

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE BÖBREK
NAKLİ YAPILAN HASTALARIN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU
ÖLÇÜM SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet KARATAŞ

Samsun/2012

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE BÖBREK
NAKLİ YAPILAN HASTALARIN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU
ÖLÇÜM SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet KARATAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kuddusi CENGİZ

Samsun/2012

TEŞEKKÜR

Nefroloji Yan Dal ihtisasım süresinde bana desteklerini esirgemeyen başta anne ve babama, eşime, sonsuz teşekkürler ediyorum. Tezimin başından sonuna kadar bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, sorunlarıma çözüm üreten hocalarım ve asistan arkadaşlarımda teşekkür ediyorum

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	II
GRAFİK LİSTESİ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Tanım, Evrelendirme ve Nedenleri	2
2.1.2.Kronik böbrek hastalığında fizyopatoloji	4
2.1.3. Kronik böbrek hastalığında klinik	5
2.1.4.Kronik böbrek hastalığında tedavi	6
2.2.Böbrek Nakli	7
2.2.1.Böbrek Naklinin Tarihçesi	7
2.2.2.Böbrek Nakli Sonrası İmmünespresyon	8
2.2.3.Böbrek Nakli Sonrası Kemik hastalığı	11
2.2.3.1.Böbrek Nakli Öncesi RenalOsteodistrofi	13
2.2.3.2. Transplantasyon Sonrası Tedavinin Kemik Üzerine Etkileri:	14
2.2.3.3.Azalmış böbrek fonksiyonunun kemik üzerine etkileri	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4.SONUÇLAR	20
5.TARTIŞMA	37
6.KAYNAKLAR	43

TABLO LİSTESİ	SAYFA NO
Tablo 1: Kronik böbrek hastalığı evrelendirilmesi	3
Tablo 2: Kronik böbrek hastalığının nedenleri	4
Tablo 3: Böbrek nakli sonrası kırık gelişimi için risk faktörleri	12
Tablo 4: WHO tarafından KMY değerleri ve kırık varlığına göre yapılan tanımlamalar	18
Tablo 5: Nakil öncesi bakılan son laboratuvar değerleri	19
Tablo 6: Hastaların yaşı, böbrek hastalığının başlama yaşı ve VKİ'ne göre KMY sonuçları	23
Tablo 7: KMY ile renal replasman zamanları arası ilişki	24
Tablo 8: Yalnız HD veya yalnız PD yapılan hastalarda tedavi süresi ile KMY sonuçları arası ilişki.	25
Tablo 9: Kadavra ve canlı vericilerde KMY sonuçları	29
Tablo 10: Kullanılan immüsupresiflerin toplam dozları	30
Tablo 11: Toplam immüsupresif dozları ile KMY ilgisi	31
Tablo 12: ATG ve Puls steoid alanlarda KMY	32
Tablo 13: KMY ölçümü döneminde bakılan son laboratuvar değerleri	33
Tablo 14: Vücut kitle indeksi ile KMY ilişkisi	34
Tablo 15: Hasta yaşı ile KMY ilişkisi	34
Tablo 16: Nakil sonrası geçen süre ile KMY ilişkisi	34
Tablo 17: Paratiroidektomi ile KMY sonuçları arasındaki ilişki	35
Tablo 18: Toplam steroid dozu ile T skoru arası ilişki	35
Tablo 19: T skoru ile serum kreatinin ,kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz arasındaki ilişki	35
Tablo 20: Nakil sonrası kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı ile T skoru arası ilişki	36
Tablo 21: Parathormon ile T skoru arası ilişki	36

GRAFİK LİSTESİ

SAYFANO

Grafik 1: Böbrek yetmezliğinin nedenleri	20
Grafik 2: Nakil öncesi kemik mineral metabolizması ilgili ilaçlar	21
Grafik 3: KMY ölçüm sonuçları	21
Grafik 4: Cinslere göre hastaların KMY sonuçları.	22
Grafik 5: Nakil öncesi önleyici nakil/RRT alma durumu ile KMY sonuçlarının karşılaştırılması	24
Grafik 6: KMY sonuçlarına göre primer böbrek hastalığı nedenleri	26
Grafik 7: Kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanma durumu ile KMY sonuçları arasındaki	27
Grafik 8: Alkol ve sigara kullanımının KMY sonuçları ile ilişkisi	28
Grafik 9: Nakilden sonra KMY ölçüme kadarki süre ile KMY sonuçları arası ilişki	29

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan bir halk sağlığı sorunudur. Tüm böbrek fonksiyonunun kaybedildiği aşamada hastaya en uzun ve olabildiğince kaliteli bir yaşam sunabilmek tedavinin temel amacıdır. Bu amaçla, böbreğin süzme fonksiyonunu diyalizle, endokrin fonksiyonlarını ise hormonal replasmanla sağlanmaya çalışılır. En seçkin tedavi şekli ise böbrek naklidir. Çalışmamızın amacı; Kasım 1997-Ağustos 2010 tarihleri arasında böbrek nakli yapılan hastaların takibinde karşılaşılan kemikle ilgili sorunları belirlemede kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünün rolünü değerlendirmek, osteoporoz gibi böbrek nakli sonrası gelişen, kemikle ilgili istenmeyen durumların erken tanısında yapılabilecek yeni çalışmalara katkıda bulunmaktır.

Çalışmaya 92 hasta alındı. Hastaların 57'si (%62) erkek, 35'i (%38) kadındı. Hastaların yaşları 19-62 arasında yaş ortalaması $36 \pm 10,5$ 'di. Hastaların nakil öncesi ölçülen Vücut kitle indeksi (VKİ) $15,8-32,8 \text{ kg}/1,73 \text{ m}^2$ arasında ortalama $23,5 \pm 3,8 \text{ kg}/1,73 \text{ m}^2$ idi. Femur ve/veya lomber vertebra'da gözlemlenen KMY değerlerine göre 39 (%42,4) hasta normal, 39 (%42,4) hastada osteopeni ve 14 (%15,2) hasta'da osteoporoz tesbit edildi. Hastaların yaşları, böbrek hastalığının başlama yaşı, VKİ ile KMY arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Nakilden sonraki ilk aylarda osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı zamanla azalmaktadır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hastaların paratiroidektomi olma, toplam steroid dozu, KMY ölçümü zamanında kreatin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, nakilden sonra kemikle ilgili ilaç kullanımı ile lomber ve femur T skoru arasında istatistiksel anlamda bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Nakil sonrası KMY ölçümüne kadar geçen sürede kullanılan toplam steroid dozu yüksek olan hastalarda femur ve lomber T skoru, toplam steroid dozu daha düşük olan hastalardan düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Böbrek naklinden sonra steroid kullanımı, immünsupresif ilaçlar, hiperparatiroidi, kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları, altta yatan böbrek hastalığı, donörün kaynağı, cinsiyet gibi faktörler kemik hastalığı gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu faktörlerin hiçbirisi ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgular; tek başına kemik mineral yoğunluğunun böbrek naklinden sonra gelişmesi muhtemel kemik hastalığını takip etmede iyi bir parametre olmadığını göstermektedir. Bu konuda pratik yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, böbrek nakli, immüsupresyon, kemik mineral yoğunluğu.

ABSTRACT

Chronic renal failure (CRF) is an important mortality and morbidity causing public health issue characterized with progressive and irreversible nephron loss due to several diseases. The main aim of the treatment is establishing the longest lifetime and highest quality of life in the case of whole renal function loss. For this purpose; renal filtration function is maintained by dialysis whereas renal endocrine function is supplied by hormonal replacement therapy. The most exclusive therapy is renal transplantation. Our study aim to evaluate the role of bone mineral density measurement in the determination of problems of bone during the follow-up period of patients underwent renal transplantation between November 1997 and August 2010 and also contribute new data into probable new studies for early diagnosis of undesired events such as osteoporosis with regard to bone after renal transplantation.

Our study included 92 patients. 57 patients (% 62) were male and 35 (% 38) were female. The mean age of patients was 36 years (range between 19-62 years). The mean body mass index before transplantation was 23.5 (range between 15.8-32.8). According to the bone mineral density in femoral and/or lumbar vertebrae; 39 (% 42.4) patients was normal, 39 (%42.4) patients had osteopenia and 14 (% 15.2) patients has osteoporosis. There was no statistical relationship between patients' age, the initiation age of renal disease, body mass index and bone mineral density ($p>0.05$). Within the first few months after the transplantation, the frequency of osteopenia and osteoporosis were decreased in time but this had no statistical significance. There was no statistical relationship between having parathyroidectomy, whole steroid dose, creatinin-calcium-phosphorus-alkaline phosphatase level at the time of bone mineral density measurement, usage of drugs associated with bone after transplantation and lumbar and femoral T score ($p>0.05$). When total steroid dose used during the time interval between transplantation and bone mineral density measurement was higher, femoral and lumbar T score was higher compared to those with lower total steroid dose used, but it was not statistically significant ($p>0.05$).

After renal transplantation; several factors such as steroid use, hyperparathyroidism, deterioration in calcium-phosphorus metabolism, underlying cause of renal disease, source of donor and sex cause bone disease. In our study; we did not find any relationship between these factors and bone mineral density, these findings show that bone mineral density is not a

good parameter in follow-up of bone disease after renal transplantation. Practical new methods are required in this issue.

Key words: chronic kidney disease, renal transplantation, immunosuppression, bone mineral density.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı sıklığı giderek artmaktadır ve bu hastalardan son dönem böbrek yetmezliği evresine ulaşanlarda böbrek yerine koyma tedavilerine başlanması gerekir. Böbrek nakli, sağ kalım ve yaşam kalitesi üzerine pozitif etkileri nedeniyle son dönem böbrek hastalarında en iyi tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Ülkemizde son yıllarda özellikle canlı vericilerden olmak üzere böbrek nakli yapılan hastaların sayısı giderek artmakla beraber, bu olanağa ulaşan hasta sayısı sınırlıdır. Türk nefroloji derneğinin kayıtlarında ülkemizde 2010 yılı sonuna kadar toplam 13665 hastaya böbrek nakli yapıldığı ve bu nakillerin % 76'sının canlı vericiden olduğu bildirilmiştir.

Üniversitemizde ilk böbrek nakli 1991 yılında yapılmış ve 2005 yılına kadar yirmi hastaya böbrek nakli uygulanmıştır. 2005 yılından itibaren böbrek nakli uygulaması artmış olup, 2010 yılının sonuna kadar toplam 181 hastaya böbrek nakli yapılmıştır.

Çalışmamızın amacı Kasım 1997-Ağustos 2010 tarihleri arasında böbrek nakli yapılan hastaların takibinde karşılaşılan kemikle ilgili sorunları belirlemede kemik mineral yoğunluğu ölçümünün rolünü değerlendirmek, osteoporoz ve osteopeni gibi gibi böbrek nakli sonrası gelişen kemikle ilgili istenmeyen durumların erken tanısında yapılabilecek yeni çalışmalara katkıda bulunmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım, evrelendirme ve nedenleri:

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan bir halk sağlığı sorunudur (1). Akut böbrek hasarında böbrek fonksiyonlardaki ani azalma ve geriye dönüşülebilir olma özelliği kronik böbrek hastalığında yoktur. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY); hasta, aile ve toplum üzerinde psikolojik ve sosyoekonomik sonuçları yanı sıra bir ülkenin sağlık hizmetlerindeki kalite, etkinlik, yeterlilik ve organizasyon gücünün sınındığı en ciddi hastalıklardan biridir. Tüm böbrek fonksiyonunun kaybedildiği aşamada hastaya en uzun ve olabildiğince kaliteli bir yaşam sunabilmek, tedavinin temel amacıdır. Bu amaçla böbreğin süzme fonksiyonu diyalizle, endokrin fonksiyonları ise hormonal replasmanla sağlanmaya çalışılır. En seçkin tedavi şekli ise böbrek naklidir (2).

KBH glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, üç aydan uzun süren böbreğin yapısal veya fonksiyonel bozukluklarıdır. Bu bozukluklar patolojik anormallikler veya böbrek hasarı bulguları (idrarda, kanda veya görüntüleme yöntemleri ile gösterilen) olabilir. Böbrek hasarı olsun veya olmasın GFH'nın üç aydan uzun süre ile 60 ml/dk/1,73m² 'nin altında olması da KBH olarak tanımlanmıştır. Klinik açıdan KBH, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. KBH evrelendirilmesi Tablo 1'de gösterilmiştir (3,4)

Tablo 1. Kronik Böbrek hastalığı Evrelendirilmesi

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73m ²)
1	Böbrek hasarı, normal veya artmış GFH ile	≥90
2	Böbrek hasarı, hafif azalmış GFH ile	60 - 89
3	Orta derecede azalmış GFH	30 - 59
4	Şiddetli azalmış GFH	15 - 29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

Kronik böbrek hastalığını, kanda üre ve kreatininin aşikar ve devamlı olarak yüksek bulunduğu üremik sendromdan önceki ve sonraki dönem olarak ikiye de ayırabiliriz (GFH'na göre):

1.Preüremik devre: GFH 30-90 ml/dk/1.73 m²

2.Üremik devre : GFH < 30 ml/dk/1.73 m² (üremik sendrom)

Üremik sendromdan önceki dönemde böbrekler çalışmaktadır; ancak yetersizdir. Kanda üre ve kreatinin yükselmesi, anemi, fosfor ve parathormon değerlerinde belirgin yükselme; GFH değerleri 30 ml/dk'dan aşağı inmeye başladığında görülür (1).

