

Kronik Böbrek Hastalarında İki Cihazın İntakt Paratiroid Hormon Ölçümünün Karşılaştırılması

Comparison of Two Different Intact Parathyroid Hormone Assays in Patients with Chronic Kidney Disease

Buket Kın Tekçe* Hikmet Tekçe**

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D. Nefroloji B.D, Bolu, Türkiye

Başvuru Tarihi: 02 Mart 2015

Kabul Tarihi: 08 Nisan 2015

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığının mineral ve kemik bozukluğunun tanı amaçlı takibinde intakt paratiroid hormon düzeyi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar intakt paratiroid hormon ölçüm yöntemleri arasında önemli oranda bias olduğunu göstermiştir. Biz bu çalışmamızda Access intakt paratiroid hormon ile Roche intakt paratiroid hormon arasında bias olup olmadığını, bias sözkonusu ise bunu klinik karar noktasındaki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma için hastanemiz diyaliz merkezinde diyalize girmekte olan 41 kronik böbrek hastasının kan örnekleri kullanılmıştır. İntakt paratiroid hormon ölçümleri; Access intakt paratiroid hormon ölçüm kiti aracılığı ile UniCel DxI 800 otoanalizöründe (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, U.S.A.) ve Roche intakt paratiroid hormon ölçüm kiti aracılığı ile Cobas e601 otoanalizöründe gerçekleştirildi (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Elde edilen sonuçlar kılavuzlar tarafından belirlenen karar noktalarına göre gruplara ayrıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bland-Altman Plot ile bu yöntemlerin ortalamalarına karşı farkları incelendiğinde Roche intakt paratiroid hormon sonuçlarının Access intakt paratiroid hormon sonuçlarından %16,1 daha yüksek sonuç verdiği saptandı. Passing-Bablok Regresyon analizinde $y = -9,56 + 0,91 x$ denklemi elde edildi. Güven aralığının kesişim için -24,52 ile 0,41 aralığında, eğim için 0,87 ile 0,95 aralığında olduğu ve linearityden anlamlı bir sapma olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Kappa analizi ile klinik karar noktaları ile belirlenen tedavi grupları karşılaştırıldığında iki yöntemle elde edilen sonuçlar arasında orta derecede bir uyum olduğu sonucuna varıldı ($\kappa = 0,437$).

Sonuç: Access intakt paratiroid hormon sonuçları Roche intakt paratiroid hormon sonuçları ile uyumlu olmakla birlikte bazı farklılıklara da sahiptir. Yöntemler arası bias klinisyenlerle paylaşılmalı ve klinik karar noktasında bu bias göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Böbrek hastalıkları; paratiroid hormon

ABSTRACT

Objective: Intact parathyroid hormone is used for diagnostic follow up in chronic kidney disease mineral bone disorder. Studies have shown that there was considerable bias between methods intact parathyroid hormone assays. This study has investigated the variation between intact parathyroid hormone assays using Access intact parathyroid hormone and Roche intact parathyroid hormone and if there is a bias, how this affect clinical decision level.

Materials and Methods: We used blood sample of 41 patients with chronic kidney disease. Intact parathyroid hormone levels were measured with Access intact parathyroid hormone assay kit through UniCel DxI 800 autoanalyser (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, U.S.A.) and Roche intact parathyroid hormone assay kit through Cobas e 601 autoanalyser (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The results were divided into groups according to the decision points determined by the manuals. Results were statistically evaluated.

Results: In Passing-Bablok analyse we found the following equation, $y = -9.56 + 0.91 x$ (confident interval for intercept: -24.52 to 0.41, for slope: 0.87 to 0.950). There was no significant deviation from linearity ($p > 0.05$). We found a 16.1 % difference between two methods in Bland-Atman plot analysis. The moderate agreement was found between clinical decision points determined by two methods using the Kappa test ($\kappa = 0.437$).

Conclusion: We show that there is moderate agreement between Access intact parathyroid hormone assay and Roche intact parathyroid hormone assay results. We also show that there are differences between both methods. Clinicians should be informed about the bias between the methods and this bias should be taken into account in clinical decision point.

