMCID: PMC6340919.

41) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006 Jun;69(11):1945-53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414. PMID: 16641930.

42) Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, Pouget JG, Lok CE, Hodsman AB, Adachi JD, Garg AX. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. Kidney Int. 2014 Oct;86(4):810-8. doi: 10.1038/ki.2013.547. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24429401.

43) Rauner M, Taipaleenmäki H, Tsourdi E, Winter EM. Osteoporosis Treatment with Anti-Sclerostin Antibodies-Mechanisms of Action and Clinical Application. J Clin Med. 2021 Feb 16;10(4):787. doi: 10.3390/jcm10040787. PMID: 33669283; PMCID: PMC7920044.

44) Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019 Jan 26;393(10169):364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3. PMID: 30696576.

45) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2025. Ankara: TEMD; 2025.

46) GBD 2021 Other Musculoskeletal Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Rheumatol. 2023 Oct 23;5(11):e670-e682. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00232-1. PMID: 37927903; PMCID: PMC10620749.

47) Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johanson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):949–55.

48) Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048. PMID: 32068863.

49) Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994 Aug;9(8):1137-41. doi: 10.1002/jbmr.5650090802. PMID: 7976495.

50) Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. J Clin Densitom. 2017 Jul-Sep;20(3):360-367. doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.022. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28732576.

51) LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28. Erratum in: Osteoporos Int. 2022 Oct;33(10):2243. doi: 10.1007/s00198-022-06479-8. PMID: 35478046; PMCID: PMC9546973.

52) Krueger D, Tanner SB, Szalat A, Malabanan A, Prout T, Lau A, Rosen HN, Shuhart C. DXA Reporting Updates: 2023 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom. 2024 Jan-Mar;27(1):101437. doi: 10.1016/j.jocd.2023.101437. Epub 2023 Nov 2. PMID: 38011777.

53) Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21184054.

54) Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. Bone. 2009 May;44(5):734-43. doi: 10.1016/j.bone.2009.01.373. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19195497.

55) Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int. 2007 Aug;18(8):1033-46. doi: 10.1007/s00198-007-0343-y. Epub 2007 Feb 24. PMID: 17323110.

56) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009 Aug;(113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188. PMID: 19644521.

57) Simic P. Bone and bone derived factors in kidney disease. Front Physiol. 2024 Mar 1;15:1356069. doi: 10.3389/fphys.2024.1356069. PMID: 38496297; PMCID: PMC10941011.

58) Aguilar A, Gifre L, Ureña-Torres P, Carrillo-López N, Rodriguez-García M, Massó E, da Silva I, López-Báez V, Sánchez-Bayá M, Prior-Español Á, Urrutia M, Paul J, Bustos MC, Vila A, Garnica-León I, Navarro-González JF, Mateo L, Bover J. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. Front Physiol. 2023 Jun 5;14:1177829. doi: 10.3389/fphys.2023.1177829. PMID: 37342799; PMCID: PMC10277623.

59) Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. J Clin Invest. 2006 May;116(5):1202-9. doi: 10.1172/JCI28551. PMID: 16670761; PMCID: PMC1451219.

60) **Şemsi R, Sepici Dinçel A. Sklerostin ve Wnt sinyal yolu arasındaki ilişki.** *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi***. 2024;33(3):186-197.**

61) Maré A, Verhulst A, Cavalier E, Delanaye P, Behets GJ, Meijers B, Kuypers D, D'Haese PC, Evenepoel P. Clinical Inference of Serum and Bone Sclerostin Levels in Patients with End-Stage Kidney Disease. J Clin Med. 2019 Nov 20;8(12):2027. doi: 10.3390/jcm8122027. PMID: 31756992; PMCID: PMC6947521.

62) Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, Mantila SM, Gluhak-Heinrich J, Bellido TM, Harris SE, Turner CH. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. J Biol Chem. 2008 Feb 29;283(9):5866-75. doi: 10.1074/jbc.M705092200. Epub 2007 Dec 17. PMID: 18089564.

63) Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, Skonier JE, Zhao L, Sabo PJ, Fu Y, Alisch RS, Gillett L, Colbert T, Tacconi P, Galas D, Hamersma H, Beighton P, Mulligan J. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. Am J Hum Genet. 2001 Mar;68(3):577-89. doi: 10.1086/318811. Epub 2001 Feb 9. PMID: 11179006; PMCID: PMC1274471.

64) Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Lacza C, Wuyts W, Van Den Ende J, Willems P, Paes-Alves AF, Hill S, Bueno M, Ramos FJ, Tacconi P, Dikkers FG, Stratakis C, Lindpaintner K, Vickery B, Foernzler D, Van Hul W. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). Hum Mol Genet. 2001 Mar 1;10(5):537-43. doi: 10.1093/hmg/10.5.537. PMID: 11181578.

65) Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Fouque D. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 May;8(5):819-23. doi: 10.2215/CJN.07670712. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23430206; PMCID: PMC3641616.

66) Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG, Wanner C, Ketteler M, Marx N, Floege J, Dekker FW, Brandenburg VM; NECOSAD Study Group. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. Nephrol Dial Transplant. 2015 Feb;30(2):288-93. doi: 10.1093/ndt/gfu301. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25248363

67) Nakagawa Y, Komaba H, Wada T, Takahashi H, Takahashi Y, Hyodo T, Hida M, Suga T, Kakuta T, Fukagawa M. Serum Sclerostin Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: An 8-Year Prospective Study. Am J Nephrol. 2022;53(11-12):767-774. doi: 10.1159/000528795. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36574760..

68) Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143.

69) Behets GJ, Viaene L, Meijers B, Blocki F, Brandenburg VM, Verhulst A, D'Haese PC, Evenepoel P. Circulating levels of sclerostin but not DKK1 associate with laboratory parameters of CKD-MBD. PLoS One. 2017 May 11;12(5):e0176411. doi: 10.1371/journal.pone.0176411. PMID: 28493902; PMCID: PMC5426702.

70) Thambiah S, Roplekar R, Manghat P, Fogelman I, Fraser WD, Goldsmith D, Hampson G. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. Calcif Tissue Int. 2012 Jun;90(6):473-80. doi: 10.1007/s00223-012-9595-4. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22527202.

71) Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, Haas M, Malluche HH. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Apr;6(4):877-82. doi: 10.2215/CJN.06550810. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21164019; PMCID: PMC3069382.

72) Cejka D, Jäger-Lansky A, Kieweg H, Weber M, Bieglmayer C, Haider DG, Diarra D, Patsch JM, Kainberger F, Bohle B, Haas M. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jan;27(1):226-30. doi: 10.1093/ndt/gfr270. Epub 2011 May 25. PMID: 21613383

73) Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL; IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nat Rev Endocrinol. 2017 Apr;13(4):208-219. doi: 10.1038/nrendo.2016.153. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27658727.

74) Asamiya Y, Tsuchiya K, Nitta K. Role of sclerostin in the pathogenesis of chronic kidney disease-mineral bone disorder. Ren Replace Ther. 2016;2:8. doi:10.1186/s41100-016-0024-4

75) Ishimura E, Okuno S, Ichii M, Norimine K, Yamakawa T, Shoji S, Nishizawa Y, Inaba M. Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4315-20. doi: 10.1210/jc.2014-2372. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25093620.

76) Kuo TH, Lin WH, Chao JY, Wu AB, Tseng CC, Chang YT, Liou HH, Wang MC. Serum sclerostin levels are positively related to bone mineral density in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. BMC Nephrol. 2019 Jul 17;20(1):266. doi: 10.1186/s12882-019-1452-5. PMID: 31315601; PMCID: PMC6637583.

77) Lu JW, Syu RJ, Wang CH, Hsu BG, Tsai JP. Serum Sclerostin Level Is Negatively Associated with Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients. Medicina (Kaunas). 2022 Mar 4;58(3):385. doi: 10.3390/medicina58030385. PMID: 35334561; PMCID: PMC8948918.

78) Delanaye P, Paquot F, Bouquegneau A, Blocki F, Krzesinski JM, Evenepoel P, Pottel H, Cavalier E. Sclerostin and chronic kidney disease: the assay impacts what we (thought to) know. Nephrol Dial Transplant. 2018 Aug 1;33(8):1404-1410. doi: 10.1093/ndt/gfx282. PMID: 29048521.

79) Piec I, Washbourne C, Tang J, Fisher E, Greeves J, Jackson S, Fraser WD. How Accurate is Your Sclerostin Measurement? Comparison Between Three Commercially Available Sclerostin ELISA Kits. Calcif Tissue Int. 2016 Jun;98(6):546-55. doi: 10.1007/s00223-015-0105-3. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26749312; PMCID: PMC4860200.

80) Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, Sprangers B, Pottel H, Cavalier E, Kuypers D. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019 Jun;95(6):1461-1470. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.024. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30922664.

81) Lloret MJ, Fusaro M, Jørgensen HS, Haarhaus M, Gifre L, Alfieri CM, Massó E, D'Marco L, Evenepoel P, Bover J. Evaluating Osteoporosis in Chronic Kidney Disease: Both Bone Quantity and Quality Matter. J Clin Med. 2024 Feb 9;13(4):1010. doi: 10.3390/jcm13041010. PMID: 38398323; PMCID: PMC10889712.

82) Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, Prieto-Alhambra D, Torres PU, Cannata-Andia J; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 1;36(1):42-59. doi: 10.1093/ndt/gfaa192. PMID: 33098421.

83) 1. Feyza Bircan, Kursad Onec. Hemodiyaliz Hastalarında Serum FGF-23 ve Sclerostin Düzeyleri: Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kırık Riski ile İlişkileri. VHS. 2026 Ocak 1;16(1):110-5. doi:10.33631/sabd.1794625

84) Nakagawa Y, Komaba H, Hamano N, Tanaka H, Wada T, Ishida H, Nakamura M, Takahashi H, Takahashi Y, Hyodo T, Hida M, Suga T, Kakuta T, Fukagawa M. Interrelationships Between Sclerostin, Secondary Hyperparathyroidism, and Bone Metabolism in Patients on Hemodialysis. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jan 1;107(1):e95-e105. doi: 10.1210/clinem/dgab623. PMID: 34423837.