Ülkemizde Chronic Renal Disease in Turkey (CREDİT) çalışması sonuçlarına göre; normal toplumun 18 yaş üstünde %5,2'sinde GFH değerinin 60 ml/dk'nın altında olduğu, erken evreleri de içeren KBH oranının yaklaşık %12-13 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Kronik böbrek hastalığının nedenleri toplumlar arasında büyük değişkenlik gösterir. Kronik hastalıklar içinde son dönem böbrek yetmezliği sebebi olarak sıklıkla erişkinlerde; diyabet, hipertansiyon, kronik glomerulonefrit, çocuklarda ise kronik piyelonefrit karşımıza çıkmaktadır. Ülkelere göre değişmekle beraber genel olarak, en sık görülen nedenler arasında, diyabetik nefropati, hipertansiyon, kronik glomerulonefrit polikistik böbrek hastalığı (PKBH), obstrüktif üropati ve interstisyel nefritler ve nadiren kalıtsal böbrek hastalıkları vardır. Hastaların önemli bir kısmı ileri üremik tablo ile hekime başvurduğundan temelde yatan hastalık bulunmayabilir. Amerika birleşik devletlerinde (ABD) böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olarak diyabetik nefropati ve hipertansiyon görülürken, ülkemizde de son dönem böbrek yetmezliği nedeni olarak; diyabet, hipertansiyon, kronik glomerulonefrit, ve kronik piyelonefrit/interstisyel nefrit dikkati çekmektedir (5).(Tablo 2)

Tablo 2:Kronik böbrek hastalığının nedenleri

HASTALIK	AVRUPA*	ABD**	TÜRKİYE***
Diyabetes mellitus	12	44,9	30
Hipertansiyon	10	26,8	27
Glomerulonefrit, Piyelonefrit	25	8,8	10,7
Kistik böbrek hastalığı	8	2,3	4,9
Ürolojik nedenler	19	1,7	1
Diğer nedenler (Amiloid, Renovasküler hastalık)	11	11,1	12
Etyolojisi belirsiz-Kayıp	15	4,3	14,4

* :European Dialysis and Transplant Association (EDTA)

** :United States Renal Data System (USRDS Annual report 1985-2000)

*** :TND Registry 2010

2.1.2.Kronik böbrek hastalığında fizyopatoloji:

KBH; böbrek hasarı başladıktan sonra asemptomatik hematüriden diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği tablosuna kadar değişik klinikte karşımıza çıkabilir. Üremik sendromdan önceki dönemde kronik nefropatiye hangi hastalık yol açmışsa ona ait böbrek patolojisi görülür (kronik glomerulonefrit, kronik piyelonefrit, diyabetes mellitus, hipertansif glomeruloskleroz vs). Fonksiyon kaybı ağırlaştıkça hyalinize olan glomerül sayısı artar, fonksiyon gören glomerul sayısı azalır, azınlıkta kalan normal glomerüller hipertrofiye olur, bu glomerüllere hipertrofiye tubülüsler de iştirak eder (intact nefron).

Piyelonefrit gibi tubulüsten başlayan hastalıklarda ise tubülüs ve interstisyum fibrozu gibi değişiklikler ön plandadır. Glomerul bozuklukları daha sonra gelir ve bunlar daha uzun süre fonksiyonlarını muhafaza edebilir (3,5).

Adaptif hiperfiltrasyon başlangıçta faydalı olurken, kalan nefronların glomerüllerinde hasarla sonuçlanır. Glomerüllerdeki hasar sonrası anormal geçirgenlik gelişir ve proteinüri artar. Oluşan bu proteinürinin tubulointerstisyel hastalığı tetiklediği bilinmektedir (7). Tüm glomerüler hastalık çeşitlerinde tübülointerstisyel hasarın derecesi böbrek hastalığının ilerlemesinde en önemli faktördür. Bu dönemde anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE) veya Angiotensin 2 reseptör antagonistleri ile antihipertansif tedavi böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatır, böbreklerin kalan fonksiyonlarını koruyabilir (6,7,8).

Deneyssel olarak böbreğin %50'sinin alınması halinde geri kalan kısmında fokal ve segmental skleroz ve interstisyel fibrosis gelişmektedir. Burada kapiller hidrostatik basınç ve tek nefron GFH'nın artması ile beraber endotelial hücrelerin podositlerinde hasar meydana gelmekte, mezangial matriks artmaktadır. Hasarlı glomerüllerin vazifesini üzerine alan sağlam glomerüllere (intact nefronlar) ait bazal membran, artan ozmotik yükün yol açtığı hiperfiltrasyon sonucu gittikçe kalınlaşmaktadır. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde oksidatif stres, özellikle yaşlılarda, nitrik oksit kaybı nedeniyle yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Kronik böbrek hastalığında insülin direnci kardiyovasküler mortalite bakımından önemlidir (9). Böbrek fonksiyonlarını kötüleştiren diğer faktörler arasında hipertansiyon, dehidratasyon, infeksiyonlar, konjestif kalp yetmezliği, nefrotoksik ajanlar, obstrüksiyon, anemi, dislipidemi, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, beslenme yetersizliği, sigara dikkate alınmalıdır (9,10,11).

2.1.3. Kronik böbrek hastalığında klinik:

Kronik böbrek hastalığında böbrek fonksiyonlarındaki kademeli azalma başlangıçta şikayete neden olmaz. Bu dönemde hastada hipervolemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipertansiyon, anemi ve kemik hastalığı semptomları görülebilir. Üremik evrenin göstergesi iştahsızlık, bulantı, kusma, perikardit, periferik nöropati ve santral sinir sistemi anormallikleri olabilir. Bu semptomların gelişimi ile mutlak BUN ve kreatinin düzeyleri arasında doğrudan bir bağlantı yoktur (5,8). Böbrek fonksiyon

kaybı oranı bazı hastalarda daha hızlı olmasına rağmen bazı hastalarda ise göreceli olarak stabil seyreder. Altta yatan hastalık, eşlik eden durumların varlığı yada yokluğu, tedavi, sosyoekonomik durum, genetik, etnisite ve diğer faktörler fonksiyon kaybının oranını belirler. Epidemiyolojik veriler kullanılarak yapılan GFH'ndaki değişim oranı yıllık GFH 15-60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda 1.5 ml/dk/1,73 m², GFH 60'ın üzerinde ise 0,5 ml/dk/1,73 m² olarak tahmin edilmektedir (11,12).

2.1.4.Kronik böbrek hastalığında tedavi:

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların önemli bir kısmı son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan kaybedilse de, giderek artan sayıda hastaya böbrek yerine koyma tedavileri yapılması gerekmektedir (renal replacement therapy) (13).

Son dönem böbrek yetmezliğine ulaşan hastalarda tedavi seçenekleri: Hemodiyaliz (HD) (evde veya merkezde), periton diyalizi (PD) (sürekli veya aralıklı) ve böbrek nakli (canlı veya kadavra) olmak üzere üç tanedir. KBH hastalarının eğitimi, hasta sonuçlarının düzelmesi ve maliyeti düşürmesi açısından önemlidir. Amerika Ulusal Böbrek Vakfı- Diyaliz Sonuçları Kalitesi Girişimi (National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative, NKF-DOQI) tarafından yayınlanan kılavuzlarda, KBH'na sahip kişilerin ve ailelerinin evre IV'e (glomerüller filtrasyon oranı 30 ml/dakika/1.73m²'nin altına inmesi) ulaştığında tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilerek, hastanın tercihinine göre hazırlıkların planlanması önerilmektedir. Evre V (glomerüller filtrasyon oranı 15 ml/dakika/1.73m²'nin altına inmesi) KBH'nda ise; hastanın tedaviden göreceği yarar, risk ve dezavantajlar değerlendirilerek, bu tedavilere başlamanın zamanlaması belirlenir (14,15).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği ve Sağlık Bakanlığı'nın 2010 verilerine göre renal replasman tedavisi; 49505 (%78,7) hasta hemodiyaliz, 5519 (%8,8) periton dializi, 13665 (%12,5) hasta böbrek nakli olmuştur (16). Diyaliz tedavisi uygulamalarında, son yıllarda sağlanan tüm teknolojik ilerlemelere rağmen, hala bu hastaların ciddi ekonomik, sosyal, psikolojik sorunları vardır ve yaşam kaliteleri etnisite, cinsiyet, din gibi faktörlerden de etkilenmekle birlikte düşüktür. Böbrek nakli yapılan hastaların yaşam kalitesinin düzelmesi ve sağ kalım süresinin uzaması yanında, bu hastaların sağlık harcamaları ilk yıldan sonra diyaliz tedavilerine göre azalmaktadır (17).

2.2.Böbrek Nakli

2.2.1.Böbrek naklinin tarihçesi:

Günümüzde böbrek nakli son dönem böbrek hastalığının en seçkin tedavi yöntemidir. Hasta rehabilitasyonunun üst düzeyde oluşu ve yaşam süresi üzerindeki olumlu etkileri nedeni ile transplantasyon, diyaliz yöntemlerine göre üstün bir tedavi yöntemidir (18). Başarılı bir böbrek nakli hastanın yaşam kalitesini yükseltir ve kalıcı diyaliz tedavisi gören hastalara göre mortalitede önemli ölçüde bir azalma sağlar (19).

Hastalar potasyum ve sıvı kısıtlamalarından kurtulurlar, seyahat ve iş açısından serbestleştirilirler. Kanada Transplantasyon Derneğinin önerisine göre 6-12 aylık dönemde ilerleyici ve geri dönüşümsüz böbrek hasarının olması, kreatinin klirensinin 20 ml/dk'nın altında olması böbrek nakli için uygun zamandır (20).

Halen dünyada yılda 30.000 böbrek nakli yapılmaktadır. Toplam günümüze kadar böbrek transplantasyonlu hasta sayısı 900.000 hatta muhtemelen daha da fazladır (21).

Hayvanlarda ilk deneysel böbrek nakli 1902'de Viyana'da Dr. Emerich Ulmann ve ABD'de Alexis Carrel tarafından yapıldı. 1910'da Carrel otogreft ile allogreft arasındaki farka dikkat çekti. 1923'de Dr.Carl Williamson, Mayo Klinikte otogreftle allogreft arasındaki posttransplant histolojik farkları ve rejeksiyon histolojisini çalışmasında yayınladı (22).

İlk böbrek nakli 1954 yılında cerrahlar J.E.Murray, J.H.Harrison ve nefrolog J.P.Merrill tarafından tek yumurta ikizleri arasında Boston'da gerçekleştirildi. Başarılı sonuç üzerine tek yumurta ikizlerinden birkaç nakil daha yapıldı, ancak tek yumurta ikizleri dışındaki nakillerde red problemi sorun olarak durmaktaydı. Daha sonraki dönemlerde immunsupresif tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak başarı sürekli artarak günümüzdeki modern transplantasyon aşamasına gelinmiştir (21,22,23).

Ülkemizde ilk böbrek nakli girişimi Necdet Koçak ve ekibi tarafından başlatılmış iki olgu ile sınırlı bir deneme olarak kabul edilebilir (24). Daha sonra ilk başarılı organ nakli 1974 yılında Haberal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (25). Ülkemizde, TND'nin kayıtlarına göre 2010 yılı sonuna kadar toplam, 13665 hastaya böbrek nakli yapılmıştır bunların ancak 2789'u (%24) kadavra vericilerden gerçekleştirilmiştir. 2010 yılı içinde ise, toplam 1164 hastaya böbrek nakli yapılmıştır (16).

2.2.2.Böbrek nakli sonrası immüsupresyon:

İmmüsupresyon tedavisinin amacı, allograft rejeksiyonun gelişmesini önlemek ve aynı zamanda immun sistemin infeksiyonlar ve kanserle mücadelesine devamını sağlamaktır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar; nakil başlangıcında daha yoğun olarak bağışıklık sisteminin baskılandığı *indüksiyon tedavisi*, nakilden sonra *idame tedavisi* ve organ reddi geliştiğinde *rejeksiyonu düzeltmek* amacıyla kullanılan ilaçlar olmak üzere başlıca üç gruptadır. Bu amaçlarla günümüzde sıklıkla kullanılan ilaç grupları şunlardır (26):

1. *Kalsinörin inhibitörleri*; siklosporin, siklosporin mikroemülsiyon formu, takrolimus.
2. *Antiproliferatif ajanlar*; mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum, azatioprin, sirolimus, everolimus.
3. *Kortikosteroidler*; prednisolon, metilprednisolon

Antikorlar; at antitimosit globülini, tavşan antitimosit globülini, muromonab-CD3, daklizumab, basiliksimab, alemtuzumab.

Çoklu ilaç tedavi stratejisi sinerjistik etki gösterir ve spesifik ilaç tedavisine bağlı toksisitenin gelişmesini önler. Nakil sonrası rejeksiyon olasılığının en yüksek olduğu dönemde immüsupresyona yüksek doz ile başlanır (indüksiyon) ve daha sonra, zamanla doz azaltılır (idame tedavi). Rejeksiyon riski yüksek hastalarda (çocuklar, daha önceden nakil olan hastalar, gecikmiş graft fonksiyonu olan hastalar, bir defadan fazla doğum yapmış kadınlar ve çok kan transfüzyonu yapılmış olanlar) indüksiyon immüsupresyonu sıklıkla uygulanmaktadır. İndüksiyon tedavisi poliklonal antilenfosit-antitimosit globulin (ATG) veya antilenfosit globulin/monoklonal anti-CD3 antikorlar (OKT3) / veya anti-IL2 reseptör monoklonal antikorlar (basiliksimab ve daklizumab) ile yapılmaktadır. Uygun antiviral profilaksi ciddi sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu ve post transplant Ebstein-Barr virüs (EBV) ilişkili lenfoproliferatif hastalık riskini azaltmak için gereklidir. Böbrek nakli sonrası birçok immüsupresif ajan idame fazında rejeksiyonun önlenmesi için kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan protokoller düşük doz steroid, mikofenolat mofetil veya azatioprin ve aktive T lenfositin kalsinörin-nükleer faktör (Nükleer factor of activated T lymphocyte) inhibitörüdür (siklosporin veya takrolimus) (27,28,29).

