



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI A. D.

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA
SERUM SKLEROSTİN DÜZEYLERİ İLE OSTEOPOROZ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Hasan BASIR

TEZ DANIŞMANI

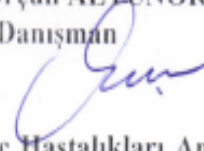
Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN

Kahramanmaraş 2018

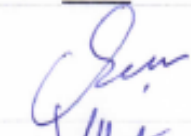

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTCÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Hasan BASIR tarafından hazırlanan "Böbrek Nakli Alıcılarında Serum Sklerostin Düzeyleri ile Osteoporoz Arasındaki İlişki" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN
Danışman




Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 31/08/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Kenan TURGUTALP	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 31 / 08 / 2018

Dekan

Prof. Dr. Kamile GÜL
Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki asistanlık eğitimim süresince; baba şevkati, engin tecrübesi, sonsuz sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla eğitimimde büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e;

Asistanlık eğitimim ve tez sürecimde, sabrı, pozitifliği ve güler yüzüyle, bu çalışmanın tüm aşamalarında danışmanlık yapmış, bilimsel katkı ve desteğini hiç esirgemeyip destek ve yardımlarını gördüğüm saygı değer hocam sayın Doç. Dr. Orçun Altunören'e;

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof.Dr. Kamile Gül'e, Doç.Dr. Özkan Güngör'e, Doç.Dr. Dilek Tüzün'e, Doç.Dr. Ayten Oğuz'a, Doç.Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e, Yrd.Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Yrd. Doç Dr. Murat İspiroğlu'na ve Yrd.Doç. Dr. Ertuğrul Erken'e;

Aldığım rotasyon eğitimlerimde, bilgi ve klinik deneyimlerinden yararlandığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakımımızdaki hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen; sevgili eşim Neslihan'a ve çok değerli aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan BASIR

BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SERUM SKLEROSTİN DÜZEYLERİ İLE OSTEOPOROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Hasan BASIR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜİMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KASIM-2018

ÖZET

Amaç: Sklerostin esasen osteositlerden salgılanan bir peptit olup primer fonksiyonu; β kanonik wnt sinyal yolağını bloke ederek osteoblast maturasyonunu ve dolayısıyla kemik oluşumunu azaltmaktır. Bu özelliği nedeniyle sklerostin'in osteoporoz ile ilişkili olması ve osteoporozu olanlarda sklerostin düzeyinin yüksek olması beklenir. Literatürde genel osteoporozlu popülasyonda ve Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) popülasyonunda sklerostin düzeyleri ile osteoporoz ilişkisi çalışılmıştır ancak böbrek nakli hastalarında bu konuyla ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada böbrek nakli alıcılarında serum sklerostin düzeyleri ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Bu kesitsel çalışmaya, böbrek nakli sonrası en az 6 ay geçmiş 18 yaş üstü 78 böbrek nakli hastası alındı. 18 yaşından küçük, post operatif dönemde ilk 6 ayda olan hastalar, paratiroid adenom ya da paratiroidektomi öyküsü olan veya çok yüksek iPTH düzeyine (> 300 pg / ml) sahip olan hastalar çalışmaya alınmadı. Lomber ve femur boynu Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY), T ve Z skorları dual enerji x-ışını absorpsiyometri (DXA) ile elde edildi. DXA sonuçlarına göre hastalar osteoporotik (OPRS) ve osteoporotik olmayan (nonosteoporotik; N-OPRS) olarak ayrıldı. Serum sklerostin düzeyleri ELISA ile ölçüldü ve Ca, P, intakt parathormon (iPTH), 25 (OH) $_2$ D standart yöntemlerle ölçüldü. Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFH), MDRD Formülü ile hesaplandı.

Bulgular: Hastaların % 40'ında osteoporoz saptandı. Yaş ortalaması 40,8 yılı ve hastaların %70'i erkekti. OPRS ve N-OPRS hastaları yaş, cinsiyet dağılımı, transplantasyondan sonra geçen süre, kümülatif kortikosteroid dozu (KSD), eGFH ve 25

(OH)₂D seviyeleri (hepsi için p> 0,05) açısından benzer bulundu. OPRS grubu N-OPRS grubuna göre daha düşük sklerostin ve daha yüksek iPTH seviyelerine sahipti (sırasıyla 405.9±234.9'e karşı 521.7±233.5 ng/dL, p=0.035 ve 110.9±68.0'e karşı 84.8±41.4 pg/ml, p=0.04). Sklerostin düzeyleri KSD, iPTH veya lomber ya da femur boynunda KMY ve T skorları ile korele değildi, ancak yaşla zayıf ters korelasyon gösterdi (p=0,04, r=-0,25). Çoklu regresyon analizinde lomber KMY (p=0,02) ve T skorları (p=0,036) üzerinde sadece iPTH'nin olumsuz etkileri vardı, ancak kalça KMY veya T skorları üzerinde etkili değildi. Serum sklerostin düzeyleri, yaş ve KSD'nin lomber veya kalça KMY ve T skorları üzerinde etkisi bulunmadı (hepsi için p> 0,05).

Sonuç: Bu çalışmada beklenenin aksine, osteoporotik hastalarda sklerostin düzeylerinin düşük olduğunu gösterdik. Bu bulgular sklerostin'in, osteoporoz gelişimine katkıda bulunan bir faktör olmayabileceğini düşündürmektedir. Sklerostin osteositlerden salınan bir peptit olduğundan, serum seviyeleri sadece toplam osteosit sayısını ve kemik kütleini yansıtır olabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Nakli, Kemik Mineral Yoğunluğu, Osteoporoz, Sklerostin

Sayfa Adedi: 52

Danışman: Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN

**RELATIONSHIP BETWEEN SCLEROSTIN LEVELS AND OSTEOPOROSIS
IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS**

Dr.Hasan BASIR

(Medical Speciality Thesis)

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

November- 2018

ABSTRACT:

Purpose: Sclerostin is a peptide that secreted primarily osteocytes and its primer function is suppress osteoblast maturation by blocking β canonical wnt signalling thus reduce bone formation. In this study we aimed to evaluate the relationship between serum levels of sclerostin and osteoporosis in kidney transplant recipients because in the literature too few study exist.

Methods: This cross-sectional study were conducted with 78 kidney transplant recipients who >18 years of age and at least 6 months past after transplantation. Patients with history of parathyroid adenoma or parathyroidectomi, have extremely high iPTH level (>300 pg/ml), at first 6 months of posttransplant period and <18 years of age were excluded. Lumbar and femoral neck Bone Mineral Density (BMD), T and Z scores were obtained by dual energy x-ray absorptiometry (DXA). Patients divided as osteoporotic (OPRS) and non-osteoporotic (N-OPRS) according to DXA results. Serum sclerostin were measured by ELISA and Ca, P, iPTH, 25(OH)₂ D were measured by standard methods. eGFR were calculated with MDRD Formula.

Results: Forty tree percent of patients have osteoporosis. Mean age was 40,8 years and 70% of patients were male. OPRS and N-OPRS patients were found similar in

terms of age, gender distribution, time after transplantation, cumulative corticosteroid dose (CCD), eGFR and 25(OH)₂ D levels ($p>0,05$ for all). OPRS group had lower sclerostin and higher iPTH levels compared to the N-OPRS group (405.9 ± 234.9 vs 521.7 ± 233.5 ng/dL $p=0.035$ and 110.9 ± 68.0 vs 84.8 ± 41.4 pg/ml, $p=0.04$ respectively). Sclerostin levels were not correlated with CCD, iPTH or BMD and T scores at any site but had weakly negative correlation with age ($p=0,04$, $r=-0,25$). In multiple regression analyse only iPTH have negative effects on lumbar BMD ($p=0,02$) and T scores ($p=0,036$) but not on hip BMD or T scores. Serum sclerostin levels, age and CCD were not found have effect on lumbar or hip BMD and T scores ($p>0,05$ for all).

Discussion: Contrary to expectations we found that sclerostin levels is low in osteoporotic patients. Thus sclerostin may not a contributing factor to development of osteoporosis. Because sclerostin is an osteocyte derived peptide its serum levels only reflects total osteocyte number and bone mass.

Keywords: Bone Mineral Density, Kidney Transplantation, Osteoporosis, Sclerostin

Page: 52

Advisor: Assoc. Prof. Dr.Orçun ALTUNÖREN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT:.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ VE GRAFİKLER	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.POSTTRANSPLANT KEMİK- MİNERAL BOZUKLUĞU ETYOLOJİSİ	2
2.1.1.İmmünsüpresif ajanlar	3
2.1.1.1.Glukokortikoidler	3
2.1.1.2.Kalsinörin İnhibitörleri	4
2.1.1.3.Diğer immünsüpressifler.....	5
2.1.2. Hiperparatiroidi	5
2.1.3.Hipofosfatemi.....	6
2.2.POST-TRANSPLANT ADİNAMİK KEMİK HASTALIĞI.....	7
2.3.POST-TRANSPLANT OSTEONEKROZ	8
2.4.OSTEOPOROZ	8
2.4.1.Tanım.....	8
2.4.2.Prevalans.....	9
2.4.4.Risk faktörleri	10
2.4.5.Sınıflama.....	10
2.4.6.Osteoporoz patogenezi.....	11
2.5.BÖBREK NAKİL KEMİK HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ İÇİN KDIGO KLAUZ ÖNERİLERİ (49).....	13

2.5.1.Böbrek nakil alıcı hastanın izlemi	13
2.6.SKLEROSTİN	15
2.6.1.Wnt/ β -catenin sinyali ve sklerostin	15
2.6.2.Sklerostin ile ilişkili kemik hastalıkları	18
2.6.3.KBH'de serum sklerostin seviyeleri	18
2.6.4.Renal tranplantasyonda sklerostin seviyeleri	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1.Çalışma popülasyonu:	19
3.2.Kemik yoğunluğu ölçümü ve osteoporoz tanısı	20
3.3.Laboratuvar değerleri ve serum sklerostin ölçümleri	20
3.4.İstatistiksel analiz	21
3.5.Sonuçlar	21
3.5.1.Toplam hasta popülasyonu	21
4.TARTIŞMA.....	26
5.SONUÇ	29
KAYNAKLAR.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

CatK:	Katepsin K
CTR:	Kalsitonin reseptör
CTX:	C-telopeptid
CCD:	Kümülatif steroid dozu
DXA:	Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
E2 :	Östrojen
ER α :	Östrojen reseptör
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
GSK:	Glycogen synthase kinase
EGF:	Epitelyal Growth Faktör
FGF23 :	Fibroblast Büyüme Faktörü, Fosfatinin
IGF:	İnsülin Growth Faktör
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KMD:	Kemik Mineral Dansitometri
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
LRP-5/6:	Lipoprotein-iliskili protein 5/6
MDRD:	Modification of Diet in Renal Diseases
MSC:	Mezenkimal kök hücre
NFAT:	Nuclear factor of activated T-cells
OPG:	Osteoprotegerin;
OPRS:	Osteoporozu olan hasta

N-OPRS:	Osteoporozu olmayan hasta
P1NP:	Procollagen tip 1 N terminal Propeptid
PTH:	Parathormon
PTHR:	PTH reseptör
PTX:	Paratiroidektomi
RANK:	Reseptör Aktivatör Nükleer faktör- κ B
RANKL:	RANK ligand
RRT:	Renal replasman tedavisi
TCF/LEF :	T-cell factor/lymphoid enhancer factor
Cr:	Kreatinin
Ca:	Kalsiyum
P:	Fosfor
ALP :	Alkalen Fosfataz
25(OH)D:	25 hidroksi D vitamini
1,25(OH) ₂ D:	1,25 dihidroksi D vitamini

TABLolar DİZİNİ

Tablo.1: İmmünsüpresif ajanların kemik ve kemik metabolizmasına etkileri

Tablo.2: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteopeni/osteoporoz tanımı

Tablo.3: Osteoporoz risk faktörleri

Tablo.4: Osteoporoz sınıflandırılması

Tablo.5: Hasta popülasyonunun demografik ve laboratuvar özellikleri

Tablo.6: Osteoporozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo.7: Serum sklerostin düzeyi ile kemik yoğunluğu ve diğer ilişkili parametrelerin korelasyonu

Tablo.8: Kemik mineral yoğunluğu ile T ve Z skorları üzerine etkili faktörler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil.1: Osteoporozda glukokortikoidlerin etki mekanizması.....	4
Şekil.2: Nakil sonrası kemik hastalığı.....	7
Şekil.3: Normal ve Osteoporotik Kemik Mikrografları.....	8
Şekil.4: Kemik remodellingi.....	12
Şekil.5: Sklerostin ve Wnt yolağı ile etkileşimi.....	17

GRAFİKLER

Grafik.1: OPRS ve N-OPRS gruplarının iPTH ve Sklerostin seviyeleri.....	24
Grafik.2: iPTH ile Lomber KMY arasındaki ilişki (lineer regresyon).....	26

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrek nakli, kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde en iyi tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, böbrek nakli sonrası kısa ve uzun dönem takiplerinde allogreft ile ilişkili problemler, kardiyovasküler sorunlar, enfeksiyonlar, maligniteler ve kas-iskelet sistemi sorunları ortaya çıkabilir. Greft ve hasta yaşam sürelerindeki artışla birlikte, bu hastaların uzun dönem takiplerinde osteoporoz daha sık karşılaşılan bir sorun haline gelmiştir. Artan sıklığına rağmen böbrek nakil alıcılarında osteoporoz sıklıkla göz ardı edilmektedir. Sağlıklı popülasyonda osteoporoz gelişimi için temel risk faktörleri ileri yaş ve postmenopozal östrojen eksikliği olup (1), böbrek nakli sonrası yeni risk faktörleri eklenir. Bu ek risk faktörleri; immünoşüpresif ilaçlar (özellikle kortikosteroidler), total kortikosteroid dozu, diyabet, kadın cinsiyet, yetersiz Ca alımı, fiziksel inaktivite, hipogonadizm, böbrek nakli öncesi parathormon (PTH) düzeyi, nakil öncesi renal replasman tedavisi (RRT) süresi ve böbrek nakli sonrası geçen süredir (2). Böbrek nakli hastalarında kemik metabolizması oldukça karmaşıktır. Nakil öncesi dönemde kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili kemik patolojileri, nakil sonrası dönemde persistan hiperparatiroidizm ve geç posttransplantasyon dönemindeki azalmış renal fonksiyonun neden olduğu hiperparatiroidizm de kemik patolojilerine katkıda bulunmaktadır.