Key Words: Kidney diseases; parathyroid hormone

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya nüfusunun %5-10 unu etkileyen bir sağlık problemidir (1). KBH'nın progresyonu esnasında böbrekler; yetmezliğin 3. evresine ulaşıldığında fosfor atılımında yetersiz kalırlar (2). Kanda düzeyi artmış olan fosfor paratiroid hücrelerinin çoğalmasına ve paratiroid hormon (PTH) sekresyonunda artışa yol açar (3). Buna ek olarak yüksek fosfor düzeyleri 1, 25 dihidroksi vitamin D ($1,25(OH)_2D$)'yi azaltıcı yönde etki gösterir. Mineral ve endokrin fonksiyonlardaki bu değişim kemiğin remodelingini bozar ve ilerleyen dönemlerde kemik ağırları ve kırıkların görülmesine neden olur. Mineral metabolizmasında görülen bozukluklar kemikte meydana getirdikleri patolojinin yanı sıra yumuşak doku kalsifikasyonlarına neden olur (2). Yumuşak doku kalsifikasyonları başlıca kardiyovasküler sistemde karşımıza çıkar ve KBH olanlarda görülen morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmının sorumlusudur (4). Bahsi geçen bu klinik tablolar ilk olarak renal osteodistrofi olarak tanımlanmaktaydı. Ancak daha sonra birçok sistemi içine alan klinik bir patoloji olması göz önünde bulundurularak kronik

böbrek hastalığının mineral ve kemik bozukluğu (KBH-MKB) olarak tanımlanmıştır (5).

KBH-MKB'nun kesin tanısı için kemik biyopsisi gereklidir. Ancak bu şekilde kemiğin döngüsü, mineralizasyonu ve volümü ile ilgili kesin bir bilgi edinilebilir (5). Fakat hastalardan biyopsi yapılması ve de bunun düzenli aralıklarla tekrarlanması uygulanması zor bir yöntemdir. Bu sebeple kılavuzlar KBH-MKB'nun takibinde düzenli aralarla intact PTH (iPTH) ile izlemi tavsiye etmektedirler (2, 6, 7). Evre 3-5 KBH olanlarda PTH düzeyleri için belirlenmiş optimal bir düzey yoktur (8). Hastalardan elde edilen PTH konsantrasyonunun, ölçüm yapılmış yöntem için belirlenen referans aralığı üst sınırı (RÜS)'nin iki ile dokuz katı aralığında tutulması hedeflenmektedir (2). Bu aralığın altındaki ve üstündeki değerlerde tedavi protokolü değiştirilmekte ve PTH yine bu aralığa getirilmeye çalışılmaktadır.

Paratiroid hormon paratiroid bezde sentez edilerek salgılanan 84 aminoasitlik bir polipeptiddir (9). Temel etkisi böbrekler tarafından kalsiyumun absorbe edilmesi, fosforun atılması, Vitamin D'nin aktif formunun

oluşumunun artırılması ve kemikten kalsiyumun serbestleştirilmesidir. Paratiroid bezden salgılan 1-84 aminoasitlik bu hormon "intact parathormon" olarak da isimlendirilir. iPTH sentezinden sonra başlıca karaciğerde ve böbrekte metabolize olur. N terminal parça ve C terminal parça olmak üzere 2 kısma ayrılır. iPTH ve yıkımı ile oluşan N terminal parça PTH'in bilinen etkilerinden sorumludur. C terminal parça ise inaktif bir fragmandır. iPTH ve N terminal parçasının yarılanma ömrü birkaç dakikadır. C terminal parçanın yarılanma ömrü bunlardan 5-10 kat daha uzundur. Bu nedenle iPTH ölçümü yapıldığında immun reaktivitenin çoğu yarılanma ömrünün uzunluğundan dolayı kanda düzeyi daha yüksek olan C terminal fragmana aittir. Kronik böbrek hastalarında PTH'in C terminal parçasının böbrekler yoluyla atılımı gerçekleşmez ve kanda düzeyi artar (10, 11). Bu nedenle KBH olan kişilerde özellikle molekülün tamamını ölçtüğü varsayılan iPTH ölçümü önerilmektedir. Burada varsayılan ifadesi kullanılmıştır. Bunun nedeni iPTH ölçümleri ile özellikle molekülün hem orta hem de c terminalini tanıyacak 2 antikora ölçüm yapılmaktadır. Bu ölçüm yöntemi C terminal parçadan etkilenmemektedir. Ancak 7-84 aminoasitten oluşan, kronik böbrek hastalarında artış gösteren ve PTH'in bilinen etkilerini göstermeyen bir parça bu yöntem ile interferans oluşturmaktadır (12). Bu interferansı önlemek amacıyla biyo-intakt PTH geliştirilmiştir (13). Biyointakt PTH ölçümünde kullanılan antikorklardan biri PTH'un özellikle ilk birkaç aminoasidini hedef almaktadır. Bu şekilde gerçekten etkinlik gösteren PTH ölçülmeye çalışılmaktadır. Ancak biyointakt PTH'in KBH-MKB'nun tanısında daha iyi bir prediktif tanı değerine sahip olduğu henüz gösterilememiştir (2). Güncel kılavuzlar halen iPTH ölçümünü önermeye devam etmektedirler.