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidlerin, spesifik olmayan ümmünsupresif ve antienflamatuar etkileri vardır. Bunlar, indüksiyon, immünüsupresyonun idamesi, ayrıca yüksek dozlarda (pulse) akut hücresele rejeksiyonu tedavi etmek için kullanılmaktadırlar. Kortikosteroidler, bilinen bütün sitokinlerin hemen hemen hepsinin ve immün fonksiyon için gerekli olan yüzey belirteçlerinin sentezini inhibe ederler. Glukokortikoidler; B ve T lenfositler, endotelial hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle inflamasyon ve bağışıklığı güçlü baskırlar. Hücre zarını serbestçe geçtikten sonra, sitoplazmadaki reseptörlerine bağlanarak, hücre çekirdeğine geçip, glukokortikoide cevap veren çeşitli genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Organ naklindeki en önemli etkileri özellikle nükleer faktör κ -B aracılığıyla olan IL-1, -2, -3, -6 ve IFN- α ve diğerlerinin transkripsiyonunu engelleyerek olmak üzere çeşitli yolaklar üzerinde etkilidir. Yüksek doz steroidler ise, T ve B lenfositlerinde apoptozisi aktive eder (28,29,30).

Steroidler, ağızdan alındığında iyi emilir ve kanda büyük oranda proteine bağlanırlar. Çoğu kez organ nakli günü veya öncesinde başlanarak birkaç gün yüksek dozda verildikten sonra (500-1000 mg/gün), doz zaman içinde azaltılarak idame tedavisine devam edilir. Yüksek doz steroidler ayrıca hala sınırda, hafif veya orta derecede hücresele organ reddi tedavisinin temelini oluştururlar. Böbrek nakli sonrası kortikosteroidlerin idame ve optimal dozu hakkında fikir birliği yoktur (30).

Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, yara iyileşmesini bozması, insülin direnci ve diyabet gelişimi, katarakt, çocuklarda büyüme gerilemesine neden olması ve ayrıca depresyon, aşırı duyarlılık gibi psikiyatrik sorunlara neden olur (29). Yan etkileri dolayısıyla son zamanlarda steroidlerin erken veya geç dönemde kesildiği çeşitli protokoller kullanma eğilimi doğmuştur (31).

Kalsinörin inhibitörleri:

Kalsinörin inhibitörü olan siklosporin ve takrolimus aktive T lenfositin nükleer faktör (NFAT)'ün sitoplazmadan hücre nükleusuna translokasyonunu önler. Her iki ilaçta sitoplazmada siklofiline bağlanır ve bu bileşik daha sonra kalsinörine bağlanarak NFAT'ın hücre nükleusuna olan geçişi önlenir (32,33).

Kalsinörin inhibitörlerinin en önemli immün olmayan toksisitesi nefrotoksitesidir (34). Kalsinörin inhibitörlerinin diğer yan etkileri: nörotoksitesite

(tremor, mental durum değişikliği, aşırı duyarlılık ve konvulziyon), hipertansiyon, hiperglisemi, hiperkalemi, hiperürisemi, gut hastalığı ve EBV-ilişkili B hücreli lenfomadır. Hem siklosporin hem de takrolimus sitokrom p-450 enzim sistemi ile metabolize edilirler ve karaciğerden atılırlar. Bu nedenle, p-450 enzim sistemini etkileyen ilaçların verilmesi kalsinörin inhibitörlerinin düzeyini etkiler (35).

Rapamisin Hedef İnhibitörleri :

Sirolimus takrolimusla aynı immünofiline bağlanır. Sirolimus hiperlipidemiye ve trombositopeniye neden olur (36). Sirolimus (rapamisin) ve everolimus, memeli rapamisin hedefinin inhibitörleri (TOR) olup, interlökin (IL) 2 yolağıyla sinyal iletimini bozar. Sirolimus T hücre ölümünü destekleyerek, nakledilen organa bağışıklık sistemi uyumunu artırır. Sirolimus içeren tedavi protokolleri akut hücresele rejeksiyonu anlamlı derecede engellerler (37).

Sirolimus dozu 24 saatlik, everolimus dozu 12 saatlik aralıklarla izlenerek ayarlanır. Düzeyler yüksek performanslı likid kromatografisi ile belirlenir. Her iki ilaç sitokrom P-450 3A4 enzimiyle metabolize olduğundan, bu enzimleri aktive eden veya baskılayan ajanlar serum düzeylerinde değişikliğe yol açar. Sirolimusun yarı ömrü uzun olduğundan, doz yüksek gelirse ara verilmesi gerekebilir (38).

Bu ilaçların sık görülen yan etkileri hiperlipidemi, trombositopeni, gecikmiş yara iyileşmesi ve lökopenidir. Daha az görülen yan etkiler oral ülserler, enfeksiyöz olmayan intertisyel pnömoni, periferik veya yüzde ödemdir. Kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa geçerken, yeterli serum düzeyleri oluşmazsa % 20'e ulaşan akut rejeksiyon oranları bildirilmiştir. Sirolimusun akut tubuler nekrozun iyileşmesini geciktirdiği bildirilmiştir(29,39,40).

Antiproliferatif Ajanlar:

Azatioprin (AZA) ve mikofenolat mofetil (MMF) antiproliferatif ajanlar olup, günümüzde sıklıkla MMF kullanılmaktadır. MMF, inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini bloke ederek, özgül olarak guanozin monofosfat olmak üzere, lenfositlerde denovo pürin sentezini bozarak etki eder (41,42,43).

Günümüzde kullanılan iki MMF preparatı vardır. MMF, günde iki kez 250-1500 mg kullanılırken; enterik kaplı formu yine iki kez 325-650 mg kullanılır (44).

Sık ortaya çıkan ve doz ayarlamasını gerektiren yan etkiler lökopeni, ishal gastrointestinal rahatsızlık ve enfeksiyondur. Yüksek dozda MMF kullanımı CMV enfeksiyonu riskini artırır (45,46).

Azatioprin, mikofenolat mofetil kullanılmaya başlayıncaya kadar transplant ümmunosupresyonun en önemli ilaçlarından birisi olmuştur. Azatioprin DNA sentezini inhibe eder ve en önemli yan etkisi kemik iliği baskılamasıdır. Azatioprin deri kanseri ve siğillere neden olur. Azatioprin ksantin oksidaz enzimi tarafından metabolize edilmektedir.

Azatioprin genellikle 50-150 mg/gün dozlarında kullanılır. Kan düzeyi izlemine gerek duyulmaz, yan etkilere göre doz ayarı yapılır (47).

2.2.3.Böbrek Nakli Sonrası Kemik hastalığı:

Böbrek nakli sonrası hastaların büyük bir çoğunluğu kemik kaybı yaşamaktadır. Bu kemik kaybı, önceden varolan renal osteodistrofi, immünsupresif tedavi ve nakil sonrası böbrek fonksiyonlarını azaltan klinik hamlelerin oluşturduğu değişik faktörlerden kaynaklanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3:Böbrek nakli sonrası kırık gelişimi için risk faktörleri

Nakil öncesi faktörler
Altta yatan hastalığa bağlı düşük kemik yoğunluğu: Renal osteodistrofi Hepatik osteodistrofi Osteoporoz ve son dönem akciğer hastalığı Kalp yetmezliği Diabetes Mellitus Önceden varolan kırık riski İleri yaş Kronik hastalık Kötü beslenme D vitamini eksikliği Hareketsizlik Hiperparatiroidi Hipogonadizm Glukokortikoidler Yaşam stili Sigara Alkol
Nakil sonrası faktörler
İmmüsupresif rejimler Glukokortikoidler Kalsinörin inhibitörleri(siklosporin,takrolimus) Kronik Hastalık Kötü beslenme D vitamini eksikliği İmmobilizasyon Hipogonadizm Yaşam stili Sigara Alkol

Böbrek nakli sonrası oluşan kemik hastalığı yaygın osteoporoz formlarından belirgin bir şekilde ayrılmaktadır. Transplantasyon sonrası hastalardaki kemiğin metabolik bozuklarına 3 faktör etki etmektedir:

*transplantasyondan önce varolan renal osteodistrofi,
transplantasyona özel tedavilerin kemik üzerindeki etkileri ve
transplantasyon sonrası azalmış böbrek fonksiyonunun etkileri .*

2.2.3.1. Böbrek nakli öncesi renal osteodistrofi:

Mineral metabolizması ve kemik yapısındaki değişiklikler ilerleyici böbrek hastalığının temel bulgularındandır. Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda yıllar içinde böbrek fonksiyonunun giderek kaybedilmesi ile serumda giderek yükselen azotlu maddeler ve diğer yıkım ürünlerinin toksik etkileri sonucunda üremik sendrom denilen bir çok belirti ve bulgular ortaya çıkar (48). Böbrek yetmezliğine bağlı kemik hastalıklarının başlıca görünümü hiperparatiroid kemik hastalığı, adinamik kemik hastalığı, miks kemik hastalığı ve osteomalazidir. Sekonder hiperparatiroidi ve yüksek dönüşümlü kemik hastalığı son evre böbrek yetmezliklerinde genellikle bulunur. Hiperparatiroid kemik hastalığında, kemik dönüşümünde gözle görülür bir artış, düzensiz kemik şekli ve alışılmadık kemik hücre artışı bulunur. Düşük dönüşümlü renal osteodistrofide iki farklı görünümde ortaya çıkar: adinamik kemik hastalığı ve düşük devirli osteomalazi. Düşük devirli osteomalazide mineralleşmenin azalması ve kollajen inhibisyonu sonucunda kemik dokuda mineralleşmemiş kemik dokusu azlığı temeldir. Adinamik kemik hastalığında da kemik hacmi düşüktür ve bu düşüklük azalmış mineralleşme ile paraleldir, azalmış osteoid tabaka, azalmış osteoblast sayısı görünürken, osteoklast sayısı ise yüksek, normal, düşük olabilir (49).

Kronik böbrek hastalığında birçok faktör aşırı parathormon (PTH) sekresyonuna katkıda bulunur. Bu faktörler: hipokalsemi, azalmış böbrek kalsitriol üretimi, PTH'un kalsiyum etkisine iskelet direnci, pre-pro PTH gen transkripsiyonundaki değişiklik, paratiroid bezde kalsiyum ve D vitamini ifadesinin azalması, renal fosfor salgısının azalmasına bağlı hiperfosfatemi. Sıklıkla ilerleyici paratiroid hiperplazisi oluşur.

Sonuçta etkilenen hastalarda kemik ağrıları, kırıklar ve güçsüzlük ortaya çıkar. Hiperkalsemiye bağlı yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyon gelişebilir. Kronik böbrek hastalığında kemik yapısındaki değişikliklerin yanı sıra iskelet dışı

kalsifikasyonda görülmektedir. Yapılan çalışmalarda mineral ve metabolik bozukluklar ile kırıklar, kardiovasküler hastalık ve mortalite arasında ilişki saptanmıştır (50).

Kemik hacim anormalliklerinin değerlendirilmesinde kortikal ve süngerimsi kemikleri birbirinden ayırmak önemlidir. Kortikal kemik kaybı daha çok yüksek dönüşümlü kemik hastalığında görülürken, süngerimsi kemik kaybı ise düşük kemik dönüşümlü hastalarda sık görülmektedir. Bu anormallikler kemiğin mineralizasyon ve mekanik gücü gibi iki kritik fonksiyonunda aksamaya neden olur. Kortikal kemik, kemiğin mekanik fonksiyonuna hizmet ederken, süngerimsi kemik ise daha çok metabolik fonksiyonu yerine getirmektedir. Düşük kemik gücü kemikte çatlak ve kırıkla ortaya çıkarken, anormal metabolik aktivite ise damar ve yumuşak doku kalsifikasyonu ile sonuçlanan mineral dengesinin sağlanmasında yetersizlikle karşımıza çıkar (51,52).

D vitamini tedavisi PTH düzeylerini düşürür, kemiğin onarımını sağlarken, kemik yeniden dönüşüm oranını artırır. Osteomalazili son dönem böbrek hastalarının çoğunda D vitamini, mineral veya her ikisinin birden eksikliği kanıtlanmıştır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda D vitamini ve kalsimimetik ajanlar paratiroid hormonu baskılama yoluyla yüksek kemik dönüşümünü engellerler. Renal osteodistrofinin dinamik olgularında, PTH düzeyi normal yada hafif yükselmiştir. Düşük kemik döngüsü olan hastalarda yüksek doz D vitamini ve kalsimimetik kullanımından kaçınmak gerekir (53).

Renal Osteodistrofi tüm bu bozuklukları tanımlamada yetersiz kaldığından 2005 yılında Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease:Improving Global Outcomes=KDIGO) toplantısında Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Hastalığı tanımı geliştirilmiştir (54).

Hedef PTH, kalsiyum ve fosfor değerlerine ulaşmak için 1-3 aylık kalsiyum, fosfor, 3-6 aylık PTH ölçümleri yapılarak izlenmelidir. Ayrıca 25(OH) vitamin D ölçümleride tedavi sırasında izlenmelidir (55).

2.2.3.2. Transplantasyon Sonrası Tedavinin Kemik Üzerine Etkileri:

Solid organ ve kemik iliği nakillerinde sonra kemik yoğunlunda azalmanın bir çok nedeni vardır. Kemik kaybı ilk 6-12 ay döneminde daha hızlı olmaktadır. Nakil sonrası kullanılan immünsupresif ilaçlar osteoporoz gelişiminde risk faktörü olarak tartışılmaktadır (56,57).

Glukokortikoidler:

Böbrek alıcılarında sekonder osteoporoz gelişiminde glukokortikoidlerin rolü bilinmektedir. Steroidler osteoblastlar üzerine direkt toksik olup aynı zamanda osteoklast hücrelerin aktivitesini artırır (58).

