



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA
KEMİK MİNERAL BOZUKLUĞUNUN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze EREN BOYLU

Antalya, 2025



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA
KEMİK MİNERAL BOZUKLUĞUNUN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze EREN BOYLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülşah KAYA AKSOY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar	v
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi.....	3
2.2.1. Renal Replasman Tedavileri.....	4
2.3. Böbrek Nakli	4
2.3.1. İmmünsüpresyon	5
2.4. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kemik Mineral Metabolizması	6
2.5. Böbrek Nakli Sonrası Kemik Mineral Metabolizması	7
2.5.1. D Vitamini Eksikliği	8
2.5.2. Hiperparatiroidizm, FGF 23 Yüksekliği ve Hipofosfatemi.....	8
2.5.3. Hipomagnezemi.....	8
2.5.4. İlaçların Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi	8
2.6. Osteoporoz.....	9
2.7. Böbrek Nakli Sonrası Osteoporoz	10
2.8. Osteoporoz Tanısı.....	11
2.8.1. Direkt Grafi	12
2.8.2. Dual-Enerji X-Işını Absorpsiyometrisi	12
2.8.3. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi	13
2.8.4. Kemik Biyopsisi	13
2.9. Osteoporoz Tedavi.....	13
2.9.1. Önlemler	13

2.9.2. Bifosfonat	14
3. YÖNTEM.....	16
4. BULGULAR.....	20
4.1. Genel Özellikler.....	20
4.1.1. Nakil Öncesi Renal Replasman Tedavisi ve Preemptif Nakil Dağılımı.....	22
4.2. Antropometrik Bulgular	22
4.2.1. Böbrek Nakli Sırasındaki Antropometrik Bulgular.....	22
4.2.2. Nakil Sonrası 3.Ay Antropometrik Bulgular	23
4.2.3. Nakil Sonrası 6.Ay Antropometrik Bulgular	24
4.2.4. Nakil Sonrası 1.yıl Antropometrik Bulgular	24
4.2.5. Nakil Sonrası 2.yıl Antropometrik Bulgular	24
4.2.6. Nakil Sonrası 3.yıl Antropometrik Bulgular	25
4.2.7. Güncel Antropometrik Bulgular.....	25
4.2.8. Nakil Sonrası İzlemde Antropometrik Bulguların Karşılaştırılması ..	28
4.3. Nakil Sonrası Kullanılan İlaçların Özellikleri	30
4.3.1. Prednizolon kullanımı	30
4.3.2. Kalsinörin İnhibitörleri.....	31
4.3.3. Diğer İmmünsüpresifler	31
4.4. Nakil Sonrası Laboratuvar Verileri	32
4.4.1. Kalsiyum	32
4.4.2. Fosfor.....	33
4.4.3. Magnezyum	33
4.4.4. Alkalen Fosfataz.....	34
4.4.5. Paratiroid Hormon.....	35
4.4.6. D vitamini.....	35
4.4.7. Kreatinin ve GFR	36
4.5. DEXA Ölçüm Verileri.....	37
4.5.1. Nakil Sonrası Dönemde DEXA Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	38
4.6. Böbrek Nakli Sonrası Osteoporoz Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Analizi	41
4.7. Nakil Sonrası Saptanan Osteoporozda Destek Tedavi Kullanımı	41

4.8. Osteoporoz Saptanan Hastaların Kontrol DEXA Bulgularının Değişimi	42
4.9. Osteopeni Saptanan Hastaların Kontrol DEXA Bulgularının Değişimi ..	43
4.10. Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Nakil Öncesi ve Sonrası Kırık Öyküsü	44
4.11. Böbrek Nakli Sonrası Lomber MRG Kullanımı	44
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR	59