PTH ölçümünde kullanılan 1. Jenerasyon ölçüm yöntemleri PTH'in orta veya C terminal bölgesine yönelik tek antikor içermektedir (14). Bu ölçümler C terminal parça ile etkileşimden dolayı özellikle KBH' da yüksek sonuç vermektedir (2). Daha sonra geliştirilen 2. Jenerasyon ölçüm yöntemleri hormonun tamamını saptamayı hedefleyerek;

biri PTH'un C terminal diğeri N terminaline yakın orta bölgesini tanıyacak 2 antikor kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle ölçülen PTH; "intakt PTH" olarak isimlendirilmektedir. İkinci jenerasyon kitler ilk defa Nichols enstitüsü tarafından Allegro iPTH ölçümü adı altında geliştirilmiştir (15). K/DOQI'nin (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 2003 yılında yayınladığı kılavuzda Nichols Allegro iPTH sonuçlarının yol göstericiliğinde KBH'nın evreleri için uygun görülen hedef değerler belirlenmiştir (16). Bu nedenle uzun yıllar Nichols Allegro iPTH ölçümü tanı değeri açısından referans yöntem olarak kabul edilmiştir. Günümüzde bu test artık üretilmemektedir. Ancak bu test ile korelasyonunun iyi olduğu gösterilen Roche iPTH günümüzde halen kullanılmaktadır (17). Bu çalışmayı gerçekleştirirken ilk amacımız laboratuvarımızda analizini yapmakta olduğumuz access iPTH testinin referans yöntemle uyumlu sonuç veren Roche iPTH' a göre bir değişim gösterip göstermediğini belirlemektir. İkinci amacımız ise eğer iki ölçüm arasında bir fark söz konusu ise bunun hastaların tedavisinde bir değişime neden olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalardan Örneklerin Alınması

Bu çalışma için hastanemiz diyaliz merkezinde diyalize girmekte olan, 41 kronik böbrek hastasının kan örnekleri kullanıldı. Çalışma grubunu oluşturan hastaların hepsi hastalığın 5. evresinde idi. Hastaların venöz kan örnekleri diyaliz tedavisi esnasında kullanılan heparin ile interferansı engellemek amacıyla, örnekler diyaliz seansının hemen öncesinde alındı. Plazma elde etmek amacıyla antikoagulan olarak K3-EDTA içeren tüpler kullanıldı. Örneklerin laboratuvara transferi, santrifüj, alikotlama en geç 1 saat içinde tamamlandı.

iPTH Ölçümleri

İntakt paratiroid hormon ölçümleri; Access iPTH (AiPTH) ölçüm kiti aracılığı ile UniCel Dxl 800 otoanalizöründe (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, U.S.A.) ve Roche iPTH (RiPTH) ölçüm kiti aracılığı ile Cobas e601 otoanalizöründe gerçekleştirildi (Roche Diagnostics

GmbH, Mannheim, Germany). Her iki ölçüm üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi.