Transplantasyon sonrası ilk altı aylık dönemde kemiğin tekrar yapılanmasında glukokortikoide bağlı hızlı kemik kaybı, süngerimsi kemikte meydana gelir. Transplantasyon sonrası erken dönemde kullanılan steroid dozları yüksektir, bu da osteoblast aracılı kemik oluşumunun baskılanmasına ve osteoblast fonksiyonunun engellenmesine neden olabilir. Glukokortikoidlerin kemik rezorpsiyonu üzerine direkt etkileri nispeten daha az belirgindir. Fakat glukokortikoidler, gonadal steroid sentezini engellediği gibi, sekonder hiperparatiroidizme neden olan intestinal ve renal kalsiyum emiliminin azalması aracılığıyla da, dolaylı da olsa kemik rezorpsiyonunu artırır. Buna ek olarak glukokortikoidler osteoprotegerin-RANK-L sistem aracılığıyla osteoklast sentezini artırır. Transplantasyon sonrası 22 ve 160'ıncı günde yapılan erken kemik biopsilerinde osteoblastogenezis ve erken osteoblast programlanmış hücre ölümü (apoptozis) rapor edilmiştir. Glukokortikoidler osteoblast çoğalmasını, fonksiyonunu (tip1 kollagen, IGF-1 ve osteokalsin seviyesini düşürerek) ve yaşam süresini (osteoblast apoptozisine neden olarak) düşürerek kemik oluşumunu engellemektedir. İntestinal kalsiyum emilimini azaltan ve üriner kalsiyum salınımını artıran (olumsuz kalsiyum dengesine neden olan) glukokortikoidin ek etkileri hiperparatiroidizm gelişmesidir. Bel omurları kütledeki kaybın kortikosteroidin kısa süreli yoğun kullanımını gerektiren tedavilerde ve günlük kullanımının toplam dozları ile bağlantısı olmasına rağmen, altı yıldan uzun süreli kullanımda bile kırık riski ile bağlantı kurulamamıştır. Buna rağmen glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerine en az etkisi olması için böbrek nakli hastalarında en düşük dozda ya da hiç kullanılmaması yönünde çalışılmalıdır (59,60,61,62).

Kalsinörin inhibitörleri:

Takrolimus ve siklosporin kullanımı ile osteoporoz arasında ilişki deneysel fare deneylerinde gösterilmesine rağmen, böbrek nakli sonrası yapılan populasyon çalışmalarında kalsinörin inhibitörlerin kullanımı ile osteoporoz ve kırık riski arasında ilişki saptanamamıştır. Fare testlerinde, siklosporin, kemik kaybına neden olan

osteoklastik aktiviteyi, osteoblast aktivitesinden daha fazla stimüle etmektedir. Fakat bu etkiler paratiroidektomi sonrası azalmaktadır (63,64).

Siklosporin tedavisinin etkilerinin karşılaştırıldığı değişik çalışmalarda, normal ve üremik fareler arasında kemik yoğunluğunun benzer olduğu görülmüştür (65).

Böbrek Nakli yapılan 139 hastada yapılan bir çalışmada serum alkalen fosfataz seviyesinde nakil sonrası 8 ± 6 ay sonrasında sıçrama gösteren ve 16 ± 10 ay sonrasında ise normal aralığını aşan bir artış görülmüştür. Siklosporinle birlikte glukokortikoidin düşük doz veya hiç olmadığı rejimle yapılan başka bir çalışmada, kemik mineral yoğunluğundaki azalma, glukokortikoidin ayrılmasıyla sona ermiştir. Bu hastalarda serum $1,25$ (OH) $_2$ D vitamini seviyesi normalleşmesine rağmen, serum PTH, transplantasyon sonrası bir-iki yıl yüksek kalmıştır (66).

Siklosporin A'ya bağlı sekonder osteoporoz gelişimi üzerine yapılan çalışmalar çelişkilidir. Böbrek transplant alıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, nakilden iki yıl sonra toplam siklosporin kullanımı, kortikosteroidden bağımsız bir etki ile kemik kaybına neden olurken, diğer bir çalışmada ise glukokortikoid verilmeksizin siklosporin alan grupta herhangi bir kemik kaybı görülmemiştir (67,68).

Takrolimus tedavisi, fare modellerinde yüksek kemik dönüşümü ile bağlantılı olan şiddetli süngerimsi kemik kaybı ile sonuçlanmıştır (69). Çalışmalar takrolimusun kemik üzerindeki olumsuz etkilerini gösterse de, insanlarda böyle bir etkiye sahip olmadıklarını vurgulamıştır. Böbrek naklinin ileri dönemlerinde kortikosteroidlerin günlük 5 mg'ın altında verilmesiyle osteoblast fonksiyonunda bir iyileşmenin, sonunda kemik oluşum ve yeniden yapılanmasının olmasıyla, kemik yoğunluğunda düzelme görülür.

Nakilden sonra geç dönemde kemik kaybı oranı yavaşlar, ağırlıklı olarak süngerimsi kemik bulunan bölgelerde belki biraz iyileşme gözlenebilir (70).

Kalsinörin inhibitörleri genellikle glukokortikoidlerle kullanıldığından bunlara bağlı kemik etkilerinin insanlarda değerlendirilmesi zordur. Steroidsiz rejimlerin geliştirilmesi böbrek alıcılarında kemik metabolizmasıyla ilgili bazı klinik sorulara cevap olacaktır.

2.2.3.3. Azalmış böbrek fonksiyonunun kemik üzerine etkileri:

Böbrek nakli sonrası azalmış böbrek fonksiyonunun izole edilen etkileri konusunda sınırlı sayıda bilgilere rağmen, transplantasyon sonrası glomerüler filtrasyon oranı < 70

ml/dk/1.73 m² olan hastalar inatçı veya kendiliğinden gelişen hiperparatiroidizmin için artan bir risk altındadır (71).

Serum parathormon ve glomerüler filtrasyon oranı arasındaki ilişkide, GFH daha düşük olan böbrek alıcılarında PTH'un daha yüksek olduğu ve buna bağlı olarak kemik yoğunluğunun ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Böbrek nakli sonrasındaki ilerleyen süreçte (5 yıldan sonraki uzun süre), böbrek fonksiyonundaki kayıpla birlikte tıpkı nakilden önceki kemiğin histolojik yapısındaki anormallikler gelişir. Böbrek naklinden sonra bazen kalıcı hiperparatiroidi gelişebilir (72,73,74). Bazı raporlarda kalıcı hiperparatiroidinin %30-50 olduğu bildirilmiştir (75).

Çalışmamızı; literatürde kesin kanıya varılamamış olan böbrek nakli sonrası KMY'nun hastalarımızdaki durumunu değerlendirmemizin yararlı olacağını düşünerek planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza OMÜ Tıp Fakültesinde böbrek nakli polikliniğinde takip edilen, 1997-2010 yılları arasında canlı verici veya kadavradan böbrek nakli yapılan 92 hasta alındı. Hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların nakil öncesi yaş, cins, vücut kitle indeksleri (VKİ), böbrek hastalığının nedeni, böbrek hastalığı başlama yaşı, nakil öncesi renal replasman tedavisi alıp almadığı, almışsa süresi, daha önceden böbrek nakli olup olmadığı, kemik hastalığına bağlı ilaç kullanma öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü, kadın hastalarda menapoz öyküsü sorgulandı. Bu dönemde nakil öncesi son yapılan rutin testler kaydedildi.

Tüm hastaların böbrek nakli ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü arası geçen süre, böbrek hastalığının başlama yaşı, donörün canlı veya kadavra olması, daha önceden nakil öyküsü, nakil sonrası rejeksiyon amaçlı anti-timosit globulin (ATG) ve kısa süreli yoğun steroid kullanımı, kemik mineral yoğunluğu ölçümüne kadar kullanılan antirejeksiyon ilaçlarının toplam dozları, yine bu dönem menapoz, alkol, sigara kullanım öyküleri, paratiroidektomi öyküsü, rutin laboratuvar tetkikleri kaydedildi.

Hastalara nakil sonrası 6 ay ile 61 ay arası, ortalama 28 ay sonra KMY ölçümleri yapıldı.

Hastalara OMÜ tıp Fakültesi nükleer Tıp kliniğinde dual- enerji X -ışını absorpsiyometri yöntemi ile (HOLOGOGİC Discovery W ,USA) KMY ölçümleri yapıldı. Femur ve lomber vertebraların ölçümleri sonucu T skoruna göre hastalar üç gruba ayrıldı, bulunan en küçük değer esas olarak kabul edildi. Sonuçlar Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından önerilen tanımlamalara uygun olarak kaydedildi (Tablo 4).

Tablo 4: WHO tarafından KMY değerleri ve kırık varlığına göre yapılan tanımlamalar

KMY durumu	SD	T-skoru
Normal	1 ve <1	-1 ≤
Osteopeni	1-2.5	-1 - -2.5
Osteoporoz	2.5 ve >2.5	≤ -2.5
Şiddetli osteoporoz	2.5 ve >2.5 ve	≤ -2.5 ve
	bir ya da daha fazla kırık	bir ya da daha fazla kırık

*KMY; Kemik mineral yoğunluğu

*SD : Standart sapma değerleri genç erişkin KMY ortalamalarına göre. Normalden her bir standart sapma %10-15'lik kemik mineral kaybına ve kırık riskinin iki kat artmasına karşılık gelir.

Nakil öncesi son bakılan laboratuvar değerleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Nakil öncesi bakılan son laboratuvar değerleri

Parametre	En küçük değer	En büyük değer	Ortalama değer
Glukoz (mg/dl)	60	253	89 ± 26,4
BUN (mg/dl)	12	142	64 ± 26,8
Kreatinin (mg/dl)	3,7	2,4	9 ± 3,2
Kalsiyum (mg/dl)	4,5	11,4	9 ± 1,12
Fosfor (mg/dl)	1,7	13	5,7 ± 2,04
Alkalenfosfataz (U/L)	5,2	1320	239 ± 203,7
PTH (pg/ml)	10,9	2500	580 ± 7,6
AST (U/L)	2,6	48	14,9 ± 7,6
ALT (U/L)	3	104	16,3 ± 13,7
Hemoglobin (g/dl)	5,40	16,7	11,4 ± 72,1
Lökosit (bin/uL)	3290	12800	6700 ± 1887
Platelet (bin/uL)	87000	550000	210000 ± 82663
Total kolesterol(mg/dl)	87	299	166 ± 44,3
Trigliserit(mg/dl)	41	877	174 ± 120,3
Ürikasit(mg/dl)	1,9	10,4	5,91 ± 1,78
Albümin (g/dl)	3,28	6,8	4,2 ± ,503

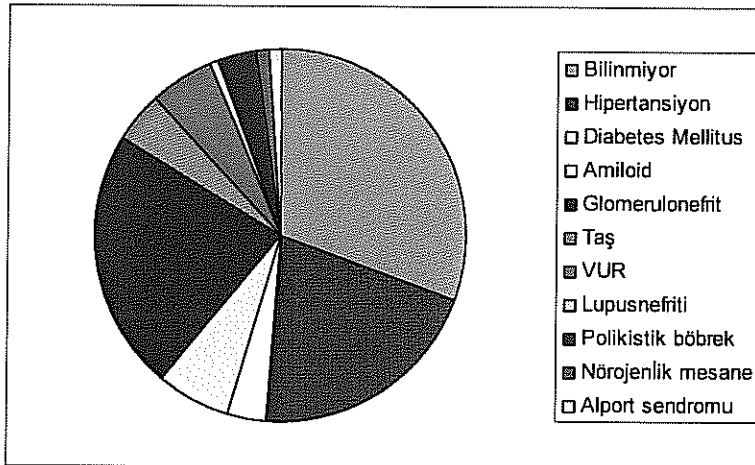
Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 16 paket programı kullanılmıştır. Çalışmamızda istatistiksel yöntem olarak tanımlayıcı istatistik, ki kare testi ve Mann Whşney-U testi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

4.SONUÇLAR

Hastaların 57'si (%62) erkek, 35'i (%38) kadındı. Hastaların yaşları 19-62 arasında, yaş ortalaması $36 \pm 10,5$ yıl idi. Erkeklerin yaş ortalaması 46,2 yıl, kadınların 46,8 yıld. Nakil öncesi VKİ'leri $15,8-32,8$ kg/m^2 arasında, ortalama $23,5 \pm 3,8$ kg/m^2 idi. Hastaların 16'sına (%17,4) önleyici transplantasyon yapıldı, 76 hasta (%82,6) hemodiyaliz ve/veya periton diyalizi sonrası nakil oldu. Kadavradan böbrek nakli yapılan hasta sayısı 19 (%20,7), canlıdan 73'tü (%79,3). Nakil öncesi renal replasman tedavisi alan hastalarda hemodiyaliz süresi; 0-156 ay ortalama $34,4 \pm 42,1$ ay, periton diyaliz süresi; 0-96 ay ortalama $3,8 \pm 14,3$ ay idi. Böbrek hastalığının başlama yaşı 6-57 arasında olup ortalaması $27 \pm 10,5$ idi. bir hasta (%1,1) daha önceden bir kez daha nakil olmuştu.

Hastaların böbrek yetmezliği sebebi 28'inde (%30,4) bilinmiyordu, 21'inde (%22,4) glomerulonefrit, 19'unda (%20,7) hipertansiyon, 6 hasta'da (%6,5) amiloid, 5 hastada (%5,4) vezikoureteral reflü (VUR), 4 hastada (%4,3) taş, 3 hastada (%3,3) polikistik böbrek hastalığı (PKBH), 3 hastada (%3,3) diyabetes mellitus, 3 hastada (%3,3) alport sendromu, nörojenik mesane, lupus nefriti vardı. Grafik1'de böbrek yetmezliği etiyojileri verilmiştir.