SİMGELER ve KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
BMC	Kemik Mineral İçeriği
BMD	Kemik Mineral Yoğunluğu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAKUT	Böbrek ve Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri
CKD-MBD	Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Mineral ve Kemik Bozukluğu
CLIA	Kemilüminesans İmmünoassay Yöntemi
DEXA	Dual-Enerji X-Işını Absorpsiyometrisi
DMD	Duchenne Musküler Distrofi
ECLIA	Elektrokemilüminesans İmmünoassay Yöntemi
FGF-23	Fibroblast Büyüme Faktörü-23
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	Büyüme Hormonu
HAZ	Boyun Yaşa Göre Z-Skoru
HD	Hemodiyaliz
HR-pQCT	Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
ISCD	Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği
JIA	Juvenil İdiyopatik Artrit
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OI	Osteogenesis Imperfekta
PD	Periton Diyalizi
PKT	Preemptif Böbrek Nakli
PTH	Paratiroid Hormonu
QUS	Kantitatif Ultrasonografi

SDS	Standart Sapma Skoru
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SMA	Spinal Musküler Atrofi
TBLH	Baş Hariç Toplam Vücut
VKİ	Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Primer Böbrek Hastalıklarına Göre Dağılımı	21
Şekil 4.2.	Nakil Sonrası Boy ve Boy SDS Zamana Göre Dağılımı	26
Şekil 4.3.	Nakil Sonrası Kilo ve Kilo SDS Zamana Göre Dağılımı	27
Şekil 4.4.	Böbrek Nakli Öncesi ve Sonrası Boy SDS Sınıflamasının Zaman İçindeki Değişimi.....	27
Şekil 4.5.	Böbrek Nakli Öncesi ve Sonrası Kilo SDS Sınıflamasının Zaman İçindeki Değişimi.....	28
Şekil 4.6.	Nakil Sonrası Ortanca Boy SDS Değerlerinin Dönemlere Göre Karşılaştırılması	29
Şekil 4.7.	Nakil Sonrası Ortanca Kilo SDS Değerlerinin Dönemlere Göre Karşılaştırılması	30
Şekil 4.8.	Nakil Sonrası Dönemlerde Vertebra ve Femur BMD SDS Değerlerinin Seyri.....	40
Şekil 4.9.	DEXA Ölçüm Dönemlerine Göre Vertebra ve Femurda Takvim ve Boy Yaşına Göre Osteoporoz Oranları	40
Şekil 4.10.	İlk DEXA Görüntülemesinde Osteoporoz Tanısı Alan Hastaların Takipte DEXA Bulguları	43
Şekil 4.11.	İlk DEXA Görüntülemesinde Osteopeni Saptanan Hastaların Takipte DEXA Bulguları	43

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	ISCD'ye Göre Çocuklarda Osteoporoz Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2.2.	Çocuklarda Sekonder Osteoporoz Nedenleri.....	10
Tablo 4.1.	Hastaların Cinsiyet ve Yaş Dağılımı	20
Tablo 4.2.	Donör Türü ve Yaş Dağılımı	21
Tablo 4.3.	Preemptif Nakil ve Renal Replasman Tedavi Dağılımı.....	22
Tablo 4.4.	Nakil Öncesi ve İzlem Sürecinde Boy, Kilo, BMI Ölçüm Değerleri ve SDS Değişimleri (Nakil zamanı - 3 Yıl).....	23
Tablo 4.5.	Nakil Öncesi ve İzlem Sürecinde Antropometrik Değerlendirme: Kilo ve Boy Durumlarının Dağılımı (%).....	25
Tablo 4.6.	Nakil Sonrası Ortalama Boy Değerlerinin Dönemlere Göre Karşılaştırılması	29
Tablo 4.7.	Nakil Sonrası Ortanca Kilo Değerlerinin Dönemlere Göre Karşılaştırılması	30
Tablo 4.8.	Nakil Sonrası Dönemlere Göre Kullanılan İlaçlar.....	31
Tablo 4.9.	Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortalama Serum Kalsiyum Düzeyi ve Kalsiyum Düzeylerine Göre Sınıflandırılması.....	32
Tablo 4.10.	Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortalama Serum Fosfor Düzeyi ve Fosfor Düzeylerine Göre Sınıflandırılması	33
Tablo 4.11.	Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortalama Serum Magnezyum Düzeyi ve Magnezyum Düzeylerine Göre Sınıflandırılması.....	34
Tablo 4.12.	Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortanca Serum ALP Düzeyi ve ALP Düzeylerine Göre Sınıflandırılması	34
Tablo 4.13.	Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortanca Serum PTH Düzeyi ve PTH Düzeylerine Göre Sınıflandırılması	35