Sklerostin, SOST geni tarafından kodlanan ve öncelikle osteositlerden salınan 213 amino asitli bir glikoproteindir (3). Sklerosteoz ve van Buchem hastalığı, SOST gen mutasyonlarına bağlı olarak sklerostinin genetik eksikliği olan hastalarda hiperostozun kademeli olarak gelişmesi ile karakterize iki farklı hastalıktır (4,5). Sklerostin, LRP5 / 6'ya bağlanarak Wnt sinyal yolunu (osteoblastların terminal olgunlaşmasını teşvik eden ve apoptosisini önleyen yolak) inhibe eder. Böylece, yeni kemik üretimi durdurulur (6). Bu nedenle sklerostinin osteoporoza katkıda bulunan ya da sebep olan bir faktör olabileceği düşüncesi ile genel popülasyonda ve KBH'lı popülasyonlarda sklerostin ile osteoporoz ilişkisi çalışılmıştır (7-9). Buna rağmen literatürde böbrek nakli sonrası sklerostin düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma vardır, ancak böbrek nakli hastalarında sklerostin ve osteoporoz arasındaki olası ilişkiyi araştıran hiç çalışma yoktur (10-12). Bu çalışmanın amacı böbrek nakli yapılan hastalarda osteoporoz ve serum sklerostin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2-GENEL BİLGİLER

Böbrek nakli; son dönem böbrek hastalarında yaşam kalitesini artıran ve diyaliz ihtiyacını ortadan kaldıran en seçkin tedavi yöntemidir. Böbrek naklinde son yıllarda ortaya çıkan gelişmelerle birlikte greft yaşam süresinin uzaması kronik komplikasyonların daha sık görülmesine neden olmaktadır. Böbrek nakli sonrası karşılaştığımız önemli komplikasyonlar arasında iskelet sistemi sorunları yer almaktadır. Yapılan çalışmalar nakil sonrası ilk 6-12 ayda kemik-mineral yoğunluğunda (KMY) hızlı düşüş olduğunu ve sonraki dönemlerde de daha düşük hızda da olsa düşüşün devam ettiğini göstermiştir. Bu hastalarda kemik sorunları ile sıklıkla karşılaşılmaması hastaların morbidite ve mortaliteleri oranları önemli derecede artırmaktadır. Böbrek nakli sonrasında görülen kemik sorunları; nakil öncesi kemik metabolizmasını etkileyen riskler ve sorunlar ile nakil sonrası riskler ve eklenen yeni sorunlar olarak iki ana grupta toplanabilir. Nakil öncesinde var olan sekonder hiperparatiroidi, miks kemik hastalığı, adinamik kemik hastalığı, alimünyum birikimi ve osteomalazi gibi sorunlar nakil sonrasında da devam edebilir. Nakil sonrasında ise kemik kaybının en önemli nedeni immünsüpresif ilaçların kullanımınıdır. Başta steroidler olmak üzere çoğu immünsüpresif ilaç osteoporozu katkıda bulunmaktadır. Ayrıca ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabetes mellitus, β 2-mikroglobulin birikimi, sigara içilmesi, immobilizasyon, malnutrisyon, hipogonadizm, kırık öyküsü, böbrek yetmezliğinin sebebi, diyaliz tipi ve süresi gibi risk faktörleri de nakil sonrası kemik hastalığı gelişiminde önemli rol oynar. Diğer risk faktörleri arasında nakil sonrası böbrek fonksiyonlarında zaman içerisinde ortaya çıkan azalma neticesinde pek çok nakil hastasının evre 2-4 kronik böbrek hastalığı geliştirmesi, nakil sonrası görülen ciddi hiperkalsüri, ciddi hipofosfotemi, plazma aktif D vitamini düşüklüğü de sayılabilir (2).

2.1.POSTTRANSPLANT KEMİK- MİNERAL BOZUKLUĞU ETYOLOJİSİ

Böbrek transplantasyonu sonrası osteoporoz sebepleri multi faktöriyeldir, Bu durumdan sorumlu patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Böbrek naklinden sonra saptanan kemik hastalığı zemininde daha önce var olan kronik böbrek hastalığı döneminde başlayabileceği gibi, nakil sonrası kullanılan immun supresifler ve ayrıca diyabet varlığı, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, transplantasyondan sonraki zaman, hipofosfatemi, greft disfonksiyonu, postoperatif

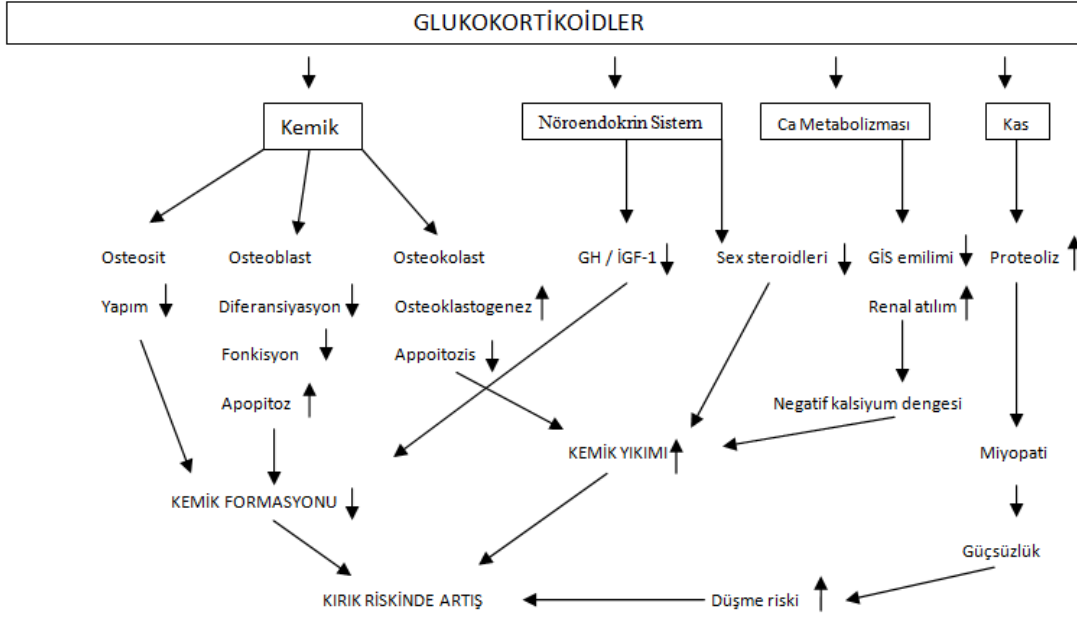
erken dönemde böbrek fonksiyonlarının yeniden bozulması ve kadınlarda menopoz gelişimi vb sebeplerle ağırlaşabilir. Osteoklastik rezorpsiyonda bir artış ve kemik oluşumunda azalma ile belirlenen bu multifaktöriyel sürecin sonucunda; kemik döngüsünde, böbrek naklinden sonra uzun süre devam eden kemik kütle kaybına yol açan bir dengesizlik meydana getirmektedir.

2.1.1.İmmünsüpresif ajanlar

İmmünsüpresif ajanların, nakil sonrası meydana gelen kemik bozukluklarının patogenezinde etkisi çok fazladır (Tablo.1).

2.1.1.1.Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin kemik patolojisine etkisi çok yönlüdür. Glukokortikoid kaynaklı kemik oluşumunun baskılanması, muhtemelen erken ve uzun süreli kemik kaybının oluşumunda en önemli faktördür. Steroidler osteoblastlar üzerine doğrudan toksik etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kullanılan kümülatif glukokortikoid dozu ile kemik mineral yoğunluğu arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirilmiştir (13). Böbrek nakli yapılan hastaların kemik biyopsi sonuçlarına göre glukokortikoidlerin nakil sonrası kemik hacim ve turnoverin temel belirleyicisi olarak düşündürmektedir (14). Glukokortikoidlere sekonder gelişen osteoporoz; kullanılan glukokortikoidin kullanım dozu ve süresiyle ilişkilidir (13). Araştırmalarda 7,5 mg/gün üzerinde glukokortikoid kullanımı ile kemiğin trabeküler kısmında önemli derecede azalma görülmüştür (14-16). Glukokortikoidler; osteoblastların farklılaşması ve çoğalmasında azalmaya, apoptozisinde artışa ve osteoklast aktivitesinde artmaya neden olurlar. Ayrıca kalsiyum kaybını ve osteopeninin gelişimini destekleyen başka etkileri de vardır. Bunlar arasında bağırsakta azalan kalsiyum emilimi, azalmış gonadal hormon üretimi, azalmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimi, PTH'ye karşı duyarlılığın azalması, nükleer faktör kappa beta ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) aktivitesinde artış ve artmış osteoklastogenez sayılabilir (17).



Şekil 1: Osteoporozda glukokortikoidlerin etki mekanizması

2.1.1.2.Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin (CsA) ;Tolypocladium inflatum' dan üretilen, kalsiyuma bağımlı IL-2 üretimini engelleyen 11 aminoasitlik nonribozomal makroliddir. Hücre içinde, siklofiline bağlanarak, kalsinörin enzimini inhibe eder. NFAT aktivasyonunu inhibe eder. Bunla birlikte alloantijenin tanımlanması sonrası CD4+ T hücrelerinde interferon gibi sitokinlerin üretimini de inhibe eder ve lenfosit proliferasyonunu durdurur.

Takrolimus: İmmünsüpresif etkisi tam olarak anlaşılmasa da, kalsinörin enzimi inhibisyonu yaparak, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu ve interlökin-2 (IL-2) başta olmak üzere IL-4, IL-5 gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ettiği düşünülmektedir.

Kalsinörin inhibitörleri de osteoporoz riskini artırır ve siklosporinin takrolimusa göre kemik için daha zararlı olduğu gösterilmiştir (17.18). Siklosporin'in in vitro çalışmalarında kemik yıkımını azaltmasına rağmen in vivo fare çalışmalarında kemik yıkımına neden olduğu görülmüştür (19). Siklosporin'in aktif D vitamini ve serum osteokalsin düzeylerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (20). Siklosporinin kemik üzerindeki kayıp etkisi testosteron eksikliği ile ilişkilendirilmiş, böbrek fonksiyonları ile ilişkisi gösterilememiştir (20). Paratiroidektomi sonrası siklosporin'in KMY üzerine olan olumsuz etkilerinin azaldığı gösterilmiştir (21). Tüm bu verilere rağmen

siklosporin'in kemik üzerindeki etkisi henüz net değildir (22-24).Fare çalışmalarında Takrolimus (FK506) alan farelerde trabeküler kemik yapısında kayıp olduğu görülmüştür (20).

2.1.1.3.Diğer immünsüpressifler

Sirolimusun yeni bir in-vitro çalışmada osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ettiği, buna karşın everolimusun osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonuna müdahale ederek ovariektomize sıçanlarda süngersi kemik kaybını baskıladığı öne sürülmüştür (25). Mikofenolat mofetil (MMF), ve azatioprin hayvan çalışmalarında kemik hacmini etkilemese de, insanlarda az miktarda veri vardır (26,27).