PTH sonuçlarına göre tedavi gruplarının belirlenmesi

iPTH referans aralığının RiPTH için 15-65 pg/mL, AiPTH 12-88 pg/mL olduğu üreticileri tarafından bildirilmiştir. Her bir sistemden elde edilen sonuçlar kendi RÜS'na göre değerlendirildi. Hastalar iPTH değerleri, RÜS'nın; iki katının altında olanlar 1. grup, iki ile dokuz katı aralığında olanlar 2. grup ve dokuz katın üzerinde olanlar 3. grup olmak üzere 3 tedavi grubuna ayrıldı. Ölçüm yöntemindeki değişime göre iPTH sonuçlarında gözlenen değişimin tedavi gruplarına nasıl yansıdığı değerlendirildi. Ayrıca RiPTH sonuçları access RÜS'a göre ve AiPTH sonuçları da Roche RÜS'a göre ikinci bir değerlendirme yapılarak klinik karar noktalarındaki değişim tekrar değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. (SPSS;Chicago, IL, USA). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Dağılımı normal olarak saptanan değişkenler için Student t testi normal dağılmayan testler için ise Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Her iki yöntem ile elde edilen sonuçların RÜS'a göre kategorize edilen gruplar arasındaki uyumu kappa testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her iki cihazdan elde edilen sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için lineer regresyon analizi yapıldı. Metod karşılaştırma amacıyla Bland-Altman plots uygulandı. Bu amaçla MedCalc istatistik programının demo sürümü kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya grubumuzdaki 41 hastanın AiPTH konsantrasyonlarına ait ortanca değeri 232 pg/mL (en düşük 33 pg/mL ve en yüksek 1204 pg/mL), RiPTH konsantrasyonlarına ait ortanca değeri 262 pg/mL (en düşük 37,6

pg/mL ve en yüksek 1304 pg/mL) olarak tespit edildi. AiPTH ile 41 hastanın 38'inde RiPTH' dan daha düşük sonuç bulunurken 3 hastada daha yüksek sonuç elde edildi (Şekil 1). Her iki cihazla tespit edilen değerlerin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Her iki sistem ile elde edilen sonuçlar lineer regresyon analizi ile incelendi. Bu esnada RiPTH ile elde edilen sonuçlar bağımsız, AiPTH ile elde edilen sonuçlar bağımlı değişken olarak tanımlandı. Sonuçların birbiri ile korele olduğu tespit edildi ($r = 0,988$). Sonuçların Passing-Bablok Regresyon analizi ile incelenmesi ile $y = -9,56 + 0,91 x$ denklemi elde edildi (Şekil 2). Güven aralığının kesişim için -24,52 ile 0,4; eğim için 0,87 ile 0,95 aralığında olduğu ve linearityden anlamlı bir sapma olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Metod karşılaştırma amacıyla Bland-Altman Plot ile bu yöntemlerin ortalamalarına karşı farkları incelendiğinde RiPTH sonuçlarının AiPTH sonuçlarından %16,1 daha yüksek sonuç verdiği saptandı (Şekil 3).

Tespit edilen bu farkın hastalar üzerinde tedavi değişikliğine neden olup olmadığını saptamak amacıyla her sonucun hangi tedavi grubundan olduğu belirlendi (Tablo 1). Buna göre AiPTH sonuçlarına göre 1. grupta olan 9 hastanın, RiPTH sonuçlarına göre 2. grupta olduğu tespit edildi. Ayrıca AiPTH sonuçlarına göre 2. grupta olan 5 hastanın, RiPTH sonuçlarına göre 3. grupta olduğu bulundu. Sonuç olarak her iki yöntemle elde edilen sonuçların 27 hastada klinik karar noktasında benzer sonuçlar verdiği görüldü (% 66). İstatistiksel analizde kappa değerinin 0,437 olması bize yöntemlere ait sonuçların bazı istisnalar olmakla beraber birbirine benzediğini ve iki yöntem arasında orta derecede bir uyum olduğunu işaret etmektedir. Daha sonra RiPTH sonuçları Access RÜS'ına göre ve AiPTH sonuçları Roche RÜS'a göre yeniden değerlendirdi ve kappa analizi tekrarlandı (sırasıyla κ : 0,756 ve 0,790). Elde edilen kappa değerleri bize iki yöntem arasında iyi derecede bir uyum olduğunu göstermekteydi.

Tablo 1. Roche intakt paratiroid hormon sonuçları ve Access intakt paratiroid hormon sonuçlarının her yöntemin kendi referans aralık üst sınırlarına göre belirlenen klinik karar gruplarındaki hasta sayıları.