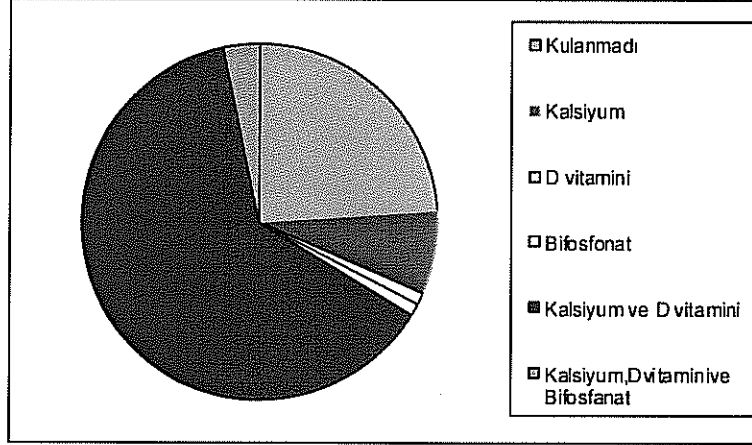
Grafik1:Böbrek yetmezliğinin nedenleri



Nakilden önce 22 (%23,9) hasta kemik mineral metabolizması ile ilgili ilaç kullanmamıştı. En fazla kullanılan ilaç, 58 (%63) ile kalsiyum ve D vitamini

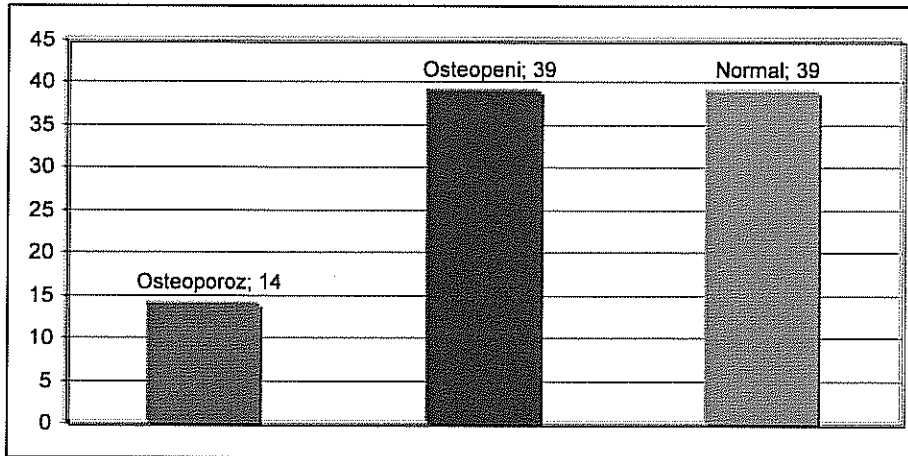
kombinasyonuydu. Nakil öncesi kemik mineral metabolizması ile ilgili kullanılan ilaçlar grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 2:Nakil öncesi kullanılan kemik mineral metabolizması ile ilgili ilaçlar



Femur ve/veya lomber vertebrada gözlemlenen KMY değerleri; 39 (%42,4) hasta normal, 39 (%42,4) hasta osteopeni ve 14 (%15,2) hastada osteoporoz tespit edildi (Grafik 3).

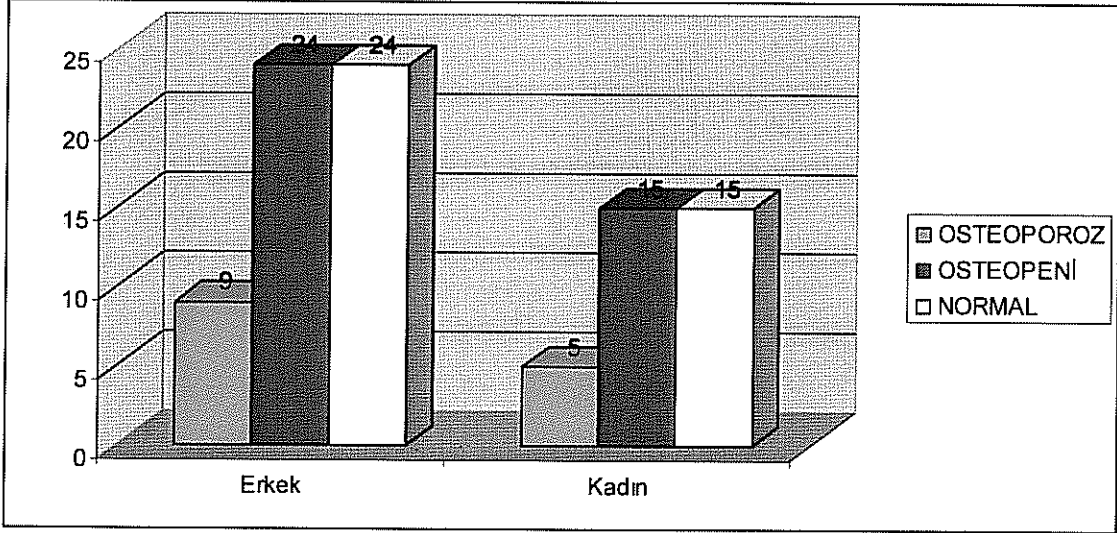
Grafik 3:KMY ölçüm sonuçları



Osteoporoz tespit edilen hastaların 9’u (%64,3) erkek, 5’i (%35,7) kadındı. Osteopenili hastalardan 24’ü (%61,5) erkek,15’i (%38,5) kadındı. Cinslere göre KMY sonuçları grafik 4’de gösterilmiştir. Erkeklerde osteoporoz oranı %15,7, kadınlarda

%14,2, erkeklerde osteopeni oranı %42,1, kadınlarda osteopeni oranı %42,8'di (grafik 4).

Grafik 4: Cinslere göre hastaların KMY sonuçları.



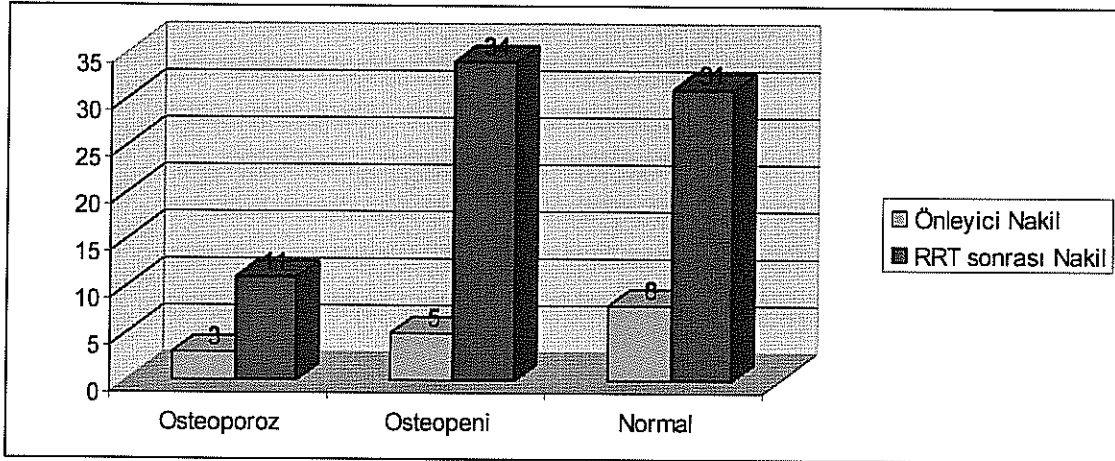
Hastaların KMY ölçümü yapıldığı zamanki yaşları, böbrek hastalığının başlama yaşı, VKİ ile KMY sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6:Hastaların yaşı, böbrek hastalığının başlama yaşı ve VKİ'ne göre KMY sonuçları

KMY sonucu	Hasta özellikleri	Hasta sayısı	Enküçük değer	En büyük değer	Ortalama
Osteoporoz	Hasta yaşı	14	19	60	36,14 ± 13
	Nakil öncesi VKİ (kg/m ²)	14	15	28	21,94 ± 3,4
	Böbrek hastalığının başlama yaşı	14	14	48	28,35 ± 10,2
Osteopeni	Hasta yaşı	39	22	57	36,7 ± 9,9
	Nakil öncesi VKİ(kgm ²)	39	18	33	23,8 ± 3,8
	Böbrek hastalığının başlama yaşı	39	14	52	27,9 ± 9,3
Normal	Hasta yaşı	39	20	62	35,4 ± 10,4
	Nakil öncesi VKİ (kg/m ²)	39	18	32	24,0 ± 3,6
	Böbrek hastalığının başlama yaşı	39	6	57	25,6 ± 11,8

Osteoporozlu hastaların 11'i (%78,6), osteopenili hastaların 34'ü (%87,2) HD ve/veya PD replasmanı yapılırken nakil olmuştu. Osteoporozlu hastaların 3'ü (%21,4), osteopenili hastaların ise 5'i (%12,8) önleyici nakil olmuştu. KMY normal hastaların 8'i (%20,5) önleyici nakil, 31'i (%79,5) renal replasman tedavisi olarak (RRT) hemodiyaliz (HD) ve/veya periton diyalizi (PD) alırken böbrek nakli olmuştu. Osteoporozlu grupta PD yapılan hasta yoktu (Grafik 5).

Grafik 5:Nakil öncesi önleyici nakil/RRT alma durumu ile KMY sonuçlarının karşılaştırılması



Osteoporozlu grupta nakil öncesi ortalama HD süresi 40 aydı, bu grupta PD olan hasta yoktu. Osteopenili grupta HD süresi ortalama 36,6 ay, PD süresi ise ortalama 5,6 aydı. KMY normal olan grupta HD süresi ortalama 30,1 ay, PD süresi ise 3,4 aydı.(Tablo 7)

Tablo 7:KMY ile renal replasman zamanları arası ilişki

KMY sonucu	Sayı	Renal replasman tedavisi	En küçük (ay)	En büyük (ay)	Ortalama (ay)
Osteoporoz	14	HD	0	120	40 ± 42
		PD	0	0	0
Osteopeni	39	HD	0	156	36,6 ± 44,8
		PD	0	96	5,6 ± 18,9
Normal	39	HD	0	126	30,1 ± 39,9
		PD	0	48	3,4 ± 10,9

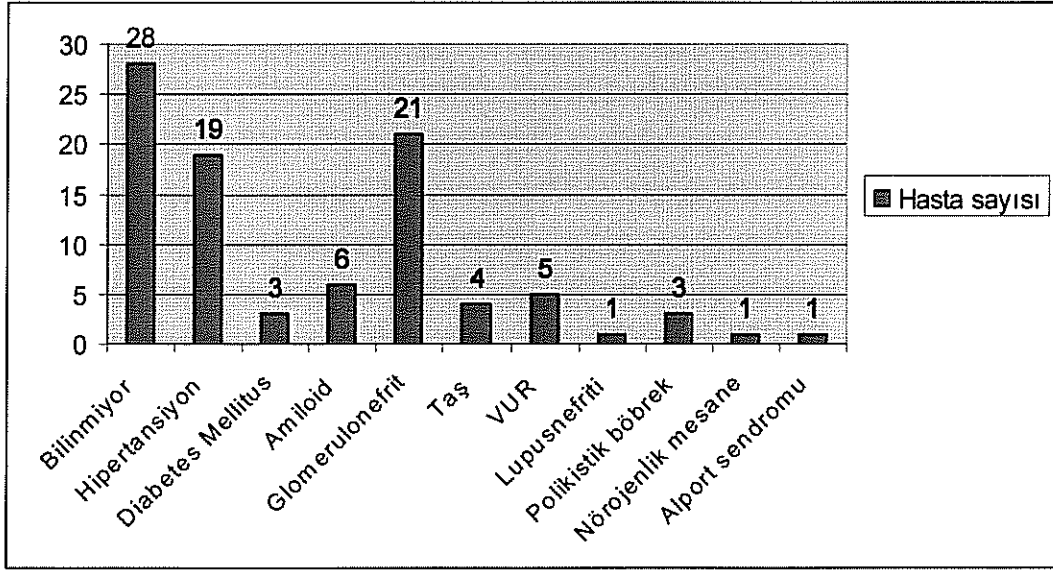
Tablo 8’de ise böbrek nakli öncesi , yalnız hemodiyaliz ve yalnız periton diyaliz yapılan hastaların KMY değerleri gösterilmiştir. Osteoporoz grubunda hemodiyaliz tedavi süresi daha uzun olmasına rağmen istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) .Böbrek nakli öncesi periton diyalizi yapılan hasta grubunda ise tedavi süresi daha kısa; ancak bunlarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8: Yalnız HD veya yalnız PD yapılan hastalarda tedavi süresi ile KMY sonuçları arası ilişki.