İmmünsüpresif ajanlar	Kemik metabolizması üzerine etkileri	Öne sürülen mekanizmalar
Glukokortikoidler	Kemik oluşumu azalır Kemik yıkımı artar Kemik nekrozu artar	Osteoblastlarda direkt toksik etki Osteoblast fonksiyonları azalır, osteoblastapoptosis artar Insulin-like growth factor-1 azalır Gonadal hormon aktivitesi azalır PTH sensitivitesi azalır İntestinalCa emilimi azalır ÜrinerCa salınımı artar RANKL reseptör aktivasyonu artar, osteoklastojenezis İntraosseous basınç artar Osteositlerin ve osteoblastların apoptozu artar Mezenkimal kök hücrelerin (MSC)adipositlere farklılaşması
Siklosporin	Kemik yıkımı artar Kemik nekrozu artar	Osteoklastlara direkt etkisi T hücre fonksiyonunda değişikliklere bağlı dolaylı etki Vazokonstriksiyon ile azalan kan akımı
Takrolimus	Kemik yıkımı artar	Siklosporinden daha az zararlı benzer etkiler
Azatiopurin	Yan etkileri kanıt yok	
Mikofenolatmofetil	Yan etkileri kanıt yok	
Sirolimus	Kemik oluşumu azalır	İnsan verisi yok
Everolimus	Kemik yıkımı azalır	Osteoklast aktivitesine engel İnsan verisi yok

Tablo 1: İmmünsüpresif ajanların kemik ve kemik metabolizmasına etkileri

2.1.2. Hiperparatiroidi

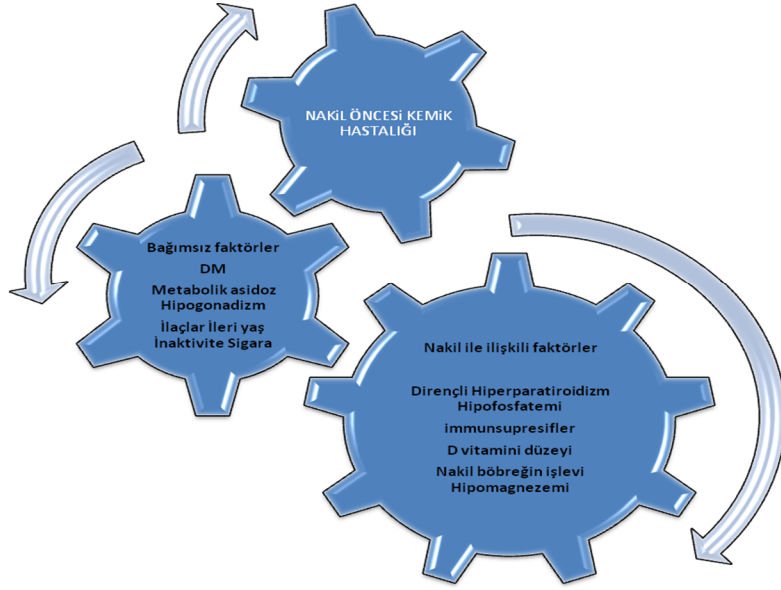
Böbrek nakli sonrası geri kazanılan böbrek fonksiyonu ile sekonder hiperparatiroidizmdeki yüksek PTH seviyeleri genellikle böbrek nakli sonrası ilk 3-6 ay içinde hızla düşer. Ancak, böbrek alıcılarının%10-50'sinde başarılı böbrek nakli sonrası

bile kalıcı hiperparatiroidizm gelişebilir. Muhtemel sebebi paratiroid bezinin otonomi özelliği kazanmasıdır ve tersiyer hiperparatiroidizm olarak adlandırılır (28,29). Nakil öncesi PTH yüksekliği, yüksek serum kalsiyum ve alkalen fosfataz seviyeleri, uzun süre diyaliz tedavisi, düşük 25 (OH) D ve 1,25 (OH) ₂D seviyeleri ve paratiroid bezindeki fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ekspresyonunun azalması, böbrek nakli sonrası hiperparatiroidizm için öngörülen risk faktörleridir (30-32). Kalıcı hiperparatiroidizm hiperkalsemi, hipofosfatemi, yüksek kemik döngüsü ile kemik kitlesinde kayıp, nefrokalsinoz ve böbrek grefti fonksiyonunda azalmaya neden olabilir (33,34).

2.1.3.Hipofosfatemi

Böbrek nakli sonrası hastaların % 90' ında böbreklerden fazla miktarda fosfat atılımına bağlı olarak hipofosfatemi gelişir (35). Böbrek naklinden 1 yıl sonra hastaların çoğunda serum fosfor seviyesi normal seviyelere ulaşılmasına rağmen böbreklerden fosfat kaybı devam etmektedir. Bazı hastalarda bu süre 10 yıla kadar çıkabilmektedir. Böbrek proksimal tübüllerden fosfor emilim bozukluğuna bağlı hipofosfatemi görülebilir (36). Glukokortikoid tedavisi, hiperparatiroidi, kalsitriol eksikliği, fosfatonin (FGF23), hormonlar (insülin, tiroid hormonları, glukagon), sitokinler (İGF, EGF), fosfordan zengin diyet ve metabolik asidoz gibi birçok faktör böbreklerden fosfor geri emilimini azaltır. Paratiroid hormon 1 α hidroksilaz enzim aktivitesi üzerinden kalsitriol düzeyini etkileyerek renal tübüllerde ve gastrointestinal sistemde Na/Pi kotransporter aktivitesini artırır ve hipofosfateminin gelişimine neden olur. Artmış 25-OH-D₃ ve dirençli hiperparatiroidiye rağmen kalsitriol düzeyleri düşük düzeydedir ve bu durum hipofosfatemiye katkıda bulunabilir (37).

Nakil sonrası serum fosfatonin düzeyi nakil öncesi serum fosfatonin ve fosfor düzeyi ile ilişkilidir. Fosfatonin 1 α hidroksilaz enzim inhibe ederek kalsitriol sentezini engeller ve hipofosfatemiye sebep olur (38). Hipofosfatemi osteoblast yapım ve aktivitesini azaltır ve osteoblastların apoptozisini artırarak çeşitli kemik sorunlarına neden olur. Böbrek nakli sonrası osteomalazi ile fosfatonin arasında ilişki gösterilmiştir.



Şekil.2 : Nakil sonrası kemik hastalığı

Böbrek nakli sonrası 1,25-dihidroksi vitamin D sentezi artması ile aktif D vitamini barsaklardan kalsiyum emilimi artırır, serum fosfatonin konsantrasyonu yükselir. Fosfatonin (FGF23) 1- α hidroksilaz enzim inhibisyonu yaparak kalsitriol yapımını bozar ve hipofosfatemiye yol açar. Nakil sonrası idrarla β 2-mikroglobulin atılımı artar. Böbrek nakli sonrası erken dönemde hızlı bir şekilde kemik kaybı görülür. Nakilden sonraki bir yıl içinde kemik mineral yoğunluğu % 7 azalırken uzun dönemde osteopeni veya osteoporoz prevalansının % 50' lere çıktığını bildiren yayınlar vardır (39).

2.2.POST-TRANSPLANT ADİNAMİK KEMİK HASTALIĞI

Adinamik kemik hastalığı, normal mineralizasyon ile düşük kemik döngüsü ve az sayıda osteoblast ve osteoklast ile karakterizedir. Altta yatan adinamik kemik hastalığının nedeni PTH salınımının aşırı baskılanması veya kemik üzerindeki PTH etkisine dirençtir. Risk faktörleri arasında yüksek dozda D vitamini analogları, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılar, antirezorptif ajanlar, Paratiroidektomi (PTX), yaşlanma, diyabet, hipogonadizm ve periton diyalizi sayılabilir. Kan alkalen fosfataz ve PTH seviyelerinin düşük olması adinamik kemik hastalığı göstergeleri olarak kabul edilse de kesin tanı kemik biyopsisinde tetrasiklin boyamaları ile konabilir. Böbrek nakli sonrası kemik biyopsisinin % 5 -% 50'sinde adinamik kemik hastalığı bulunur (40,41).

Son zamanlarda böbrek alıcılarında düşük döngülü kemik hastalıkları artmaktadır ve bu böbrek nakli sonrası adinamik kemik hastalığı için bir risk faktörüdür. Böbrek naklinden önce hafif hiperparatiroidisi olan hastalarda PTH düzeylerindeki

dramatik düşüş, kalıcı kemik rezorpsiyonuna, azalmış kemik döngüsüne katkıda bulunur (42).

2.3.POST-TRANSPLANT OSTEONEKROZ

Osteonekroz ayrıca avasküler nekroz olarak da bilinir, çünkü ana mekanizması vasküler beslenmenin bozulmasıdır. Böbrek veya böbrek-pankreas nakli hastalarının alındığı prospektif bir çalışma, nakilden 1 yıl sonra osteonekroz sıklığının kalçada %11, femur başında %20 oranında olduğunu ortaya koymuştur. Osteonekroz prevalansı, akciğer ve kalp naklinde sırasıyla % 10 ve % 3 tür (43,44).

Kortikosteroid tedavisi osteonekroz için önemli bir risk faktörüdür. Steroid ile indüklenen osteonekrozda öne sürülen mekanizmalar için; mezenkimal kök hücrelerin adipositlere farklılaşmasını takiben kemik iliği basıncının artması ve kemik iliği sinüzoidlerinin çökmesi; ayrıca osteositler ve osteoblastların artmış apoptosisi sayılabilir (45). Siklosporinin vazokonstriktif etkileri ile osteonekroz riskini artırabilir ve sirolimus, lipid profilini değiştirerek osteonekrozu etkileyebilir (45).

2.4.OSTEOPOROZ

2.4.1.Tanım

1990 Dünya Sağlık Örgütü Osteoporoz Konferansı'nda belirlenen uluslararası bir konsensusa göre osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır.



Şekil 3: Normal ve Osteoporotik Kemik Mikrografları

1996'da varılan konsensusa göre osteoporoz tanımı yeniden yapılmıştır (46). Bu tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (Tablo.2).

Kemik mineral yoğunluğu sonuçları, her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm²). T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu gösterir. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için T skoru kullanılmaktadır. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki hastaların KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifade eder, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmaktadır. Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2'nin üstünde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden” bahsedilir (47). Kemik yoğunluğu ölçümüne dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanımı Tablo 2’de verilmiştir.

Sınıflama	KMY	T-skoru
Normal	Genç erişkin normal toplumun 1 standart deviasyon (SD) içinde	-1,0 ve üzerinde
Düşük Kemik Kütlesi (Osteopeni)	Genç erişkin normal toplumun 1,0-2,5 SD altında	-1,0 ile -2,5 arasında
Osteoporoz	Genç erişkin normal toplumun 2,5 SD altında	-2,5 ve altında
Ciddi veya Kanıtlanmış Osteoporoz	Genç erişkin normal toplumun 2,5 SD altında	-2,5 ve altında ve bir veya daha fazla kırık

Tablo. 2: Dünya Sağlık Örgütü’ne göre osteopeni/osteoporoz tanımı

2.4.2.Prevalans

2010 yılında Türkiye’de yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında, Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır (47). Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda %12.9 ve erkeklerde %7.5'tir (47). Kalça kırıklarının 2010 yılında, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000

/ yıl olduğu ve bunların %73'ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu saptanmıştır (47). Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyondan fazla bireyin osteoporozu ve 33,6 milyon kişinin de düşük kalça kemik yoğunluğu olduğu bildirilmiştir. Beyaz ırkta, 50 yaşında yaşam boyu kırık gelişimi riski kadınlarda %39, erkeklerde %13'tür (46).

2.4.3.Yerleşim yerleri ve ortaya çıkış zamanı

Sıklıkla böbrek nakli sonrası ilk 6 ay içerisinde özellikle de lomber vertebraların trabeküler kısmı etkilenmektedir (48).

2.4.4.Risk faktörleri : (Tablo.3)

Nakilden önceki KBH ve diyaliz süresi	Nakil sonrası kullanılan immünsüpressif ilaçlar
Sekonder hiperparatiroidizm	Yaş
Diyabetes Mellitus	Cinsiyet
Alüminyum kullanımı	Beslenme bozukluğu
Fosfor retansiyonu	Metabolik asidoz
Azalmış kalsitriol sentezi	Ciddi hiperkalsiüri
β 2-mikroglobulin birikimi	Ciddi hipofosfatemi
Hipogonadizm	

2.4.5.Sınıflama

Osteoporoz, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4).

1- Primer Osteoporoz iki başlık altında incelenir :

a) Tip I Osteoporoz (İnvolyonel Osteoporoz Tip I) post menopoz endojen östrojen hormon azlığına bağlı, esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.

b) Tip II Osteoporoz (İnvolyonel Osteoporoz Tip II) Yaşa bağlı (senil) osteoporoz da denilir. Kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinste yaşa bağlı kaybını ifade eder. Primer osteoporoz da erkek kadın oranı 4/5,7'dir.

2-Sekonder osteoporoz; çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur. Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir.

1- Primer Osteoporoz	
a) İdiyopatik	Adult Juvenil
b) İnvolyüsyonel	Tip 1 (Postmenopozal) Tip 2 (Senil)
2-Sekonder Osteoporoz	
Endokrinolojik Bozukluklar	Diyabetes mellitus, Hipertiroidi, Hiperparatiroidizm, Akromegali, Adrenal yetersizlik, Cushing hastalığı
Hipogonadizm	Panhipopituitarizm, Prematür menopo- z, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Androjen duyarsızlığı, Hiperprolaktinemi, Anoreksia nervoza/bulimia, Atletik amenore
Genetik Bozukluklar	Ehler Danlos sendromu, Osteogenezis İmperfekta, Glikojen depo hastalıkları, Marfan sendromu, Gaucher hastalığı, Hemokromatozis, Homosistinüri, Hipofosfatasya
Romatolojik Nedenler	Romatoid artrit, Ankilozan spondilit
Hematolojik Bozukluklar	Multipl miyelom, Lösemi ve lenfomalar, Orak hücreli anemi, Talasemi, Hemofili, Sistemik mastositozis,
Gastrointestinal Bozukluklar	Gastrektomi, İnflamatuvar barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı, Primer biliyer siroz, Malabsorbsiyon, Kronik obstrüktif sarılık
İlaçlar	Antikoagulanlar, Antikonvülzanlar, Glukokortikoidler, Sitotoksik ilaçlar, Tiroid hormonları, Lityum, Alüminyum içeren antiasitler
Diğer Nedenler	Alkolizm, Sigara, Aşırı kahve tüketimi, Son dönem böbrek yetmezliği, Transplantasyon, Konjestif kalp yetmezliği, Parenteral nutrisyon, Amiloidozis, İmmobilizasyon, Sarkoidoz, İdiyopatik skolyoz, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Kistik fibrozis