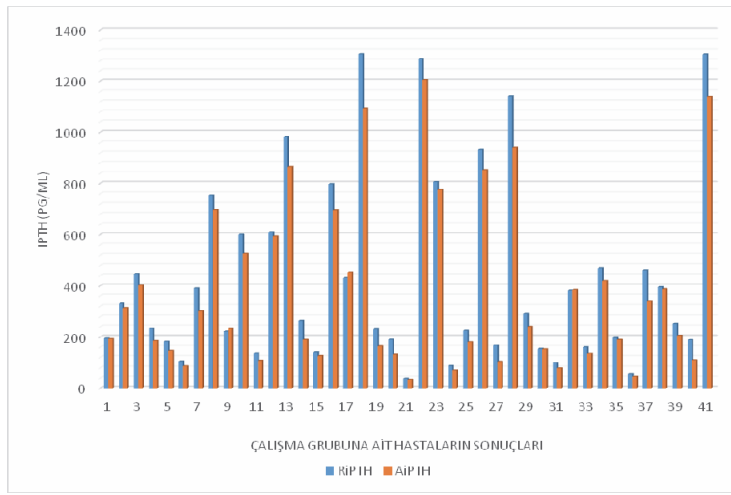
		ACCESS iPTH			TOPLAM
		GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	
ROCHE iPTH	GRUP 1	5	0	0	5
	GRUP 2	9	16	0	25
	GRUP 3	0	5	6	11
TOPLAM		14	21	6	41

iPTH: İntakt paratiroid hormon

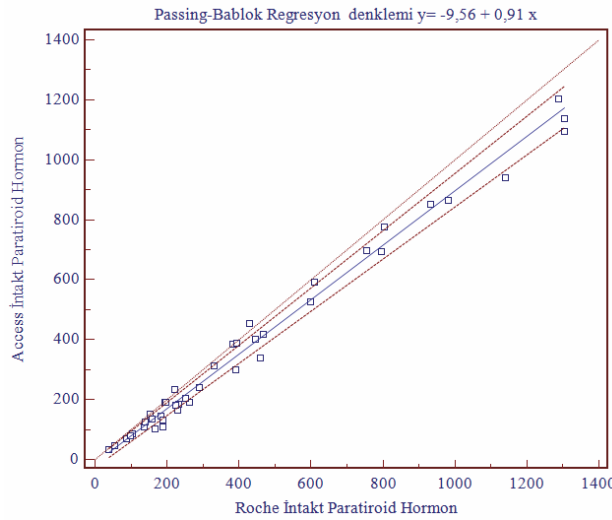
Grup 1: iPTH sonucu referans aralık üst sınırının iki katının altında bulunan hasta sayısı

Grup 2: iPTH sonucu referans aralık üst sınırının iki ile dokuz katı arasında olan hasta sayısı

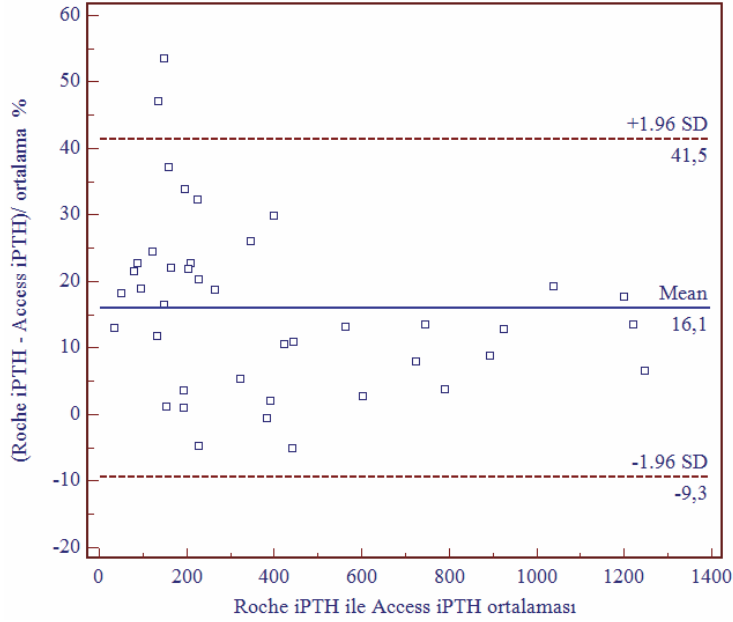
Grup 3: iPTH sonucu referans aralık üst sınırının dokuz katında fazla bulunan hasta sayısı



Şekil 1. Çalışma grubumuzdaki hastaların Roche intakt paratiroid hormon sonuçları (RiPTH) ve Access intakt paratiroid (AiPTH) sonuçları



Şekil 2. Passing-Bablok Regresyon analizi grafiği. Roche intakt paratiroid hormon sonuçları bağımsız, Access intakt paratiroid hormon sonuçları bağımlı değişken olarak tanımlandı. Güven aralığının kesişim için -24,52 ile 0,41 aralığında, eğim için 0,87 ile 0,95 aralığında olduğu ve linearityden anlamlı bir sapma olmadığı görüldü ($p > 0,05$).