Renal replasman tedavisi	KMY sonucu	Sayı	En az(ay)	En fazla(ay)	Ortalama(ay)
Hemodiyaliz	Osteoporoz	11	2	120	49,6
	Osteopeni	31	0	156	42,4
	Normal	29	0	126	38
Periton diyalizi	Osteoporoz	11	0	0	0
	Osteopeni	31	0	42	1,93
	Normal	29	0	24	1,5

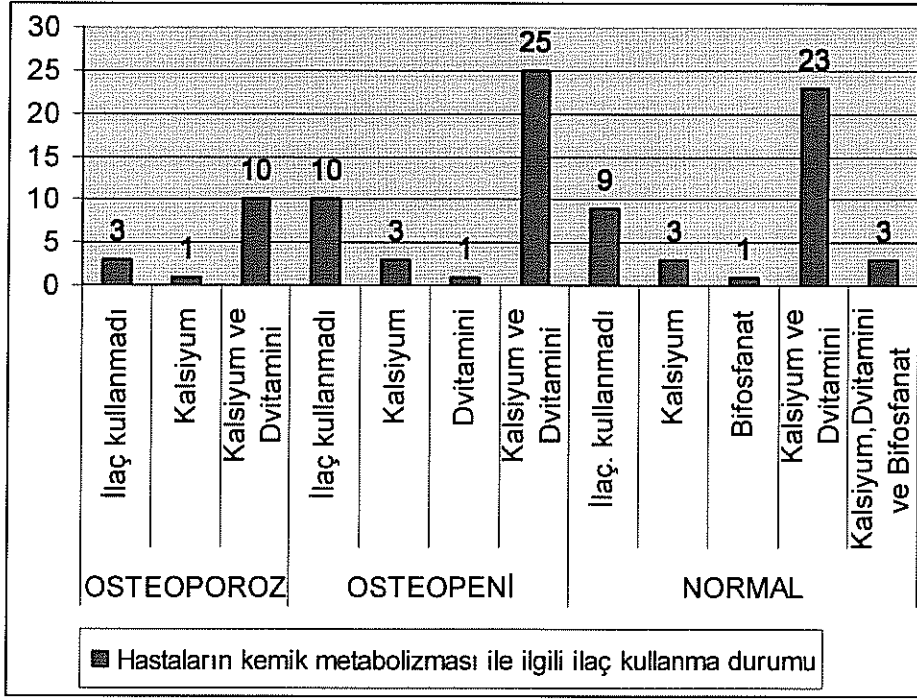
Çalışmaya alınan hastaların KBH nedenlerine baktığımızda, osteoporoz grubunda 9 (%64,3) hastanın nedeni bilinmiyordu, osteopeni grubunda 11 (%28,2) hasta ile HT en sık neden olarak dikkati çekmişti. Normal grupta 12 (%30,8) hasta yine nedeni bilinmeyen KBH olarak tespit edilmişti. KMY sonuçlarına göre böbrek hastalığının primer sebepleri arasındaki ilişki grafik 6’da gösterilmiştir.

Grafik 6:KMY sonuçlarına göre primer böbrek hastalığı nedenleri



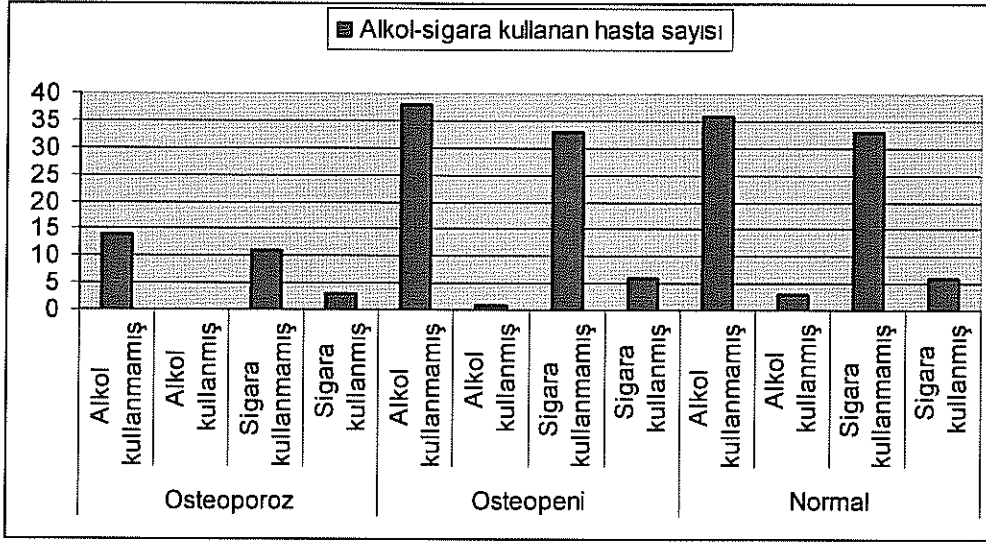
Osteoporozlu hastaların 10 (% 71.4)'unda nakil öncesi kalsiyum ve D vitamini kullanım öyküsü varken, bu oran KMY normal olan grupta 23'tü (%59). Kemik mineral yoğunluğunu etkileyen ilaç kullanma durumu ile KMY sonuçları arasındaki ilişki grafik 7'de gösterilmiştir.

Grafik 7: Kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanma durumu ile KMY sonuçları arasındaki ilişki.



Böbrek nakli öncesi 4 hasta (%4,3) alkol kullanıyordu. Osteoporozlu hastaların hiçbirinde alkol kullanımı yokken, osteopenili grupta 1(%2,6), KMY normal grupta ise 3 (7,7) hasta alkol kullanıyordu. Böbrek nakli öncesi 15 hasta (%6,3) sigara kullanıyordu. Sigara kullanımı osteoporoz'da 3 (%21,4),osteopenide 6 (%15,4), normal Grupta da 6 (%15,4) idi. KMY sonuçları ile alkol ve sigara kullanımı arasında istatistiksel bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Grafik 8).

Grafik 8:Alkol ve sigara kullanımının KMY sonuçları ile ilişkisi



Kadın hastaların 11'inde (%31,4) menapoz vardı. Osteoporozlu 14 hastanın 5'i (%35,7) kadındı ve bunların 3'ünde (%21,4) menapoz vardı. Osteopenili 39 hastanın 16'sı (%41) kadın olup bunların da 6'sında (%15,4) menapoz vardı. KMY normal grupta hasta sayısı 39 olup, 14'ü (%35,9) kadındı ve bunların 2'sinde (%5,1) menapoz vardı.

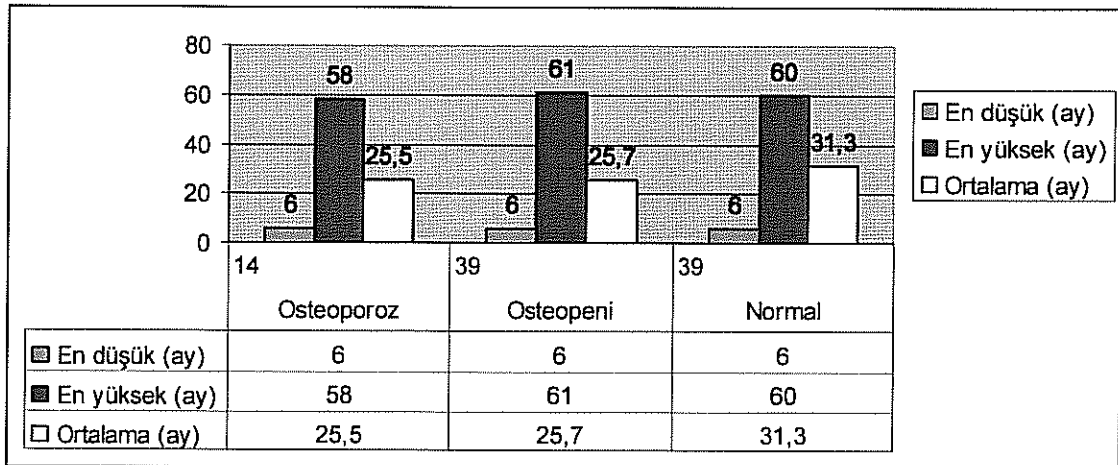
Osteoporozlu hastaların 11'i (%78,6), osteopenili grubun 30'u (%76,9), KMY normal grubun 32'si (%82,1) canlı vericiden nakil olmuştu. Vericinin kadavra ve canlı olması ile KMY sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Vericinin kadavra ve canlı olması ile KMY sonuçları arasında ilişki tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9:Kadavra ve canlı vericilerde KMY sonuçları

KMY sonucu	Verici	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)	P değeri
Osteoporoz	Kadavra	3	21,4	p>0,05
	Canlı	11	78,6	
	Toplam	14	100,0	
Osteopeni	Kadavra	9	23,1	p>0,05
	Canlı	30	76,9	
	Toplam	39	100,0	
Normal	Kadavra	7	17,9	p>0,05
	Canlı	32	82,1	
	Toplam	39	100,0	

Böbrek naklinden sonra KMY ölçümüne kadar geçen süre osteoporozlu hastalarda ortalama $25,5 \pm 17,9$ ay, osteopenili grupta $25,7 \pm 16,3$ ay, normal grupta $31,3 \pm 18,1$ aydı. Nakilden sonraki ilk aylarda osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı zamanla azalmaktadır; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik9) .

Grafik 9:Nakilden sonra KMY ölçümüne kadarki süre ile KMY sonuçları arası ilişki



Böbrek naklinden sonra KMY ölçümüne kadar geçen sürede kullanılan toplam steroid, takrolimus, mikofenolat mofetil, siklosporin ve sirolimus düzeyleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10:Böbrek nakli sonrasında kullanılan immünsupresiflerin toplam dozları

	Sayı	En küçük (mg)	En büyük (mg)	Ortalama (mg)
Toplam steroid dozu	92	1220	11800	4747 ± 2622
Toplam takrolimus dozu	85	592	15950	2810 ± 2212
Toplam siklosporin dozu	08	44050	287000	133221 ± 79326
Toplam MMF dozu	91	123800	8880000	1353048 ± 1240108
Toplam sirolimus dozu	01	2190	2190	2190

Toplam steroid kullanımı Osteoporoz grubunda ortalama 4330 ± 2506 mg, osteopeni olan grupta 4733 ± 2619 mg, normal grupta 4911 ± 2713 mg'dı. Tacrolimus kullanımı osteoporoz grubunda ortalama 2193 ± 1281 mg, osteopeni olan grupta 2688 ± 1840 mg, normal grupta 3685 ± 3200 mg'dı. MMF kullanım osteoporoz grubunda ortalama 1600997 mg, osteopeni olan grup'da 1295607 ± 966608 mg, normal grupta ise 1320011 ± 932572 mg'dı. Sirolimus kullanan bir hastamız vardı, toplam 2190 mg sirolimus kullanan bu hastamızda osteopeni vardı. Rejeksiyonu önlemek amacıyla kullanılan ilaçların toplam dozları ile KMY sonucu elde edilen üç grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Kullanılan immun supresif ilaçların toplam dozları ile KMY sonuçlarının karşılaştırılması tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Toplam immünsupresif dozları ile KMY ilişkisi

KMY sonucu		Hasta sayısı	En düşük mg	En yüksek mg	Ortalama mg
Ostaeoporoz	Toplam steroid dozu	14	1220	10400	4330 ±2506
	Toplam takrolimus dozu	13	630	4700	2193±1281
	Toplam MMF dozu	14	142000	8880000	1600997±2316513
	Toplam sirolimus dozu	0	,00	,00	,0000
Osteopeni	Toplam steroid dozu	39	1285	11800	4733±2619
	Toplam takrolimus dozu	35	592	8828	2688±1840
	Toplam MMF dozu	38	162000	4596000	1295607±966608
	Toplam sirolimus dozu	1	2190	2190	2190
Normal	Toplam steroid dozu	39	1500	11095	4911±2713
	Toplam takrolimus dozu	37	672	15950	3685±3200
	Toplam MMF dozu	39	123800	3290000	1320011±932572
	Toplam sirolimus dozu	0	,00	,00	,0000

Rejeksiyonu önlemek amacıyla nakil sonrası osteoporoz grubunda 2 (%14.3) hasta puls steroid, 3 (%21,4) hasta ATG almıştı. Osteopenili grupta 4 (%10.3) hasta puls steoid, 12 (%30,8) hasta ise ATG almıştı. Normal grupta puls steroid alan hasta sayısı 3 (%7.7), ATG alan hasta 7 sayısı (%17.9) idi. Puls steroid ve ATG alan hastalar, KMY

sonuçları ile karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12:ATG ve Puls steoid alanlarda KMY

Osteoporoz		Hasta sayısı	Yüzde (%)
	Puls Steroid almadı	12	85,7
	Puls Steroid aldı	2	14,3
	Toplam	14	100
	ATG almadı	11	78,6
	ATG aldı	3	21,4
	Toplam	14	100
Osteopeni	Puls Steroid almadı	35	89,7
	Puls Steroid aldı	4	10,3
	Toplam	39	100
	ATG almadı	27	69,2
	ATG aldı	12	30,8
	Toplam	39	100
Normal	Puls Steroid almadı	36	92,3
	Puls Steroid aldı	3	7,7
	Toplam	39	100
	ATG almadı	32	82,1
	ATG aldı	7	17,9
	Toplam	39	100

KMY yapılan dönemde rutin laboratuvar test sonuçları tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13:KMY ölçümü döneminde bakılan son laboratuvar değerleri

Parametre	En küçük değer	En büyük değer	Ortalama değer
Glukoz (mg/dl)	65	180	95 ± 17,5
BUN (mg/dl)	8,4	46	16 ± 6,92
Kreatinin (mg/dl)	,61	2,96	1,2 ± ,44689
Kalsiyum (mg/dl)	7,8	12,5	9,5 ± ,70041
Fosfor (mg/dl)	1,4	4,8	2,9 ± ,627
Alkalen fosfataz(U/L)	12,9	176	88 ± 32,2
PTH (pg/ml)	11,8	734	112 ± 105,4
AST (U/L)	9,3	50,8	19,1 ± 6,6
ALT (U/L)	7,3	73,5	221 ± 14,7
Hemoglobin (g/dl)	8,5	17,1	13,4 ± 2,1
Lökosit (bin/ul)	2800	15600	7890 ± 25,42
Platelet (bin/ul)	123000	491000	240780 ± 67711
Total kolesterol(mg/dl)	100	300	188 ± 42,9
Trigliserit (mg/dl)	48	588	172 ± 100
Ürik asit (mg/dl)	2,6	11	6 ± 1,6
Albümin (g/dl)	3,3	5,7	4,6 ± ,36521

VKİ, yaş, nakil sonrası geçen süre, paratiroidektomi olma, toplam steroid dozu, KMY zamanında ölçülen serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, nakilden sonra kemik metabolizması ile ilgili ilaç kullanımı, PTH düzeyi ile lomber ve femur T skoru arasında istatistiksel anlamda bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14-15-16-17-18-19-20-21).