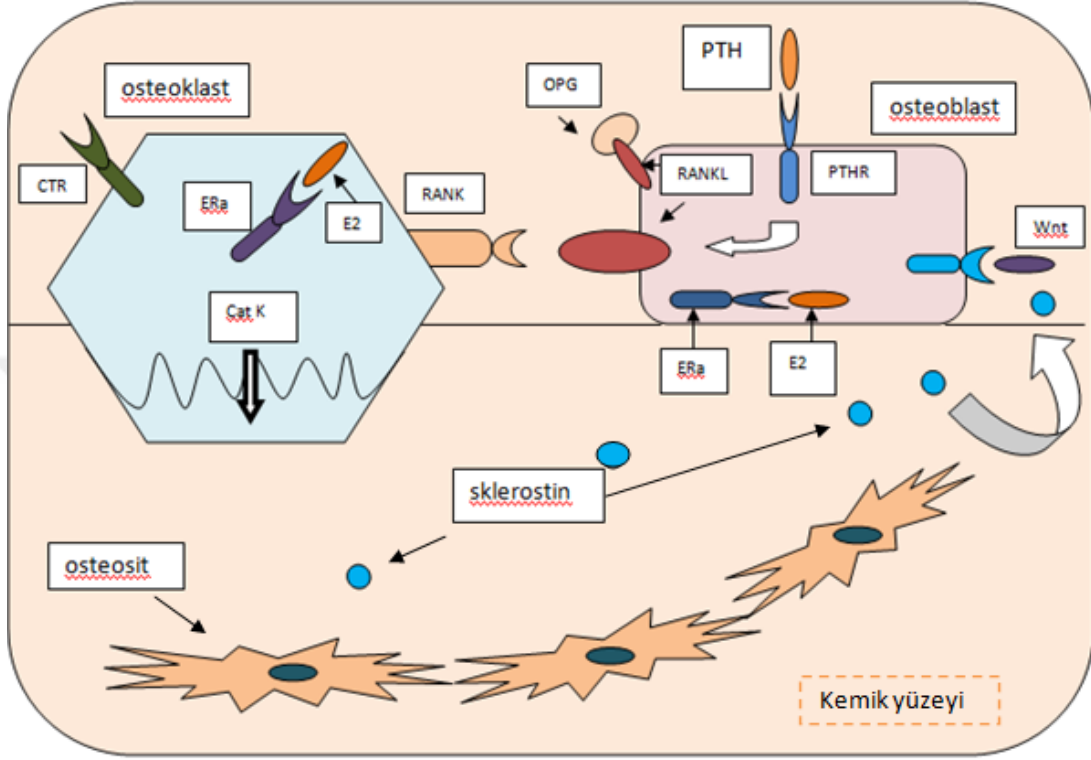
Tablo.4 : Osteoporoz sınıflandırılması

Bu sınıflamaya dahil olmayan osteoporoz tipleri juvenil osteoporoz, gebelik osteoporozu, premenopozal osteoporoz, lokalize osteoporoz ve idiyopatik osteoporozdur.

2.4.6. Osteoporoz patogenezi

Sağlıklı bir iskelet yaşam boyunca osteoblastların kemik yapımı ile osteoklastların kemik yıkım arasındaki dengeli işlevleri ile fizyolojik işlevleri ve mineral içerikleri korunur. Kemik yeniden şekillendirme işlemi (remodelling) 4-6 ayda tamamlanır. Yaşlı kemiği uzaklaştırma işlemi periferik kandan elde edilen çok çekirdekli osteoklastların kemiğe geçmesi ile başlar ve bunu osteoblastlar tarafından

kemik oluşumu izler. Kemik yeniden modelleme işleminde farklı kemik hücrelerinin aktivasyonu, nükleer faktör (NF) - κ B ligandı (RANKL) ve Wnt sinyal yollarının reseptör aktivatörü gibi birçok yolla düzenlenir ve bu yollar osteoporoz için yeni tedavilerin geliştirilmesinde kullanılır.



Şekil.4: Kemik remodelling

CatK: katepsin K; CTR: Kalsitonin reseptör; E2, östrojen; ER α , östrojen recseptör; LRP5/6, lipoprotein-ilişkili protein 5/6; OPG: osteoprotegerin; PTH: parathormon; PTHR: PTH reseptör; RANK: reseptör aktivatör nükleer faktör- κ B; RANKL: RANK ligand.

Östrojen (E2), osteoblastlar ve osteoklastlar üzerindeki etkileri ile ER α üzerinden kemik üzerinde osteoblastik etkiye sahiptir . Menopoz ve ooferektomi gibi düşük östrojen seviyeleri, tüm sitokinler de özellikle RANKL de up regülasyona ve tersine OPG sekresyonun suprese olmasına sebep olur. RANKL (ligand) osteoblastlar tarafından salgılanır ve RANK reseptörüne bağlanır . OPG RANKL'a bağlanan osteoblastlar tarafından üretilen tuzak reseptördür .OPG sekresyonun azalması negatif feedback ile daha fazla RANK-RANKL bağlanmasına sebep olur.Ayrıca bazı patolojik durumlarda uzun süren PTH seviyeleri de RANKL up regülasyonuna sebep olur. PTH , RANKL üretimini uyarmak için osteoblastlar üzerindeki hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. Sonuçta osteoklastogenezis artar ve osteoporozu sebep olur.

Kalsitonin, fizyolojik önemi tam olarak anlaşılmamış olsa da, osteoklast fonksiyonunu inhibe etmek için olgun osteoklastlar üzerinde eksprese edilen kalsitonin reseptörüne (CTR) bağlanır. Cat K, osteoklastların rezorbe edilmesiyle salgılanır ve kollajeni bozmak için gereklidir. Osteoklast aktivitesi ile osteoblastları resorpsiyon

bölgesine çeken kemikten gelen faktörleri serbest bırakır. Osteoblast farklılaşması ve fonksiyonu, Wnt sinyal yolu ile, LRP5 / 6 ve osteositlerden salgılanan sklerostin gibi endojen inhibitörler tarafından kontrol edilir (Şekil.4).

2.5.BÖBREK NAKİL KEMİK HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ İÇİN KDIGO KLAVUZ ÖNERİLERİ (49)

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda kırık riski 4 kat artmıştır (50) ve nakil öncesi erken dönemde artış daha fazla olmaktadır (51). Böbrek nakli alıcılarında 2002 yılında yapılan bir çalışmada kalça kırığı riskinin diyaliz hastalarından %34 daha fazla olduğu gösterilmiştir (52). Böbrek nakli hastalarında kemik hastalığı karmaşık ve heterojendir (53). Böbrek nakli sonrası kemik hastalığı yalnızca nakil sonrası gelişen hasar değil nakil öncesi dönemden gelen kemik değişikliklerinin de bir sonucudur. Son çalışmalar, böbrek nakli sonrası erken dönemde KMY kayıplarının minimal olduğunu göstermiştir (54). Kalıcı hiperparatiroidizm ile birlikte düşük kümülatif steroid kullanımı büyük ihtimalle bu değişime neden olmaktadır (55). Steroid kullanımının minimize edildiği protokollerinin yaygın olarak uygulanması, son yirmi yılda gözlemlenen böbrek nakli alıcılarında kırık riskindeki olumlu etkisi açıklanabilir (56-58).

2.5.1.Böbrek nakil alıcı hastanın izlemi

1-Böbrek naklinden sonraki erken dönemde, böbrek fonksiyonları normal değerlere gelinceye kadar haftada en az bir kez serum kalsiyum ve fosfor ölçümlerinin yapılması önerilmektedir.

2-Böbrek naklinin erken döneminden sonra, serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeylerini takip aralığını mevcut bozukluğun varlığı, derecesi ve KBH'nın ilerleme hızına göre ayarlamının daha uygun bir yaklaşım olduğu belirtilmiştir.

Takip aralıkları şu şekilde önerilmiştir:

Evre 1-3 KBH'de, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerine 6-12 ayda bir bakılması; PTH ise başlangıçta bir kez ölçüm yapıldıktan sonra bazal düzeye ve KBH ilerleme hızına göre takip aralığı değiştirilebileceği önerilmektedir.

Evre 4 KBH'de, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerine 3-6 ayda bir bakılması; PTH ise her 6-12 ayda bir takip edilmesi önerilmektedir.

Evre 5 KBH’de, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerine 1-3 ayda bir bakılması; PTH ise 3-6 ayda bir takip edilmesi önerilmektedir.

Evre 3-5 KBH’de, alkalen fosfataz ölçümünün yıllık takip edilmesi veya PTH un yüksek olduğu durumlarda daha sık aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir.

KBH-MKB için tedavi alan hastalarda veya biyokimyasal olarak bozukluk olanlarda, tedavinin etkinliğini ve yan etkilerini gözlemlemek için takip aralıklarının artırılması daha uygun bir yaklaşım olacağı önerilmektedir.

Bu bozuklukları evre 3-5 KBH hastaları ile aynı şekilde tedavi etmek daha uygun bir yaklaşım olabileceği belirtilmiştir.

3. Evre 1-5 KBH hastalarında, 25(OH)D (kalsidiol) seviyesini ölçülmesi ve bazal değer ile tedavi yaklaşımlarına göre ölçümleri tekrarlamayı önerilmektedir.

4. Evre 1-5 KBH hastalarında, vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin, genel popülasyon için önerilen tedavi yaklaşımları kullanılarak düzeltilmesini önerilmektedir.

5. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık 30 ml/dakika/1.73 m² ’den fazla olan hastalarda, eğer kortikosteroid kullanımı varsa veya genel popülasyondaki osteoporoz risk faktörlerine sahiplerse böbrek naklinden sonraki ilk 3 ay içerisinde KMY ölçümü yapılmasını önerilmektedir.

6. Böbrek naklinden sonraki ilk 12 ay içinde tahmini glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık 30 ml/dakika/1.73 m² ’den fazla ve KMY’si düşük olan hastalarda vitamin D, kalsitriyol/alfakalsidol veya bisfosfonatlarla tedavinin başlanması önerilmektedir.

Tedavi seçiminde anormal kalsiyum, fosfor, PTH, alkalen fosfataz ve 25(OH)D düzeyleri ile ortaya konulan Kronik Böbrek Hastalığı–Mineral Kemik Bozukluğu (KBH-MKB)’nun varlığının dikkate alınmasını önerilmektedir.

Tedaviye başlamak, özellikle de yüksek adinamik kemik hastalığı insidansı nedeniyle bisfosfonatların kullanımından önce kemik biyopsisinin düşünülmesi önerilmektedir. İlk 12 aydan sonraki tedavinin yönlendirilmesi için yeterli veri yoktur.

7. Evre 4-5 KBH hastalarında, KMY ölçümünün rutin olarak yapılmasını önerilmemektedir; çünkü KMY genel popülasyondaki gibi kırık riskini

öngördürmemektedir ve böbrek nakli kemik hastalığının tipini de tahmin ettirmemektedir.

2009 KDIGO KBH-MKH Kılavuzunda, kortikosteroid kullanımı veya osteoporoz için risk faktörleri varsa, 30 ml/dak/1,73 m²'den daha yüksek bir eGFH hastasında transplantasyondan sonraki ilk 3 ayda KMY testini önerilmektedir. KBH G3a ile G5D olan hastalarda yapılan 4 prospektif kohort çalışmada DXA KMY 'nin kırıkları öngördüğüne dair veriler gösterilmiştir (59,60). KBH G3a ile G5D olanlarda böbrek nakli alıcılarında KMY ölçümünü önermektedir.

Antirezorptif ve diğer osteoporoz tedavileri başlanmadan önce kemik biyopsisi yapılması gerekli olduğu önerilmiştir. Sinakalset; böbrek nakli alıcılarında hiperparatiroidizm tedavisinde onaylanmamasına rağmen; hiperkalsemi olan hastalar için kullanılmaktadır. Sinakalset hiperkalsemiyi etkili bir şekilde düzeltmesine rağmen, böbrek nakil hastalarında kemik mineralizasyonu üzerinde olumlu bir etki bulunamamıştır (60,61). Denosumab son zamanlarda de novo böbrek transplant alıcılarında KMD'yi olumlu etkisi ile arttırdığı gösterilmiştir(62).