Şekil 3. Bland-Altman grafiği

TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında şu sonuçlara varılabilir: 1- Çalışmamızda değerlendirdiğimiz iki ölçüm yöntemine ait sonuçlar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. 2- RiPTH sonuçları, AiPTH sonuçlarından ortalama %16 daha yüksektir. 3- Elde edilen sonuçların klinik karar eşiklerine göre değerlendirmesi yapıldığında iki yöntem arasında orta derecede bir uyum söz konusudur. 4- İki yöntem arasında klinik karar noktasında ortaya çıkan farklılıkların nedenlerinden biri de yöntemlere ait referans aralıklarının birbirinden farklı oluşudur.

Günümüzde kullanılmakta olan otomatize iPTH ölçümlerinin çoğu analitik performansları değerlendirildiğinde oldukça iyidir (18). Ancak bu ölçümler iPTH için referans sayılan Allegro Nichols ile karşılaştırıldığında yöntemler arasında %-45 ten %123'e varan düzeylerde bias olduğu gösterilmiştir (19). Yöntemler arasında saptanan bu biasa ticari kitlerde farklı duyarlılıkta antikorların kullanılmasının neden olduğu ifade edilmektedir. Almond ve arkadaşlarının altı intakt paratiroid hormon ölçüm yöntemini karşılaştırdığı çalışmada bu yöntemler arası bias vurgulanmıştır (20). Bu çalışmada verilen örnekte

RiPTH sonuçlarının, AiPTH sonuçlarından yüksek olduğu ve tüm yöntemler karşılaştırıldığında ölçümler arasında 4,2 kata varan farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu sonuçlar ile uyumludur.

PTH'un kemik üzerindeki etkisi çift yönlüdür. PTH'un devamlı infüzyonu kemik kaybına neden olurken aralıklı olarak infüzyonu kemik oluşumunu stimüle eder. Bu nedenle kemik metabolizması için PTH iki ucu keskin kılıç olarak tanımlanır (21). Bu özellik KBH olanlarda da karşımıza çıkar. Spektrumun bir ucunda PTH düşüklüğü ile seyreden dinamik kemik hastalığı vardır. Spektrumun diğer ucunda ise PTH yüksekliği ile seyreden yüksek döngülü kemik hastalığı ve buna eşlik eden kemik dışı dokuların kalsifikasyonu ile giden komplike tablolar mevcuttur. KBH-MKB'u önlemek amacıyla KBH olanlarda iPTH düzeyi düzenli aralıklarla ölçülmektedir. Önceleri elde edilen iPTH değerleri sabit eşik değerler üzerinden değerlendirilmekteydi (16). Fakat günümüzde ölçüm yöntemleri arasında görülen biaslar nedeni ile iPTH sonuçları kullanılan yöntemle ait referans aralığı üst sınırına göre değerlendirilmektedir (2).

Biz bu çalışmamızda sonuçların değerlendirilmesinde üreticiler tarafından belirlenmiş olan referans aralıklarını kullandık. Aslında ideal olan her bir laboratuvarın her bir sistem için kendi referans aralığını belirlemesidir. Ancak pratikte kolaylıkla uygulanabilir bir yöntem olmadığından laboratuvarlar üretici tarafından belirlenmiş referans aralıklarını kullanmaktadır. PTH için referans aralık belirlenmesi birçok analitten daha zordur. Çünkü PTH düzeyi yaş, cinsiyet, deri pigmentasyonu, güneş ışığına maruziyet, serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini düzeylerinden etkilenmektedir (22). Bu nedenle PTH referans aralık çalışması yapılırken bu faktörlerin göz önünde bulundurulması gereklidir. Bu çalışmada göze çarpan noktalardan bir tanesi de her iki kite ait referans aralıkları arasındaki farklılıktır. Firmalar tarafından bildirilmiş olan Access RÜS'ı, Roche RÜS'dan %35 daha yüksektir. Bu durumda AiPTH sonuçlarının RiPTH sonuçlarından daha yüksek bulunması beklenebilir. Oysa bizim çalışmamızda % 93 hastada AiPTH sonuçları daha düşük olarak tespit edildi.