Tablo:14:Vücut kitle indeksi ile KMY ilişkisi

Nakil öncesi VKİ	Sayı	En küçük	En büyük	Ortalama T skoru	P Değeri
Nakil öncesi VKİ 18,4 kg/m ²	3	-3,40	-2,00	-2,6667	P>0,05
Nakil öncesi VKİ 18,5-24,9 kg/m ²	62	-3,40	,90	-1,3455	
Nakil öncesi VKİ 25-29,9 kg/m ²	18	-3,10	1,00	-1,2111	
Nakil öncesi VKİ 30-39,9 kg/m ²	9	-1,90	1,10	-,6000	

Tablo:15:Hasta yaşı ile KMY ilişkisi

Hasta yaş grupları	Sayı	En küçük KMY T skoru	Enbüyük KMY T skoru	ortalama KMY T skoru	P Değeri
Yaş: 15-30	28	-3,40	,30	-1,4786	P>0,05
Yaş:31-40	35	-2,60	1,10	-,9449	
Yaş:41-50	20	-3,10	,90	-1,4475	
Yaş:51-60	8	-2,70	-,80	-1,8500	
Yaş:61-99	1	-,40	-,40	-,4000	

Tablo:16:Nakil sonrası geçen süre ile KMY ilişkisi

	Hasta sayısı (n)	En küçük KMY T skoru	En büyük KMY T skoru	ortalama KMY T skoru	P Değeri
Nakil sonrası geçen süre:0-11 ay	21	-2,70	,90	-1,3619	P>0,05
Nakil sonrası geçen süre:12-35 ay	44	-3,20	1,10	-1,2816	
Nakil sonrası geçen süre:36 ve üstü	27	-3,40	,30	-1,2456	

Paratiroidektomi yapılan hasta sayısı altı idi. Bu hastalarla paratiroidektomi olmayan hastaların KMY sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 17:Paratiroidektomi ile KMY sonuçları arasındaki ilişki

	Hasta sayısı (n)	Ortalama KMY T skoru	P Değeri
Paratiroidektomi olmadı	86	-1,2933	P>0,05
Paratiroidektomi oldu	6	-1,2333	

Nakil sonrası KMY ölçümüne kadar geçen sürede kullanılan toplam steroid dozu yüksek olan hastalarda femur ve lomber T skoru, steroid dozu düşük olan hastalardan daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18: Toplam steroid dozu ile T skoru arası ilişki

Toplam steroid dozu	Femur ve lomber T skoru	P Değeri
4999 mg ve altı	-1,22	P>0,05
5000 mg ve üstü	-1,48	

KMY ölçümü yapılan dönemde kreatinin, kalsiyum, fosfor , alkalen fosfataz ile T skor arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19:T skoru ile serum kreatinin , kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı (n)	Ortalama T skoru	P değeri
Kreatinin:<1,4 mg/dl	72	-1,32	P>0,05
Kreatinin:>1,41 mg/dl	20	-1,16	
Kalsiyum:9,99 mg/dl	68	-1,26	
Kalsiyum:10 mg/dl	24	-1,37	
Fosfor :2,99 mg/dl	49	-1,25	
Fosfor :3 mg/dl	43	-1,32	
Alkalen fosfataz:99,9 U/L	66	-1,13	
Alkalen fosfataz:100 U/L	26	-1,68	

Nakil sonrası kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı ile T skoru arasında, ilaç kullanan hastalarda kullanmayanlara oranla T skoru daha düşüktü; ancak

istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu düşüklüğün nedeni, daha önceden osteoporozlu hastalarda kalsiyum, D vitamini ve bifosfanat kullanımı olduğu düşünüldü (Tablo 20).

Tablo 20:Nakil sonrası kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı ile T skoru arasındaki ilişki

	Hasta sayısı	Ortalama T skoru	P Değeri
Kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmamış	84	-1,24	P>0,05
Kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmış	8	-1,72	

KMY zamanı ölçülen PTH düzeyi ile T skorları karşılaştırıldığında yüksek PTH düzeyi olan hastaların ortalama T skoru, düşük PTH düzeyi olan hastalardan daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).(Tablo 21)

Tablo 21:Parathormon ile T skoru arası ilişki

	Hasta sayısı (n)	Ortalama T skoru	P Değeri
PTH.<99,9 pg/ml	57	-1,27	P>0,05
PTH >100 pg/ml	34	-1,30	

5.TARTIŞMA

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan bir halk sağlığı sorunudur (1). Ülkemizde Chronice Renal Disease in Turkey (CREDIT) çalışması sonuçlarına göre normal populasyonun 18 yaş üstünde %5,2'sinde GFH değerinin 60ml/dk'nın altında olduğu, erken evreleri de içeren KBH oranının yaklaşık %12-13 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların önemli bir kısmı son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan kaybedilse de, giderek artan sayıda hastaya böbrek yerine koyma tedavileri gerekmektedir (13). KBH'da tedavinin temel amacı; hastaya en uzun ve olabildiğince kaliteli bir yaşam sunabilmektir. Bu amaçla hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli hastalara uygulanan tedavi seçenekleridir. Kronik böbrek hastalarının (KBH) eğitimi, hasta sonuçlarının düzelmesi ve maliyeti düşürmesi açısından önemlidir. Ulusal Böbrek Vakfı- Diyaliz Sonuçları Kalitesi Girişimi (National Kidney Foundation- Dialysis Outcomes Quality Initiative, NKF-DOQI) tarafından yayımlanan kılavuzlarda, KBH'na sahip kişilerin ve ailelerinin evre IV'e (glomerüler filtrasyon oranı 30 ml/dakika/1.73m²'nin altına inmesi) ulaştığında tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilerek, hastanın tercihinine göre hazırlıkların planlanması önerilmektedir. Evre V (glomerüler filtrasyon oranı 15 ml/dakika/1.73m²'nin altına inmesi) KBH'nda ise; hastanın tedaviden göreceği yarar, risk, dezavantajlar değerlendirilerek, bu tedavilere başlamanın zamanlaması belirlenir (76).

Günümüzde böbrek nakli, hasta rehabilitasyonunun üst düzeyde oluşu ve yaşam süresine olan olumlu etkileri nedeni ile diyaliz yöntemlerine göre son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavi yöntemidir. Halen dünyada yılda 30.000 böbrek nakli yapılmaktadır. Toplam günümüze kadar böbrek transplantasyonlu hasta sayısı 900.000 hatta muhtemelen daha da fazladır (21).

Dünyada ilk böbrek nakli 1954 yılında Boston'da cerrahlar J.E.Murray,J.H.Harrison ve nefrolog J.P.Merrill tarafından tek yumurta ikizlerinden yapıldı (23), Ülkemizde ilk böbrek nakli girişimi Necdet Koçak ve ekibi tarafından başlatılmış iki olgu ile sınırlı bu denemeden sonra (24) ilk başarılı organ nakli 1974 yılında Haberal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (25). Ülkemizde, TND' nin kayıtlarına göre 2010 yılı sonuna kadar toplam, 13665 hastaya böbrek nakli yapılmıştır.

Ülkemizde 2010 yapılan böbrek nakillerinin %76' sı canlı, % 24' ü ise kadavradan gerçekleştirilmiştir (16).

Böbrek yetmezliği nedenleri ülkelere göre farklılıklar gösterse de genel olarak en sık görülen nedenler arasında kronik glomerulonefrit, diyabetik nefropati, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati ve interstisyel nefritler ve nadiren de kalıtsal böbrek hastalıkları vardır. Ülkemizde böbrek yetmezliği nedenleri arasında %20-25 etyolojinin belirsiz olduğu, diğer nedenler olarak diyabetik nefropati, kronik glomerulonefrit, hipertansiyon ve kronik pyelonefrit/interstisyel nefrit dikkati çekmektedir (5). Bizim hastalarımızda böbrek yetmezliği sebebi 28'inde (%30,4) bilinmiyordu, 21'inde (%22,4) glomerulonefrit, 19'unda (%20,7) hipertansiyondu. Hastaların 6'sında (%6,5) amiloid nefropati, 5'inde (%5,4) Vezikoureteral reflü, 3 hastada (%3,3) diyabetik nefropati, 3 hastada (%3,3) polikistik böbrek hastalığı ve kalan 3 hastada alport sendromu,nörojen mesane, lupus nefriti vardı.

Böbrek nakli yapılan hastalar, nakil sonrası birçok değişik nedene bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalmaya maruz kalabilirler. Böbrek nakli sonrasında osteoporoz sık görülen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok çalışmada böbrek alıcılarında kemik kitlesinde azalma gözlenmiştir (77,78,79,80). Bizim çalışmamızda da böbrek nakli yapılan 92 hastanın Femur ve/veya lomber vertebrada gözlemlenen KMY değerlerine göre 39 (%42,4) hasta normal, 39 (%42,4) hasta osteopeni ve 14 (%15,2) hastada osteoporoz tespit edildi.

Yapılan farklı çalışmalarda kemik yoğunluğundaki azalma ile cinsiyet, hasta yaşı, renal replasman tedavi süresi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (78,79,80,81). Sweet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaş arttıkça böbrek nakli sonrası KMY'da azalma belirginleşmektedir (88). Bizim çalışmamızda da hastaların cins ve yaşları ile kemik yoğunluğu arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Renal replasman tedavi süresi ve tipi ile osteoporoz/osteopeni gelişme riskinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (78,79,80,81). Bizim çalışmamızda, hemodiyaliz süresi ile periton diyaliz sürelerinin kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olan etkileri karşılaştırıldığında hemodiyaliz grubundaki hastalarda, daha uzun süreli tedavi olduğu gözlenmekte ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hemodiyaliz ve periton diyalizi süresi ve tipinin böbrek nakli sonrası kemik üzerine etkisi hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki, değişik çalışmalarda farklı bulunmuştur. Sezer ve arkadaşlarının çalışmasında negatif korelasyon bulunmasına karşı (80), Nader Nouri-Majalan ve arkadaşları, Ahmadpoor ve arkadaşları, Pereira ve arkadaşları, vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki kuramamışlardır (78,79,80). Bizim çalışmamızda da vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda böbrek nakli yapılmadan önce renal replasman tedavisi olarak periton diyalizi uygulanan hastalarda osteoporoz görülmedi. Bu konuda daha fazla çalışmaların olması gerektiği düşüncesindeyiz.

Osteoporoz olan grupta; nakil öncesi kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıları ve D vitamini kullanımı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu durumun, nakil öncesi bu hastaların renal osteodistrofi nedeniyle ilaç kullanmalarına bağlı olduğu düşünüldü.

Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada donör kaynağı (canlı/kadaverik) ile kemik mineral yoğunluğu evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştı (89). Bizim çalışmamızda da kemik mineral yoğunluğu ile hastaların canlı ya da kadavradan böbrek nakli olmaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Böbrek naklinden sonra geçen süre arttıkça kemik mineral yoğunluğundaki azalma giderek yavaşlamaktadır. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma nakilden sonraki ilk aylarda daha sık görülürken ilerleyen zamanlarda bu azalmanın giderek azaldığı birçok çalışmada tespit edilmiştir. Kemik kaybı ilk 6-12 ay döneminde daha hızlı olmaktadır. Nakilden sonra yüksek doz steroid kullanılması ve zamanla düşük doz steroidle devam edilmesi, düzelen böbrek fonksiyonları, sekonder hiperparatiroidinin düzelmesi ve değişik faktörlerinde etkisi ile kemik yapısında kötüye gidiş durmakta hatta düzelme gözlenmektedir (56,57). Böbrek Nakli olan 139 hasta ile yapılan bir çalışmada serum alkalin fosfataz seviyesinde nakil sonrası 8 ± 6 ay sonrasında sıçrama gösteren ve 16 ± 10 ay sonrasında ise normal aralığını aşan bir artış görülmüştür (66). Siklosporinle birlikte glukokortikoidin düşük doz veya hiç olmadığı rejimle yapılan başka bir çalışmada, kemik mineral yoğunluğundaki azalma, glukokortikoidin ayrılmasıyla sona ermiştir. Bu hastalarda serum $1,25$ (OH) $_2$ D vitamini seviyesi normalleşmesine rağmen, serum PTH, transplantasyon sonrası 1-2 yıl yüksek kalmıştır (31). Bizim çalışmamızda nakilden sonraki ilk on bir aydaki osteoporoz oranı sonraki

aylardakine göre daha yüksek bulunmuş ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Kullanılan antirejeksiyon rejimleri böbrek nakli sonrası gelişen osteoporoz nedeni olarak sürekli tartışma konusu olmuştur. Birçok çalışmada, kullanılan immunsupresif ilaçların nakil sonrası gelişen kemik mineral yoğunluğundaki azalmaya etkisi araştırılmış ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Tacrolimus ve siklosporin kullanımı ile osteoporoz arasında ilişki deneysel fare deneylerinde gösterilmesine rağmen böbrek nakli sonrası yapılan populasyon çalışmalarında kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ile osteoporoz ve kırık riski arasında ilişki saptanamamıştır (28).

Siklosporin A'ya bağlı sekonder osteoporoz gelişimi üzerine yapılan çalışmalar çelişkilidir. Böbrek alıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, nakilden iki yıl sonra toplam siklosporin kullanımı, kortikosteroid'den bağımsız bir etki ile kemik kaybına neden olurken, diğer bir çalışmada ise glukokortikoid verilmeksizin siklosporin alan grupta herhangi bir kemik kaybı görülmemiştir (32,33,79).

Takrolimus tedavisi, fare modellerinde, yüksek kemik döngüsü ile bağlantılı olan şiddetli süngerimsi kemik kaybı ile sonuçlanmıştır (34). Çalışmalar takrolimusun kemik üzerindeki olumsuz etkilerini gösterse de, insanlarda böyle bir etkiye sahip olmadıklarını vurgulamıştır.