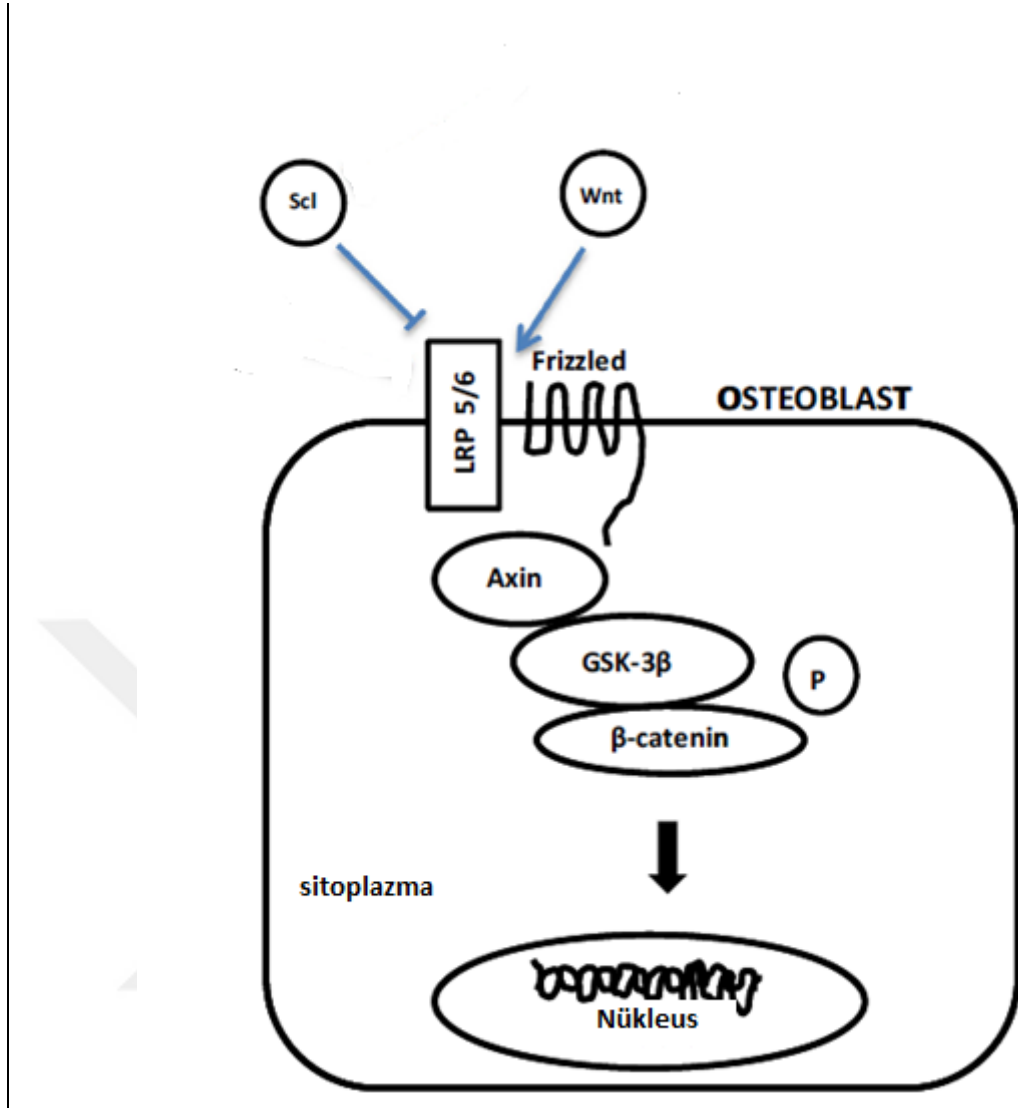
2.6.SKLEROSTİN

Sklerostin, esas olarak osteositler tarafından salgılanan 213-amino asitli bir glikoproteindir ve osteoblastların terminal diferansiyasyonunu inhibe ederek ve apoptosisini teşvik ederek kemik oluşumunu azaltır. Sklerostinin moleküler büyüklüğü yaklaşık 22.5kDa'dır ve sklerostinin büyük bir kısmı glomerüllerden geçirilerek filtre edilir ve renal tübüler tarafından tekrar emilir. Sklerostin düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 5/6 (LRP-5/6) reseptörlerine bağlanarak osteoblastlardaki Wnt sinyal yolunu bloke eder.

2.6.1.Wnt/β-catenin sinyali ve sklerostin

Wnt/β-catenin sinyali, hücre çoğalması, hücre göçü ve farklılaşma gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar (63). Wnt yolu iki farklı parça halinde kategorize edilmiştir: kanonik, intraselüler β-katenin stabilizasyonu ile sonuçlanır ve kanonik olmayan, β-katenin'den bağımsızdır ve daha az anlaşılmalıdır (64).

Wnt sinyal yolu, hücre farklılaşması, embriyogenez ve doku homeostazında önemli biyolojik rollere sahiptir (65). Kanonik Wnt yolunun osteoblast aktivitesinin önemli bir düzenleyicisi olduğunun kabul edilmesiyle (63), bu yolun bileşenleri osteoporoz ve diğer iskelet bozukluklarının tedavisinde farmakolojik müdahale için potansiyel hedefler olarak tanımlanmıştır (64). Wnt ko-reseptörleri, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptöre bağlı proteinler 5 ve 6 (LRP 5/6) den oluşur ve osteoblastların hücre yüzeyi üzerinde kıvrılır, Wnt ligandları, Wnt ko-reseptörlerine bağlanan glikoproteinlerdir. Kanonik yolun aktivasyonunu, hücre genlerine transkripsiyon yapan ve hedef genleri up-regüle eden transkripsiyonel faktörleri aktive eden β -katenin aktivasyonu / stabilizasyonu ile sonuçlanan bir transmembran ve hücre içi olaylar dizisi izler (62). Wnt ligandları tarafından kanonik Wnt yolağının aktivasyonu osteoblast farklılaşmasını, proliferasyonu ve hayatta kalmayı uyarır ve osteoblastik kemik oluşumunda artışa neden olur (66).



Şekil.5: Sklerostin ve Wnt yolağı ile etkileşimi

Wnt ligandının LRP5/6-Frizzled koreseptöre bağlanması yoluyla Wnt/ β -katenin yolağının aktivasyonu, glikojen sentaz kinaz (GSK) - 3β 'nin inhibisyonuna ve β -katenin'in fosforilasyonuna yol açarak, sitoplazmik konsantrasyonunu ve çekirdeğe translokasyonu artırır. Sonuçta osteoblastik kemik oluşumunda artışa neden olur.

Sklerostin, osteositler ve artiküler kondrositlerde eksprese edilen bir SOST gen ürünüdür (67). Sklerostin esas olarak osteositler tarafından salgılanır ve osteoblastların terminal farklılaşmasını inhibe ederek ve apoptozunu hızlandırarak kemik oluşumunu azaltır. Sklerostin; osteoblastlarda LRP-5/6 reseptörlerine bağlanarak Wnt sinyal yolu bloke eder (68,69) Osteositler mekanosensörler gibi nükleer faktör- κ B ligand (RANKL) ve onun tuzak reseptör osteoprotegerinin (OPG) reseptör aktivatörü üreterek osteoklastojenezi başlatır ve düzenlerler (70,71).

2.6.2.Sklerostin ile ilişkili kemik hastalıkları

İnsanlarda sklerostine bağlı iki iskelet hastalığı tanımlanmıştır. Sklerosteoz, otozomal resesif geçişlidir ve çoğunlukla Hollandalılarda, Güney Afrikalı Hollandalılarda görülür (72), ancak bu hastalık diğer dünya bölgelerinde sporadik olarak bildirilmiştir (73). Sklerosteozlu homozigotların tipik fenotipi, uzun boylu, sindaktili, yoğun kemikler ve fasiyal sinir tutulumuna neden olan kranyal sinir sıkışması ile kafatası genişlemesi içerir. İntrakraniyal basınç artışı, beyin sapı herniasyonu ve erken ölüm dahil daha şiddetli semptomlar görülebilmektedir (73,74). Sklerosteoz, kromozom 17q12-q21 üzerinde yer alan SOST geninin fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyonundan kaynaklanır, sklerostin üretiminde belirgin bir azalmaya yol açar. Serum sklerostin seviyeleri olmadan, Wnt/ β -katenin aktivasyonunun artmasına izin verir. Osteoblastik kemik oluşumundaki artış KMY 'yi artırır, bu hastalarda nadiren kırık olduğu bildirilmiştir. Kemik oluşumunun yüksek oranı kemik oluşumu marker prokollojen tip 1 N terminal Propeptid (P1NP) ile ilişkili olup kemik rezorpsiyon belirleyicisi C-telopeptid (CTX) ise normal sınırdadır kalır (75). Sklerosteozlu homozigot hastalar, sindaktili dışında doğumda asemptomatiktir, yaşamın ileriki dönemlerinde, kırıklara yüksek derecede dirençli bir iskelet gibi belirtiler ve semptomlar ortaya çıkar (76). Sklerosteozun heterozigot taşıyıcıları, genel popülasyona kıyasla normal fenotip, yüksek KMY ve daha yüksek kemik oluşumu belirteçleri ile saptanabilir ancak düşük serum sklerostin seviyelerine sahiptir (74,75).

Van Buchem hastalığı, Hollanda'da küçük bir balıkçı köyü olan Urk sakinleri tarafından bildirilen, nadir görülen bir başka otozomal resesif geçişli iskelet bozukluğudur. Bu, SOST geninde, kusurlu sklerostin üretimine neden olan, düşük ancak saptanabilir serum sklerostin seviyelerine sahip homozigotlarla birlikte 52 KB'lık bir delesyondan kaynaklanır. Etkilenen hastalarda yüksek KMY ve yüksek kemik oluşumu belirteçleri vardır, ancak sklerosteoz ile görülen boy uzunluğu ve sindaktili yoktur. Van Buchem hastalığı, özünde, hafif bir sklerosteoz formudur.

2.6.3.KBH'de serum sklerostin seviyeleri

Sklerostinin moleküler büyüklüğü yaklaşık 22.5kDa'dır ve sklerostinin büyük bir kısmı glomerüllerden geçirilerek filtrelenir ve renal tübüler tarafından tekrar emilir. Cejka ve ark. yaptıkları araştırmada KBH hastalarında sklerostinin renal eliminasyonunun arttığını bildirmiştir. GFH azalmasıyla dolaşımdaki sklerostin düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur (76). Pelletier ve ark. ların yaptığı çalışmada

evre 3 KBH hastalarında daha yüksek serum sklerostin düzeylerinin başladığını bildirmişlerdir (77).

2.6.4. Renal tranplantasyonda sklerostin seviyeleri

Böbrek nakli hastalarında osteoporoz ve sklerostin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bonani ve ark. (10) , 42 böbrek nakli hastasında böbrek nakli sonrası serum sklerostin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını, ancak zaman içinde tekrar artış gösterdiğini bulmuşlardır. Nakil öncesi veya nakil sonrası sklerostin düzeyleri ile KMY skorları arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir. Evenepoel ve ark. (11) 50 böbrek nakli hastasını 50 KBH hastasıyla karşılaştırarak, böbrek naklinin serum sklerostin düzeylerine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışma sklerostin düzeylerinin, nakilden sonra yaklaşık % 60 oranında azaldığını, ancak zamanla tekrar arttığını göstermiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma popülasyonu:

Bu kesitsel çalışma 01 Haziran-1 Ekim 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya poliklinik takibinde olan böbrek nakli yapılmış ve nakil sonrası en az 6 ay geçmiş 18 yaş üstü 78 hasta alındı. Böbrek nakli sonrası en az 6 ay veya daha uzun süre takip edilen hastaların alınmasının en önemli nedeni postoperatif dönemde nakil öncesi dönemden kalan hiperparatiroidizmin ve kemik hastalığının etkilerinin kaybolması veya en azından azaltılmasının yanında böbrek nakli sonrası en fazla kemik kütlesi kaybının olduğu ilk 6 aylık dönemin geçirilmiş olmasıydı. Böbrek naklinden sonraki ilk 6 aylık dönem içinde olan, 18 yaşın altında olan, paratiroidektomi öyküsü olan, tanı konmamış muhtemel bir hiperparatiroidi nedeniyle parathormon (iPTH)> 300 pg/mL olan hastalar ile bilinen paratiroid adenomu olan hastalar, D vitamini veya metabolitleri alan, sinakalset veya osteoporoz tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dahil etme kriterlerini karşılayan 78 hasta tespit edildi. Veri tabanından hastaların KBH etiyojileri, böbrek nakli sonrası geçen süre, yaş, cinsiyet, kullanılan immünosupresif ilaçlar, diyabet ve hipertansiyon varlığı ve diğer demografik veriler elde edildi. Toplam kullanım süresini ve günlük dozları öğrenilerek immün baskılayıcı ilaçların böbrek nakli sonrasında kullanılan toplam dozu, her ilaç için ayrı ayrı hesaplandı. Çalışma Kahramanmaraş

Sütçü İmam Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 04 ve Karar Tarihi: 17/05/2017). Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2.Kemik yoğunluğu ölçümü ve osteoporoz tanısı

Hastaların kemik mineral yoğunluğu, 1-4. lomber omurga ve sol femur boynundan, Hologic QDR 4500 cihazı kullanılarak DXA yöntemiyle ölçüldü. Lomber omurga ve femur boynunun ortalama Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY), T-skorları ve Z-skorları elde edildi. Hastalar osteoporozu olan (OPRS) ve osteoporozu olmayan (Non-osteoporotik/N-OPRS) şeklinde iki gruba ayrıldı:

Osteoporoz tanısı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Klinik Densitometri Derneği (ISCD) kriterlerine göre koyuldu (78,79). Buna göre, 50 yaşından büyük postmenopozal kadın ve erkekler için DEXA'da herhangi bir bölgede T skoru -2.5 ve daha düşük olan hastalar osteoporotik olarak sınıflandırılırken, -2.5'in üzerinde T skoru olanlar osteoporotik olmayanlar olarak sınıflandırıldı. Ancak, premenopozal kadınlarda ve 50 yaşından genç erkeklerde osteoporoz tanımlamak için T skorları için kullanılması önerilmemektedir. Bu hastaların DXA ölçümlerinde Z-skoru -2.0 veya daha düşük olduğunda “yaş için beklenen aralığın altında” olarak tanımlanmaktadır (14). Bu nedenle bizim çalışmamızda premenopozal kadınlar ve 50 yaşından küçük erkekler için Z skoru -2.0 ya da daha düşük olanları osteoporozu olan hasta, Z skoru -2.0 ya da daha yüksek olanları osteoporozu olmayan hasta olarak kabul edildi.