Referans aralıklarının klinik karar noktasına etkisi değerlendirildiğinde her sonuç kendi referans aralığı ile değerlendirildiğinde yöntemler arasında orta derecede bir uyum bulundu. Bu durumda iki cihazın sonuçlarının 11 hasta (%27) için farklı tedavi gruplarını işaret ettiği görüldü. İki sistemden elde edilen sonuçların hepsi Roche RÜS'a göre değerlendirildiğinde 5 hasta (%12), Roche RÜS'a göre değerlendirildiğinde 6 hasta (%15) için klinik kararın değiştiği görüldü. Bu sonuç bize yöntemler arasındaki bias kadar referans aralıkları arasındaki farklılıklarında da klinik karar düzeyini etkileyen bir faktör olduğunun göstermektedir. Ayrıca özellikle iPTH için kendi laboratuvarımızın referans aralığını belirlemenin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Bizim yapmış olduğumuz çalışma; AiPTH sonuçlarının RiPTH sonuçları ile uyumlu olmakla birlikte bazı farklılıklara da sahip olduğunu göstermektedir. Bu bias kronik böbrek hastalarının kemik ve mineral bozukluğunun tanı ve tedavisinde hatalara yol açabilir. Yöntemler arası saptanan bias klinisyenlerle paylaşılmalı ve klinik karar nokta-

sında bu biasın göz önünde bulundurulması sağlanmalıdır. Ayrıca ölçüm yaptığımız yöntemlere ait iPTH referans aralığı belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66:1310-4.
2. 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* 2009; S1-130.
3. Estepa JC, Aguilera-Tejero E, Lopez I, Almaden Y, Rodriguez M, Felsenfeld AJ. Effect of phosphate on parathyroid hormone secretion in vivo. *J Bone Miner Res* 1999;14:1848-54.
4. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925-32.
5. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
6. Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3823-31.
7. Steddon S, Sharples E. Renal Association Clinical Practice Guideline in mineral and bone disorders in CKD. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c145-52.
8. Pontoriero G, Cozzolino M, Locatelli F, Brancaccio D. CKD patients: the dilemma of serum PTH levels. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c263-8.
9. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 2005;26:78-113.
10. Brossard JH, Lepage R, Cardinal H, Roy L, Rousseau L, Dorais C, et al. Influence of glomerular filtration rate on non-(1-84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays. *Clin Chem* 2000; 46:697-703.
11. Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010; 77:93-100.
12. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with

- intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. Clin Chem 1998; 44:805-9.
13. Souberbielle JC, Cavalier E, Jean G. Interpretation of serum parathyroid hormone concentrations in dialysis patients: what do the KDIGO guidelines change for the clinical laboratory? Clin Chem Lab Med 2010; 48:769-74.
 14. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of Bovine and Human Parathyroid Hormone. Proc Nat Acad Sci USA 1963 ;49:613-7.
 15. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. Clin Chem 1987; 33:1364-7.
 16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42:S1-201.
 17. Cantor T, Yang Z, Caraiani N, Ilamathi E. Lack of comparability of intact parathyroid hormone measurements among commercial assays for end-stage renal disease patients: Implication for treatment decisions. Clin Chem 2006; 52:1771-6.
 18. Joly D, Druke TB, Alberti C, Houillier P, Lawson-Body E, Martin KJ, et al. Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients: a cross-sectional study. Am J Kidney Dis 2008; 51:987-95.
 19. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. Kidney Int 2006; 70:345-50.
 20. Almond A, Ellis AR, Walker SW, Managed SCB. Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease. Ann Clin Biochem 2012;49:63-7.
 21. Qin L, Raggatt LJ, Partridge NC. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. Trends Endocrinol Metab 2004; 15:60-5.
 22. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 2000; 343:1863-75.
-
- Yazışma adresi:**
Dr. Buket Kın Tekçe
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bolu, Türkiye
Tel: 0374 2534656
Faks: 0374 2534559
E-mail: btekece@yahoo.com
-