Bizim çalışmamızda da takrolimus ve siklosporinin nakil sonrası kemik mineral yoğunluğu ölçümüne kadar geçen sürede kullanılan toplam dozları ile kemik kitlesinde azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$), bu da deneysel çalışmalarda kalsinörin inhibitörlerinin kemik yoğunluğunda azalma yapmasına karşın insanlarda böyle bir etki göstermemesini destekliyordu.

Böbrek alıcılarında sekonder osteoporoz gelişiminde glukokortikoidlerin rolü bilinmektedir. Transplantasyon sonrası ilk altı aylık dönemde kemiğin tekrar yapılanmasında glukokortikoide bağlı hızlı kemik kaybı süngerimsi kemikte meydana gelir. Transplantasyon sonrası erken dönemde kullanılan steroid dozları yüksektir. Bu da osteoblast aracılı kemik oluşumunun baskılanmasına ve osteoblast fonksiyonunun engellenmesine neden olabilir. Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerine daha az etkisi olması için böbrek nakli hastalarında en düşük dozda ya da hiç kullanılmaması yönünde çalışılmalıdır (26,27,28). Böbrek naklinin ileri dönemlerinde kortikosteroidlerin günlük 5 mg'ın altında verilmesiyle osteoblast fonksiyonunda bir iyileşmenin, sonunda kemik oluşum ve yeniden yapılanmasının olmasıyla, kemik

yoğunluğunda düzelme görülür. Nakilden sonra geç dönemde kemik kaybı oranı yavaşlar, ağırlıklı olarak süngerimsi kemik bulunan bölgelerde belki biraz iyileşme gözlenebilir (37).

Bizim çalışmamızda da nakil sonrası KMY ölçümüne kadar geçen sürede kullanılan toplam steroid dozu yüksek olan hastalarda femur ve lomber T skoru; steroid dozu daha düşük olan hastalara göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Nakil sonrası steroid dozunun giderek azaltılarak ilk altı aydan sonra düşük dozda kullanılması, hastalarımızın, sigara, alkol gibi kemik mineral metabolizmasını olumsuz yönde etkileyecek kötü alışkanlıklardan sakınması bu konuda olumlu bir etken olarak düşünülebilir.

Böbrek nakli sonrasında puls steroid ve ATG tedavisi alan hastalarda, almayan hastalara göre kemik kitlesinde daha fazla azalma olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (81,82). Bizim çalışmamızda puls steroid ve ATG alan hastalarda, almayan hastalara göre kemik kitlesinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bunun sebebi puls steroid ve ATG alan hasta sayımızın az olması olabilir.

Yapılan bir çok çalışmada serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeyleri ile kemik kitlesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (80). Bir çalışmada serum alkalin fosfataz düzeyi nakil sonrası artış göstermiştir (31).

Bizim çalışmamızda da KMY zamanında serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz değerleri ile lomber ve femur T skoru arasındaki istatistiksel anlamda bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Serum parathormon ve glomerüler filtrasyon oranı arasındaki ilişkide, GFH daha düşük olan böbrek alıcılarında PTH'un daha yüksek olduğu ve buna bağlı olarak kemik yoğunluğunun ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Böbrek nakli sonrasındaki ilerleyen süreçte (5 yıldan sonraki uzun süre), böbrek fonksiyonundaki kayıpla birlikte tıpkı nakilden önceki kemiğin histolojik yapısındaki anormallikler gelişir. Böbrek naklinden sonra kalıcı hiperparatiroidi gelişebilir (82,83,84). Bazı raporlarda kalıcı hiperparatiroidinin %30-50 olduğu bildirilmiştir (85). PTH tedavisinin postmenapozal kadınlarda kemik kitlesinde bir miktar artma sağlamasına rağmen kırık riskinde azalma yapmadığı gözlenmiştir (86,87). Bizim çalışmamızda KMY zamanı ölçülen PTH düzeyi ile T skorları karşılaştırıldığında yüksek PTH düzeyi olan hastaların ortalama T skoru,

düşük PTH düzeyi olan hastalardan daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Böbrek naklinden sonra steroid ve diğer immunsupresif ilaçların kullanımı, hiperparatiroidi, Ca-P metabolizması bozuklukları, altta yatan böbrek hastalığı, donörün kaynağı, hasta yaşı, cinsiyet gibi faktörler kemik hastalığı gelişimine neden olur. Bizim çalışmamızda bu faktörlerinin hiçbirisi ile kemik mineral yoğunluğu arasında bir ilişki saptanmamıştır, bu bulgular kemik mineral yoğunluğunun böbrek naklinden sonra kemik hastalığını takip etmede iyi bir parametre olmadığını göstermektedir. Bu konuda pratik yeni yöntemlere gerek vardır.

KAYNAKLAR.

1. Danovitch MG, Option for Patients with End-Stage Renal Disease, Handbook of Kidney Transplantation, Fifth Edition, 2010:1-18.
2. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310-1314.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Eçder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1862-71.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266
5. United States Renal Data System. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(2):38-49.
6. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage 4 chronic kidney disease. *NEng J Med* 2010;362:56.
7. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N. Engl J Med* 1998;339:1448-1456.
8. Nath K. The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int* 1998;54:992-994.
9. Erek E, Kronik böbrek yetersizliği, *Erek Nefroloji* 5. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri :290-297
10. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007;357:1316.
11. Hsu CV, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern med* 2004;141:95.
12. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291:844.
13. www.usrds.org.
14. Gómez CG, Valido P, Celadilla O, et al. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. *Perit Dial Int* 1999; 19:471

- 15-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access. Am J Kidney Dis 2006; 48(Suppl 1):S1.
- 16- Türk Nefroloji Derneği REGİTRY 2010
- 17-Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, Update 2006. Am J Kidney Dis. 2006;48 Suppl 1:99-129.
- 18-Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. N Engl J Med 1994; 331:365.19-
Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. J Am Soc Nephrol 2001; 12:2753.
- 20-Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005; 173:1181.
21. Titiz İ, Renal transplantasyona pratik yaklaşım. İstanbul 2010; s:25-26
- 22.Groth C.G.,Longmire W.P.Ed.Historical Landmarks in Clinical Transplantation.Springer 2000.
23. Morris PJ. Transplantation A Medical Miracle of the 20th Century. N Engl J Med 2004; 351: 2678.
- 24.Koçak N, Pekçelen Y, Barlas G,Vardar A, Özgür M,Kargı A, Or F.Böbrek transplantasyonu alanında ilk çalışmalarımız. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası,S:648-659,1968.
25. Karakayali H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. Transplant Proc. 2005;37(7):2905-8.
26. Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. Am J Kidney Dis. 2006 ; 47(4 Suppl 2): 3-21.
27. Halloran PF Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med 2004 351:2715-
28. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Rimola A, Rodés J, Muñoz-Gómez J Calcif Tissue Int. 2001;68(2):83.
29. Cecil textbook medicine 1.cilt çeviri editörü Ü.Serhat N.Tolkoff-Rubin,G.Nelson 2006:724-725
30. Hricik DE, Almani WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. Transplantation 1994; 57:979.

31. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6:1111.
32. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data.
33. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Cyclosporine nephrotoxicity. *Craig JCSOBMJ*. 2005;331(7520):810.
34. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Calcineurin nephrotoxicity Bennett WMSO *Semin Nephrol*. 2003;23(5):465.
35. Williams D, Haragsim LSO *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(1):47
36. Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006 ; 47(4 Suppl 2): 3-21.
37. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DCSO *Pharmacotherapy*. 2004;24(9):1159.
38. Transplant recipients. AU Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JCSO *Cochrane Database Syst Rev*. 2006
39. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group.
40. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattström C, Charpentier BSO *Transplantation*. 1999;67(7):1036.
41. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman ABSO
42. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1111. Mycophenolate mofetil (RS-61443): Mechanisms of action and effects in transplantation Allison, AC, Eugui, EM, Sollinger, HWSO *Transplant Rev*. 1993; 7:129.
43. RS-61443--a phase I clinical trial and pilot rescue study. Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, Diethelm AG, Kauffman RSSO *Transplantation*. 1992;53(2):428.
44. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Vivas C, Marsh JW, McCauley J, Johnston J, Randhawa P, Irish W, Gritsch HA, Naraghi R, Hakala TR, Fung JJ, Starzl TE *Transplantation*. 1999;67(3):411

45. Mycophenolate mofetil (RS-61443): Mechanisms of action and effects in transplantation Allison, AC, Eugui, EM, Sollinger, HW *Transplant Rev.* 1993; 7:129.
46. RS-61443--a phase I clinical trial and pilot rescue study. Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, Diethelm AG, Kauffman R *Transplantation.* 1992;53(2):428.
47. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Sødal G, Hartmann A, Leivestad T, Stokke O *Transplantation.* 1998;66(3):334.
48. Hruska, K.A. & Teitelbaum, S.L. Renal osteodystrophy, *N. Engl. J. Med.* 333, 166-174 (1995).
49. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* S1-S130 (2009).
50. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ophthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18.
51. London, G.M. et al. Arterial calcification and bone histomorphometry in end-stage renal disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 1943-1951 (2004).
52. Adragao, T, et al. Low bone volume-a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 450-455 (2009).
53. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* S1-S130 (2009).
54. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006:1945-1953.
55. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:520.
56. Posttransplantation bone disease. Cunningham J *Transplantation.* 2005;79(6):629.
57. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1318.
58. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Lukert BP, Raisz LG *Ann Intern Med.* 1990;112(5):35

59. O'Shaughnessy, E.A., Dahl, D.C., Smith, C.L. & Kasiske, B.L. Risk factor for fractures in kidney transplantation, *Transplantation* 74, 362-366 (2002).
60. Vautour, L.M. et al. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int*, 15, 160-167 (2004).
61. Adachi JD. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009; 20 Suppl 3: S239-40.
62. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2006; 79(3): 129
63. Schlosberg, M. et al. The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology* 124, 2179-2184.
64. Epstein, S. et al. Effect of the interaction of parathyroid hormone and cyclosporine a on bone mineral metabolism in the rat. *Calcif. Tissue int*. 68, 240-247 (2001).
65. Rastogi, R., Faugere, M.C., Genk, Z., Bogner, B. & Malluche, H.H. Cyclosporin does not induce bone loss but enhances mineralization in normal and nephrectomized rats. *J. Bone Miner. Res.* 12 (Suppl. 1), 402 (1997).
66. Briner, V.A., Landmann, J., Brunner, F.P. & Thiel, G. Cyclosporin A-induced transient rise in plasma alkaline phosphatase in kidney transplant patients. *Transpl. Int.* 6, 99-107 (1993).
67. Josephson MA, Schumm, LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation*. 2004; 78(8): 1233-6.
68. McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene DA, Hawley CM, Hardie IR. Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant*. 1995; 9(1): 20-4.
69. Kirino S. et al. Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats. *J. Bone Miner. metab.* 22, 554-560 (2004).
70. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Junior J, Shane E. Transplantation osteoporosis, *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50(4): 783-92.
71. Bellorin-Font, E., Rojas, E., Carlini, R.G., Suniaga, O & Weisinger, J.R. Bone remodeling after renal transplantation. *Kidney Int. Suppl.* S125-S128 (2003).
72. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM, *Am J Kidney Dis.* 1992; 19(2): 99.

73. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DOQ *J Med*. 1983;52(205):67.
74. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, Vernon WB, Belzer FO, Starling JR *Surgery*. 1989;106(6):1049.
75. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N *Clin Transplant*. 2003;17(3):268.
76. Work Group Membership. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006. *Am J Kidney Disease*. 2006; 48 (1) Suppl 1: 3-90
77. Treatment of Renal Transplant Recipients With Low Bone Mineral Density: A randomized Prospective Trial of Alendronate, Alfacalcidol, and Alendronate Combined With Alfacalcidol. S. Trabulus, M.R. Altıparmak, S. Apaydın, K. Serdengeçti, and M. Sarıyar. *Transplantation Proceedings*, 40, 160-166 (2008).
78. Bone Mineral Density After Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation: Four Years Followup of Recipients. S. Pereria, S. Pedrosa, L. Martins, P. Santos, M. Almeida, C. Freitas, L. Dias, J. Dores, R. Almeida, A. Castro Henriques, and M. Teixeira. *Transplantation Proceedings*, 42, 555-557 (2010).
79. Osteoporosis and Related Risk Factors in Renal Transplant Recipients. P. Ahmadpoor, S. Reisi, K. Makhdoomi, A. Ghafari, N. Sepehrvand, and E. Rahimi. *Transplantation Proceedings*, 41, 2820-2822 (2009)
80. Risk Factors For Osteoporosis in young Renal Transplant Recipients. S. Sezer, F.N. Özdemir, A. İbis, B. Sayın, and M. Haberal. *Transplantation Proceedings*, 37, 3116-3118 (2005).
81. Bone Mineral Density in Kidney Transplant recipients and Patients on Hemodialysis. Nader Nouri-Majalan, Houshang Sanadgol, Mohammad Rahimian, Hossein Soleimani. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, vol.2, Number 3, July 154-159 (2008).
82. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM *Am J Kidney Dis*. 1992;19(2):99.
83. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DOQ *J Med*. 1983;52(205):67.
84. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, Vernon WB, Belzer FO, Starling JR *Surgery*. 1989;106(6):1049.

85. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N *Clin Transplant*. 2003;17(3):268.
86. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F *Lancet*. 1997;350(9077):550.
87. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434.
88. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2009;79(3):193–200.
89. Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kavuncuoglu F, Oymak O, Utas C. Loss of bone mineral density in renal transplantation recipients. *Transplant Proc*. 2010 Nov;42(9):3550-3.