3.3.Laboratuvar değerleri ve serum sklerostin ölçümleri

Kan Üre Azotu (BUN), kreatinin (Cr), Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), albümin, Potasyum (K), alkalin Fosfataz (ALP) ve iPTH düzeyleri 8 saatlik açlıktan sonra sabah alınan kan örneklerinde Advia 1800 Tam Otomatik Klinik Kimya Analizörü (Bayer, Almanya) kullanılarak ölçüldü. 25 (OH) D₂ seviyesi EDTA tüpüne alınan kan örneklerinde Ultra-HPLC yöntemi (Thermo Scientific, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Serum sklerostin seviyesinin ölçümü için aynı anda alınan kan örnekleri 3 dakika süreyle 5000 rpm'de santrifüj edildi. Ayrılan serum -80 °C'de saklandı. Tüm numuneler toplandıktan sonra eşzamanlı olarak eritildi ve İnsan SOST (Sclerostin) ELISA kiti (Elabscience, ABD) kullanılarak ELISA yöntemi (Thermo Scientific, ABD) ile çalışıldı. Kitin kit içi ve kitler arası CV'leri 5.32 idi. Her hasta için tahmini GFH (eGFH) değeri MDRD-4 denklemi kullanılarak hesaplandı.

3.4. İstatistiksel analiz

Sayma ile elde edilen kategorik veriler hasta sayısı veya oranı olarak ifade edildi. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS yazılım paketi (SPSS 16.0, SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanılarak yapıldı. Osteoporozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması için kategorik verilerde Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan ve ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Student t-testi, normal dağılıma uymayan ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sklerostin düzeyi, KMY, T-skoru, Z-skoru ve diğer parametreler arasındaki korelasyon Pearson ve Spearman korelasyon analizi ve kısmi korelasyon analizi ile değerlendirildi. Lomber ve kalça KMY skorlarını etkileyen faktörleri değerlendirmek için çoklu regresyon analizi kullanıldı. P değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.

3.5. SONUÇLAR

3.5.1. Toplam hasta popülasyonu

Çalışmaya dahil edilen 78 böbrek transplant hastasının demografik ve laboratuvar verileri Tablo 5'te verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 40.8 ± 12.6 idi. Hastaların yaklaşık yüzde yetmişi erkekti. Test edilen kadın hastaların %42'si postmenopozal dönemdeydi. Böbrek nakli sonrası ortalama süre 56.2 ± 31.4 ay idi. OPRS grubunda yer alan hastaların yüzdesi 43.6 idi. Ortalama sklerostin düzeyi 474.4 ± 243.5 ng/dl ve 25 (OH) D₂ seviyesi 25.4 ± 13.3 ng/ml idi. Ortalama eGFH 81.5 ± 23.2 ml/dak/1.73 m² ve iPTH seviyesi 94.2 ± 54.5 pg/ml idi. Ortalama lomber ve kalça KMY ölçümleri sırasıyla 0.890 ± 0.172 gr/cm² ve 0.820 ± 0.187 gr/cm² idi. Kümülatif kortikosteroid dozu (KSD) 8450 ± 4751 mg olarak hesaplandı ve kümülatif takrolimus dozu (KTD) 2751 ± 2009 mg olarak hesaplandı. Kortikosteroidler ve mikofenolat dışında hastaların %89'u takrolimus, %6'sı siklosporin ve %5'i mTOR inhibitörü alıyordu.

Tablo 5: Hasta popülasyonunun demografik ve laboratuvar özellikleri:

	Ort±SD		Ort±SD
Yaş (yıl)	40,8±12,6	Sklerostin (ng/dl)	474,4±243,5
Cins (E/K)	69/31	Kümülatif KS dozu (mg)	8450±4751
Pre/Postmenapoz kadın sayısı (n)	15/11	Kümülatif Takrolimus dozu(mg)	2751±2009
Post transplant süre (ay)	56,2±31,4	sCr(mg/dL)	1,1±0,3
İmmüsupresif ilaç		eGFH(mL/min/1.73 m ²)	81,5±23,2
Takrolimus(%)	89,3	Albumin(g/dL)	4,3±0,3
Siklosporin(%)	6	Ca(mg/dL)	9,5±0,8
mTOR inhibitörü(%)	4,8	P(mg/dL)	3,3±0,9
Osteoporoz sıklığı	43,6	ALP(u/L)	79,6±27,9
Lomber(%)	38,5	iPTH(pg/ml)	94,2±54,5
Femur(%)	20,5	25(OH)D2 (ng/ml)	25,4±13,3
Primer böbrek hastalığı		Lomber T skor	-1,71±1,55
DM (%)	10,7	Lomber BMD(gr/cm ²)	0,890±0,172
HT(%)	36,9	Femur T skor	-1,09±1,19
PKB(%)	3,6	Femur BMD(gr/cm ²)	0,820±0,187
GN(%)	11,9	Lomber Z skor	-1,28±1,56
Nefrolithiazis(%)	4,8	Femur Z skor	-0,77±1,16
Diğer(%)	32,1		

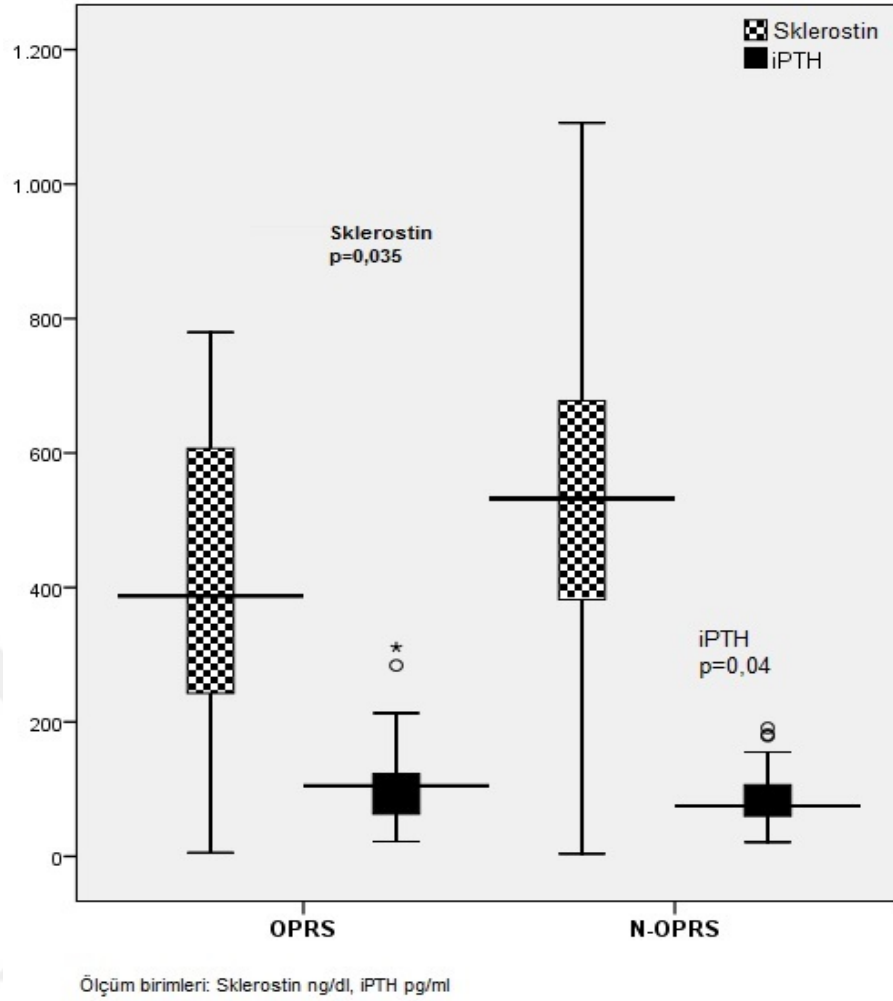
3.5.2.Osteoporozu olan (OPRS) ve osteoporozu olmayan (N-OPRS) hastaların karşılaştırılması

OPRS grubunda ortalama lomber KMY ve T skoru sırasıyla 0.755±0.09 gr/cm² ve -2.9±0.8 idi. Ortalama femur boynu KMY ve T skoru sırasıyla 0.675±0.122 gr/cm² ve -2.0±0.8 idi. N-OPRS grubunda ortalama lomber KMY ve T skorları 0.994±0.143 gr/cm² ve -0,7±1,2 olup ortalama femur boynu KMY ve T skorları sırasıyla 0.932±0.148 gr/cm² ve -0,3±0.9 idi. OPRS ve N-OPRS grupları arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, renal transplantasyondan geçen süre ve KSD, KTD, eGFH, albümin, Ca, P, alkalen fosfataz (ALP) değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Hepsi için p>.0,05) (Tablo 6). OPRS grubunda ortalama serum 25 (OH) D₂ düzeyi N-OPRS grubuna göre biraz daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 24.13±14.63 ve 27.60±12.28 ng/ml, p=0.26). OPRS grubunda ortalama serum sklerostin düzeyi N-OPRS grubuna göre anlamlı olarak daha düşük iken (sırasıyla 405.9±234.9 ve 521.7±233.5 ng/dl, p=0,035), OPRS grubunda ortalama serum

iPTH düzeyi N-OPRS grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. (sırasıyla 110.9±68.0 a karşı 84.8±41.4 pg/ml, p=0.04) (Tablo.6)(Grafik 1).

Tablo 6: Osteoporozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	OPRS N=34 Ort±SD	N-OPRS N=44 Ort±SD	
Yaş (yıl)	41,97±12,4	40,65±13	0,65
Cinsiyet (E/K)	22/12	33/11	0,45
Post transplant süre (ay)	53,9±25,8	57±35,5	0,67
Primer böbrek hastalığı			0,26
DM (N)	3	6	
HT(N)	10	19	
PKB(N)	3	0	
GN(N)	6	4	
Nefrolithiazis(N)	2	2	
Diğer(N)	10	13	
Kümülatif KS dozu (mg)	8038,2±3923,8	8570,4±5393,5	0,62
Kümülatif Takrolimus dozu(mg)	2800,7±1792	2543,6±2048,9	0,56
Sklerostin (ng/dl)	4059,3±2349,1	5217,2±2335,2	0,035*
sCr(mg/dL)	1,01±0,04	1,17±0,04	
eGFH(mL/min/1.73 m ² L)	86,8±23,5	77,1±22,1	0,06
Albumin(g/dL)	4,3±0,3	4,3±0,2	0,3
Ca(mg/dL)	9,7±0,5	9,5±1,0	0,38
P(mg/dL)	3,3±0,8	3,3±1,0	0,88
ALP(u/L)	78,6±23,5	83,5±31,1	0,45
iPTH(pg/ml)	110,9±68,0	84,8±41,4	0,04*
25(OH)D2 (ug/L)	24,13±14,63	27,60±12,28	0,26
Lomber T skor	-2,9±0,8	-0,7±1,2	<0,001*
Lomber BMD(gr / cm ²)	0,755±0,09	0,994±0,143	<0,001*
Femur T skor	-2,0±0,8	-0,3±0,9	<0,001*
Femur BMD(gr / cm ²)	0,675±0,122	0,932±0,148	<0,001*
Lomber Z skor	-2,5±0,8	-0,3±1,3	<0,001*
Femur Z skor	-1,6±0,7	-0,1±0,9	<0,001*
PTH yüksek hasta oranı(%)	52	31	0,05
25(OH)D2 düzeyi düşük(<20) hasta oranı (%)	41	25	0,22



Grafik 1: OPRS ve N-OPRS gruplarının iPTH ve Sklerostin seviyeleri

Basit korelasyon analizinde serum sklerostin seviyeleri, iPTH ve 25(OH)D₂ seviyeleri, KSD, böbrek naklinden sonra geçen zaman, eGFH ve lomber/kalça KMY veya T skoru değerleri ile korele değildi ($p>0.05$). Serum sklerostin düzeyleri, yaşla ($p=0.04$, $r=0.22$) ve lomber Z-skoruyla ($p=0.024$, $r=0.23$) zayıf pozitif korelasyon gösterdi (Tablo.7). Serum sklerostin seviyelerini etkileyebilecek yaş ve serum iPTH seviyeleri ayarlandıktan sonra serum sklerostin seviyesi ile Z-skoru arasındaki korelasyonun kaybolduğu görüldü.

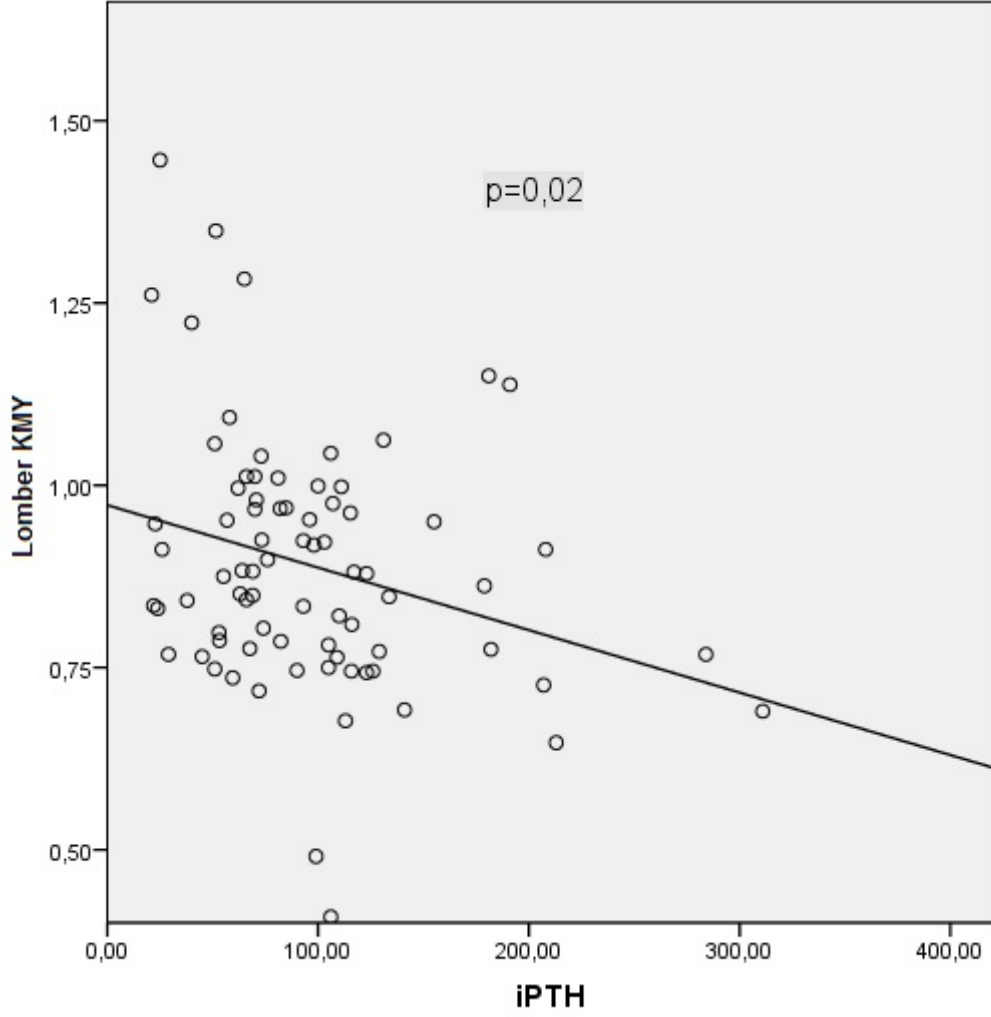
Tablo 7: Serum sklerostin düzeyi ile kemik yoğunluğu ve diğer ilişkili parametrelerin korelasyonu

	Sklerostin (Yalın Korelasyon)		Sklerostin (Yaş ve PTH etkisi kontrol altına alındıktan sonra)	
	p	r	p	r
Lomber BMD	0,36	0,1	0,3	0,12
Lomber T skor	0,42	0,09	0,4	0,09
Femur BMD	0,3	0,11	0,12	0,17
Femur T skor	0,17	0,15	0,08	0,2
Lomber Z skor	0,04*	0,23	0,15	0,16
Femur Z skor	0,02*	0,25	0,05	0,22
PTH	0,92	-0,01	-	-
Yaş	0,04*	0,23	-	-
25(OH)D2	0,13	-0,16	0,25	-0,13
Kümülatif KS dozu (mg)	0,55	0,06	0,99	0,00
eGFH	0,5	-0,07	0,13	-0,17
Post transplant süre (ay)	0,65	0,05	0,8	-0,02

Çoklu regresyon analizinde lomber ve femur boynu KMY'yi etkileyen faktörler incelendiğinde, serum sklerostin düzeyi, yaş ve total kortikosteroid dozunun lomber veya femur boynu T-skoru veya KMY'yi etkilemediği görüldü (Tablo 8). Sadece serum iPTH seviyeleri lumbar KMY ve T-skoru üzerinde negatif bir etkiye sahipti (KMY için $p=0.02$ ve %95 CI = -0.002-0.000; T skoru için $p=0.036$ ve %95 CI = -0.13-0.000). (Grafik 2)

Tablo 8: Kemik mineral yoğunluğu ile T ve Z skorları üzerine etkili faktörler

	Lomber BMD		Lomber T skor		Femur KMY		Femur T skor	
	p	%95 GA	p	%95 GA	p	%95 GA	p	%95 GA
Sklerostin	0,31	0,000-0,000	0,4	0,000-0,000	0,13	0,000-0,000	0,09	0,000-0,000
iPTH	0,02*	-0,002-0,000	0,36*	-0,13-0,000	0,88	0,000-0,001	0,9	-0,005-0,005
Yaş	0,55	-0,004-0,002	0,75	-0,35-0,025	0,16	-0,006-0,001	0,16	-0,041-0,007
Kümülatif KS dozu	0,89	0,000-0,000	0,9	0,000-0,000	0,40	0,000-0,000	0,76	0,000-0,000



Grafik 2: iPTH ile Lomber KMY arasındaki ilişki (lineer regresyon)

4.TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmada, böbrek nakli alıcılarında serum sklerostin düzeyleri ve osteoporoz arasındaki olası ilişkiyi inceledik. Osteoporozlu hastalarda serum sklerostin düzeyinin osteoporozu olmayanlara göre daha düşük olduğunu bulduk. Bu bulgulara göre sklerostinin osteoporoz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmadığını düşünebiliriz.

Böbrek nakli hastalarında osteoporoz sıklığı %15 ile %56 arasında değişmektedir (80). Bu hastalar özellikle böbrek naklinden sonraki ilk yıl içinde kemik

kütlelerinin çoğunu kaybeder (81). Kortikosteroid kullanımı gibi ek risk faktörleri, yaş, cinsiyet ve hormonal durumun yanı sıra bu hastalarda osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. Bizim çalışmamızdaki osteoporoz insidansı % 43 idi. OPRS ve N-OPRS grupları yaş, cinsiyet, total kortikosteroid ve takrolimus dozları, Ca, P, ALP ve 25 (OH) D₂ düzeyleri açısından benzerdi. Bununla birlikte, ortalama serum sklerostin düzeyi, OPRS grubunda N-OPRS grubuna göre anlamlı derecede düşükken, ortalama serum iPTH düzeyinin, OPRS grubunda N-OPRS'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık.

Böbrek nakli hastalarında osteoporoz ve sklerostin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bonani ve ark. (10), 42 böbrek nakli hastasında nakil sonrası serum sklerostin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını, ancak zaman içinde tekrar artış gösterdiğini bulmuşlardır. Nakil öncesi veya nakil sonrası sklerostin düzeyleri ile KMY skorları arasında herhangi bir ilişki gösterememiş ve nakil öncesi ve nakil sonrası sklerostin düzeylerinin KMY ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Evenepoel ve ark. (11) 50 böbrek nakli hastasını 50 KBH hastasıyla karşılaştırarak, böbrek naklinin serum sklerostin düzeylerine etkisini incelemişlerdir. Yapmış oldukları bu çalışmada, sklerostin düzeylerinin, böbrek naklinden sonra yaklaşık %60 oranında azaldığını, ancak zamanla tekrar arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar osteoporoz ve sklerostin arasındaki olası bir ilişkiyi incelemeyi amaçlayan bir tasarıma sahip değildi. Bilgilerimize göre bizim çalışmamız, böbrek nakli hastalarında osteoporoz ve sklerostin arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Osteoporoz ve sklerostin arasındaki ilişki çoğunlukla böbrek nakli hastaları dışındaki hasta popülasyonlarında araştırılmıştır. Ardawı ve ark. 707 postmenopozal kadını 5.2 yıl takip etmiş (82) lomber ve kalça KMY değerlerinin sklerostin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini ve postmenopozal kadınlarda sklerostin düzeylerinde her 1-SD artış için relatif kırık riskinin yedi kat veya daha fazla olduğunu göstermiştir. Ancak bunun tersine, farklı hasta popülasyonlarında yapılan birçok çalışma, lomber ve kalça KMY değerlerinin sklerostin düzeyleri ile pozitif korelasyonu göstermiştir. Garnero ve ark. 572 postmenopozal kadın hastayı içeren daha yüksek sklerostin düzeylerine sahip hastaların daha yüksek KMY değerlerine sahip olduklarını ve kırık riskinde artış olmadığını kırık riskinde artma olmaksızın göstermişlerdir (83).

Amrein ve arkadaşları sağlıklı erkek ve premenopozal kadınlarda sklerostin düzeylerinin KMY ve kemik mineral içeriği ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur (84). Bir başka çalışmada Lapauw (85), idiyopatik osteoporozlu erkeklerde, sağlıklı erkeklere göre daha düşük sklerostin düzeyleri gösterdiğini ve yine sklerostin düzeyleri ile KMY arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Koreli 513 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada, osteoporotik kırığı olan hastalarda sklerostin düzeyi ve KMY daha düşük bulunmuştur (86). Polysoz ve arkadaşları osteoporozlu postmenopozal kadınlarda sklerostin düzeylerinin risedronat tedavisi ile arttığını göstermiştir (87).

Çalışmamızda, sklerostin düzeyleri kalça veya lomber KMY ve T-skorları ile korele değildi, ancak her iki ölçüm bölgesinde de Z-skorları ile pozitif korelasyon gösterdi. Hem BMD hem de serum sklerostin seviyelerini etkileyen yaş ve iPTH parametreleri ayarlandıktan sonra serum sklerostin düzeyleri ile Z-skorları arasındaki korelasyon ortadan kalktı. Genel olarak, çalışmaların çoğu, kemik yoğunluğu azaldıkça, serum sklerostin seviyesinin de azaldığını göstermiştir.

Sklerostin esas olarak osteositlerden salınan, Wnt/b katenin yolağı üzerinden osteoblast olgunlaşmasını önleyerek ve osteoblast apoptozisine yol açarak kemik yapımını durduran bir peptiddir. Bu özellik nedeniyle, sklerostinin kemik oluşumunu azaltarak osteoporoza katkıda bulunması ve bu nedenle osteoporozlu hastalarda daha yüksek olması beklenebilirdi. Bu beklentinin aksine, çalışmamızda osteoporozlu olan böbrek nakil hastalarına göre, osteoporozu olmayan böbrek nakli hastalarında serum sklerostin düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterdik. Bu sonuç, yukarıda özetlenen çalışmaların çoğunluğu ile tutarlıdır. Çalışmamızda serum sklerostin seviyeleri, yaş, total kortikosteroid dozu, böbrek nakli sonrası geçen süre ve eGFH'nin lomber KMY'yi etkilemediğini gösterdik. Sadece iPTH seviyelerinin lomber KMY üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu gösterdik. Yukarıdaki çalışmalar ve kendi bulgularımız ışığında, sklerostin düzeylerinin osteoporoz gelişimine katkıda bulunan bir faktörden ziyade, mevcut osteoporoz nedeniyle düşük kemik kitlesinin bir yansıması olduğunu düşünüyoruz. Sklerostin öncelikle osteositlerden salındığı için, serum sklerostin seviyeleri toplam osteosit sayısının dolaylı bir göstergesi olabilir.

Sklerostin seviyelerinin çeşitli parametreler tarafından etkilendiği bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar sklerostin seviyesinin artan yaş ile arttığını ve artmış

paratiroid hormon seviyelerinin sklerostin ekspresyonunun azaldığını göstermiştir (82,88-93). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda sklerostin düzeylerinin yaş ile zayıf pozitif korelasyon gösterdiği ve iPTH ile sklerostin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını gösterdik. Sklerostin glomerüllerden kolaylıkla filtre edilebilen 22 kDa ağırlığında küçük bir moleküldür (88). KBH hastalarında sklerostin düzeylerinin GFH azalmasıyla arttığı bilinmektedir (94,95). Bonani ve ark. (10) böbrek nakli yapılan hastalarda böbrek naklinden sonra bazal sklerostin düzeylerinin 62 pmol / L'den 21 pmol/L'ye düştüğünü ve böbrek nakli sonrası zaman içinde GFH'nin azalması ile birlikte sklerostin düzeylerinin tekrar artmaya başladığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda, eGFH ve sklerostin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Literatür incelendiğinde, osteoporozu olan böbrek nakil hastalarında sklerostin düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren başka bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Hastalarımızın çoğunluğu nispeten genç ve % 70'i erkekti. Menopoz sonrası kadınlarda ve 50 yaşından büyük erkeklerde osteoporozun tanımı açık ve net iken menopoz öncesi kadınlarda ve 50 yaşın altındaki erkeklerde net değildir. Bu belirsizlikten dolayı, premenopozal kadınlarda 50 yaşından genç erkeklerde osteoporozun tanımlanması için ISCD önerilerine göre Z skoru kullandık -2.0 veya daha düşük olanları osteoporoz grubuna dahil ettik. Bu tartışmalı bir konudur ve farklı sınıflandırmalar sonuçlarda değişikliklere yol açabilir. Böbrek nakli öncesi kemik patolojilerinin etkisini azaltmak için böbrek transplantasyonu sonrası en az 6 ay takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiş olsa da, nakil sonrası kemik patolojileri oldukça karmaşıktır ve nakil sonrası birkaç yıla kadar da devam edebilir.(96) Transplant sonrası en yaygın kemik patolojisi adinamik kemik hastalığıdır (88) ve bu da serum sklerostin seviyelerini etkileyebilir.

5.SONUÇ

Bu çalışmada, osteoporozu olan böbrek nakli hastalarının serum sklerostin düzeylerinin osteoporozu olmayanlara göre daha düşük olduğunu gösterdik. Ancak, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 ;142:155-170
2. Dounousi E, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Osteoporosis after renal transplantation. *Int Urol Nephrol.* 2015 ;47:503-511
3. Clarke BL, Drake MT. Clinical utility of serum sclerostin measurements. *Bonekey Rep.* 2013 Jun 5;2:361
4. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Lacza C, Wuyts W, VanDen Ende J, Willems P, Paes-Alves AF, Hill S, Bueno M, Ramos FJ, Tacconi P, Dikkers FG, Stratakis C, Lindpaintner K, Vickery B, Foerzler D, Van Hul W. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 200;110:537–543
5. Balemans W, Patel N, Ebeling M, Van Hul E, Wuyts W, Lacza C, Dioszegi M, Dikkers FG, Hilderling P, Willems PJ, Verheij JB, Lindpaintner K, Vickery B, Foerzler D, Van Hul W. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet* 2002; 39:91–97
6. Sharifi M, Ereifej L, Lewiecki EM. Sclerostin and skeletal health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16:149-156
7. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, Jang G. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2014;54:168–178

8. McClung MR, Chines A, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J, Bolognese M, Goemaeres S, Bone HG, Zanchetta JR, Maddox J, Rosen O, Bray S, Gauer A. Effects of 2 years of treatment with romosozumab followed by 1 year of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2014;29:53
9. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T, Bolognese MA, Robins DA, Alam J, Chiang AY, Hu L, Krege JH, Sowa H, Mitlak BH, Myers SL. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2015;30:216–224
10. Bonani M, Rodriguez D, Fehr T, Mohebbi N, Brockmann J, Blum M, Graf N, Frey D, Wüthrich RP. Sclerostin Blood Levels Before and After Kidney Transplantation. *Wüthricha Kidney Blood Press Res* 2014;39:230-239
11. Evenepoel P, Claes K, Viaene L, Bammens B, Meijers B, Naesens M, Sprangers B, Kuypers D. Decreased Circulating Sclerostin Levels in Renal Transplant Recipients With Persistent Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2016;100:2188-93
12. Tomei P, Zaza G, Granata S, Gatti D, Fraccarollo C, Gesualdo L, Boschiero L, Lupo A. Sclerostin and Dickkopf-1 in Post-menopausal Renal Allograft Recipients P. *Transplant Proc*. 2014;46:2241-2246
- 13.1236. Shane E, Epstein S. Immunosuppressive therapy and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 1994:169-75.
14. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:629-50.
15. Van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans ML, van Hooff JP. The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. *Transpl Int* 2003;16:82-7.

16. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2000;58:1788-96.
17. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
18. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, et al. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004; 78:1233– 1236.
19. Stewart PJ, Stern PH: Interaction of cyclosporine A and calcitonin on bone resorption in vitro. *Horm Metab Res* 1989; 21: 194-197.
20. Epstein S: Post-transplantation bone disease: The role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1-7.
21. Bowman AR, Sass DA, Dissanayake IR, et al: The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. *J Bone Miner Res* 1997; 12:607-615.
22. McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, et al: Long-term bone loss after renal transplantation: Comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 1995;9:20- 24. 33.
23. Ponticelli C, Aroldi A: Osteoporosis after organ transplantation. *Lancet* 2001;357:1623.
24. Grotz W, Mundinger A, Gugel B, et al: Missing impact of cyclosporine on osteoporosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1994;26:2652-2653.

25. Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone* 2004; 35:1144–1156.
26. Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol.* 2004;17:190-204.
27. El Haggan W, Barthe N, Vendrely B, Chauveau P, Berger F, Aparicio M. One year evolution of bone mineral density in kidney transplant recipients receiving tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant Proc.* 2002;34:1817-8.
28. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54:1704–1713.
29. Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant* 2014; 28:161–165.
30. Krajisnik T, Olauson H, Mirza MA, et al. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2010;78:1024–1032.
31. Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int* 2012; 25:1248–1256.
32. Pihlstrom H, Dahle DO, Mjoen G, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 2015; 99:351–359.
33. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, et al. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:268–274.

34. Schwarz A, Mengel M, Gwinner W, et al. Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study. *Kidney Int* 2005; 67:341–348.
35. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B *et al.* Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 875-883.
- 36 Green J, Debby H, Lederer E *et al.* Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int.* 2001; 60: 1182-1196.
- 37 Murer H, Hernando N, Forster I *et al.* Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev.* 2000; 80: 1373-1409
38. Tenenhouse HS, Sabbagh Y. Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Pflugers Arch.* 2002; 444: 317-326
39. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quartes LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325:544-50.
40. Lehmann G, Ott U, Stein G, et al. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc* 2007; 39:3153–3158.
41. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, et al. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:2515–2521.
42. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, et al. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1093–1099

43. Schoch OD, Speich R, Schmid C, et al. Osteonecrosis after lung transplantation:cystic fibrosis as a potential risk factor. *Transplantation* 2000; 69:1629–1632.
44. Lieberman JR, Roth KM, Elsisy P, et al. Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation. *J Arthroplasty* 2008; 23:90–96.
45. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Sebel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;6:2–17.
46. Gökçe-Kutsal G. Osteoporoz El Kitabı. 2005
47. TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2016
48. Rojas E, Carlini RG, Clesca P et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003; 63: 1915–1923
49. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)
50. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the DialysisOutcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006;70:1358–1366.
51. Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, et al. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study.*Osteoporos Int.* 2004;15:160–167.
52. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* 2002;288:3014–3018
53. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2013;33:191–203.

54. Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75: 315–325.
55. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, et al. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1331–1341
56. Naylor KL, Jamal SA, Zou G, et al. Fracture incidence in adult kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100:167–175
57. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12:649–659.
58. Sukumaran Nair S, Lenihan CR, Montez-Rath ME, et al. Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture after first kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2014;14:943–951.
59. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:345–351.
60. Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1130–1136
61. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant*. 2014;14:2545–2555.
62. Bonani M, Frey D, Brockmann J, et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2016;16: 1882–1891.
63. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2006;116:1202–9.

64. Kim J, Liu X, Wang J, Chen X, Zhang H, Kim S, et al. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5:13–31.
65. Lewiecki E. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:631–8.
66. Krause C, Korchynskyi O, de Rooij K, et al. Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathways. *J Biol Chem.* 2010;285(53):41614–26.
67. Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(2):48–57.
68. Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med.* 2004;199:805–14.
69. Van Buchem FS, Hadders HN, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton: hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol.* 1955;44(2):109–20.
70. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19:179–92
71. Brunkow M, Gardner J, Van N, Paepers B, Kovacevich B, Proll S, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet.* 2001;68:577–89.
72. Beighton P, Davidson J, Durr L, Hamersma H. Sclerosteosis – an autosomal recessive disorder. *Clin Genet.* 1977;11:1–7
73. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet.* 2003; 63:192–7.

74. Gardner J, van Bezooijen R, Mervis B, Hamdy N, Lowik C, Hamersma H, et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6392–5.
75. Van Lierop A, Hamdy N, Hamersma H, van Bezooijen R, Power J, Loveridge N, et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2804–11.
76. Cejka D, Jager-Lansky A, Kieweg H, Weber M, Bieglmayer C, Haider DG, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:226–30.
77. Evenepoel P, Claes K, Viaene L, Bammens B, Meijers B, Naesens M, Sprangers B, Kuypers D. Decreased Circulating Sclerostin Levels in Renal Transplant Recipients With Persistent Hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2016;100:2188-93
78. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva 1994
79. The International Society for Densitometry. 2013 ISCD Official Positions – Adult. Middletown, CT: The International Society for Densitometry, 2013 <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>
80. Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol* 2004;17:190–204
81. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of Minerals and Bone Disorders after Kidney Transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:389-403
82. Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA. High Serum Sclerostin Predicts the Occurrence of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal

Women: The Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res.* 2012 ;27:2592-602

83. Garnero P, Sornay-Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int.* 2013 ;24:489-494

84. 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;97:148-154

85. Lapauw B, Vandewalle S, Taes Y, Goemaere S, Zmierzak H, Collette J, Kaufman JM. Serum sclerostin levels in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2013;15:168:615-620

86. Lim Y, Kim CH, Lee SY, Kim H, Ahn SH, Lee SH, Koh JM, Rhee Y, Baek KH, Min YK, Kim DY, Kim BJ, Kang MI. Decreased Plasma Levels of Sclerostin But Not Dickkopf-1 are Associated with an Increased Prevalence of Osteoporotic Fracture and Lower Bone Mineral Density in Postmenopausal Korean Women. *Calcif Tissue Int.* 2016;99:350-359

87. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, Woloszczuk W, Papatheodorou A, Terpos E. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women—the six-month effect of risedronate and teriparatide. *Osteoporos Int.* 2012;23:1171-1176

88. Asamiya Y, Tsuchiya K, Nitta K. Role of sclerostin in the pathogenesis of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Renal Replacement Therapy* 2016; 2:8

89. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005; 37:148–158

90. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1991–1997
91. Silvestrini G, Ballanti P, Leopizzi M, Sebastiani M, Berni S, di Vito M, Bonucci E. Effects of intermittent parathyroid hormone (PTH) administration on SOST mRNA and protein in rat bone. *J Mol Histol* 2007; 38:261–269
92. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Lawrence Riggs B, Joseph Melton L 3rd, Khosla S. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011; 26:373–379
93. Ardawi MS, Al-Kadi HA, Rouzzi AA, Qari MH. Determinants of serum sclerostin in healthy pre and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2812–2822
94. Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Fouque D. The relation between renal function and serum sclerostin in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:819–823
95. 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 ;99:4315-4320
96. Jeon HJ, Kim H, Yang J. Bone disease in post-transplant patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:452-458

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

EĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi , Başvuru Formu, BGOF, Özgeçmişler, Arşiv İzni					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04	Tarih: 17.05.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
BAŞKAN Doç. Dr. Emel ŞAHİN	Tıbbi Biyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Can ACIPAYAM Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gözen ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyoistatistik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Erdiñç EROĞLU Üye	Kalp ve Damar Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğt.Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSÜ Pazarcık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hakan ŞERBETÇİOĞLU Üye	Mühendis	Mavi-Yeşil Yazılım	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH(VARSA)									

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Emel ŞAHİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

İç Hastalıkları Uzmanlık tezi

Yazar Hasan Basir

Gönderim Tarihi: 17-Nis-2018 12:49PM (UTC+0400)

Gönderim Numarası: 948326710

Dosya adı: hasan_tez.docx (520.81K)

Kelime sayısı: 7451

Karakter sayısı: 53705

İç Hastalıkları Uzmanlık tezi

ORIJINALLIK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.tsn.org.tr

İnternet Kaynağı

% **2**

2

readgur.com

İnternet Kaynağı

% **2**

3

www.slideshare.net

İnternet Kaynağı

% **1**

4

"OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK
HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU",

Turkish Journal of Endocrinology and
Metabolism, 2016

Yayın

% **1**

5

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

6

www.istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

7

www.slideserve.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

istanbulsaglik.gov.tr

9

slideplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

10

ULUDAĞ, Cansu, ÇETİNKAYA, Sevde, ALTUN, İzzet, OZAN, Elif, AÇIKGÖZ, Serdar, DALCIK, Ekim Nur, EMÜL, Murat and GÜLTEKİN, Gözde. "Premenstrüel Sendromu Olan Kadınlarda Yüzden Duygu İfadesi Tanıma Becerilerinin Premenstrüel Sendromu Olmayan Kadınlarla Karşılaştırılması", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2017.

Yayın

<% 1

11

KUTLU, Ruhuşen, ÇİVİ, Selma and PAMUK, Gülseren. "Postmenopozal kadınlarda osteoporoz sıklığı ve frax tm skalası kullanılarak 10 yıllık kırık riskinin hesaplanması", Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği, 2012.

Yayın

<% 1

12

YUMUŞAKHUYLU, Yasemin, İÇAĞASIOĞLU, Afitap, ALTIĞ, Rafiye, Şirin, BAKLACIOĞLU, Hatice, Şule, HALİLOĞLU, Sema, KAYA, Başak, Bilir and OĞUZ, Füsün, Moral. "Romatoid artritte osteoporoz", LOGOS Yayıncılık, 2009.

Yayın

<% 1

13

library.cu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

14

Nobuyuki Furukawa. "Adhesive Properties of Siloxane Modified Polyimides and Application for Multi-Layer Printed Circuit Boards", The Journal of Adhesion, 8/1/1996

Yayın

<% 1

15

www.archive.org

İnternet Kaynağı

<% 1

16

Abdülcabbar Kartal, Bülent Çitgez, Süleyman Öden, Sıtkı Gürkan Yetkin et al. "Risk factors in the occurrence of persistent primary hyperparathyroidism", SiSli Etfal Hastanesi Tıp Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital, 2014

Yayın

<% 1

17

Mete Ahmet Ergenoglu, Ahmet Ozgur Yenieli, Aysin Akdogan, Ege Nazan Tavmergen Goker, Erol Tavmergen. "The effects of GnRH analogs on serum and follicular fluid leptin levels and pregnancy outcomes in short protocols of assisted reproductive technology", Journal of the Turkish German Gynecological Association, 2012

Yayın

<% 1

18

4181.indexcopernicus.com

İnternet Kaynağı

<% 1

19 dergipark.ulakbim.gov.tr <% 1
İnternet Kaynağı

20 slidegur.com <% 1
İnternet Kaynağı

21 www.osteoporozdunyasindan.com <% 1
İnternet Kaynağı

22 BAŞARAN, Sibel, COŞKUN BENLİDAYI, İlke, GÜZEL, Rengin and SARPEL, Tunay. "Multipl Sklerozlu Erkek Hastada Osteoporotik Kalça Kırığı Sonrası Teriparatid Kullanımı ve Tedavide Güncel Öneriler", Galenos Yayınevi, 2015.
Yayın

23 www.archivesofrheumatology.org <% 1
İnternet Kaynağı

24 EROĞLU, Serpil, SADE, Leyla Elif, BİLGİÇ, Ayşe, KANYILMAZ, Süleyman, DEMİRTAŞ, Koray, ÖZDEMİR, Nurhan and MÜDERRİSOĞLU, Haldun. "Periton diyalizi ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda Doku Doppler görüntüleme özellikleri", TUBITAK, 2010.
Yayın