Tablo 4.14.	Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortanca Serum D vitamini Düzeyi ve D Vitamini Düzeylerine Göre Sınıflandırılması.....	36
Tablo 4.15.	Böbrek Nakli Sonrası Ortanca Serum Kreatinin Düzeyi ve Ortalama GFR Değerleri.....	37
Tablo 4.16.	Birinci DEXA Ölçümünde Vertebra ve Femurda Takvim ve Boy Yaşına Göre Osteopeni, Osteoporoz ve Normal BMD Dağılımı	37
Tablo 4.17.	İkinci DEXA Ölçümünde Vertebra ve Femurda Takvim ve Boy Yaşına Göre Osteopeni, Osteoporoz ve Normal BMD Dağılımı	38
Tablo 4.18.	Üçüncü DEXA Ölçümünde Vertebra ve Femurda Takvim ve Boy Yaşına Göre Osteopeni, Osteoporoz ve Normal BMD Dağılımı	38
Tablo 4.19.	Nakil Sonrası Dönemde Vertebra Ortalama BMD, Takvim ve Boy Yaşına Göre BMD SDS Değerleri.....	39
Tablo 4.20.	Nakil Sonrası Dönemde Femur Ortalama BMD, Takvim ve Boy Yaşına Göre BMD SDS Değerleri.....	39
Tablo 4.21.	Nakil Sonrası Osteoporoz ile İlişkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	41
Tablo 4.22.	DEXA Sonuçlarına Göre Osteopeni–Osteoporoz Dağılımı ve Kullanılan İlaçlar	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), çocuklarda büyüme, gelişme ve yaşam kalitesini çok yönlü olarak etkileyen ilerleyici bir hastalıktır. KBH, erken evrelerde asemptomatik ve sinsi seyredebilir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte fark edilen anemi, büyüme geriliği, mineral ve kemik bozuklukları ve üremiye bağlı semptomlarla ortaya çıkar. Çocuklarda KBH'nın en sık nedeni, böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT) olup olguların yaklaşık %40–50'sini oluşturmaktadır (1, 2).

Yetişkinlerde iskelet sağlığının temelini, çocuk ve ergenlik dönemindeki kemik mineralizasyonu oluşturur; kemik kütlesinin %90'ı ilk 20 yılda gerçekleşmektedir. KBH ile ortaya çıkan metabolik ve hormonal düzensizlikler, çocuklarda özellikle büyüme ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyerek KBH'a bağlı kemik ve mineral bozukluğuna (CKD-MBD) yol açmaktadır (2, 3).

İleri evre KBH tedavisinde renal replasman tedavisi uygulanmaktadır. Evre 5 KBH olan çocuklarda böbrek nakli, diyalize göre daha iyi hayatta kalma oranına, büyüme ve sağlıkla ilgili iyi yaşam kalitesine sahip olması nedeniyle tercih edilen tedavi yöntemidir. Böbrek nakli sonrası, KBH kaynaklı risk faktörleri ortadan kalkarken nakil ile ilgili yeni risk faktörleri ortaya çıkmaktadır. Böylece nakil sonrası düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) gelişme riski devam etmektedir. Glukokortikoidler başta olmak üzere immünsüpresif tedaviler, düşük kemik mineral yoğunluğuna yol açmaktadır (3-6).

Birçok çocuk böbrek nakli alıcısına, KBH nedeniyle düşük kemik mineral yoğunluğu ile nakil yapılmaktadır. Nakil sonrası D vitamini eksikliği, hiperparatiroidizm, FGF-23 yüksekliği, hipofosfatemi, immünsüpresif tedavi (yüksek doz glukokortikoid kullanımı ve kalsinörin inhibitörleri) ve gecikmiş puberte nedeniyle kemik mineral yoğunluğu olumsuz etkilenmektedir (3).

Böbrek nakli sonrası yoğun immünsüpresif tedavi ile akut ve kronik rejeksiyonun önlenmesi amaçlanır ancak kullanılan ilaçların çoğunluğu kemik mineral metabolizmasını olumsuz etkilemektedir. Glukokortikoidler ve kalsinörin

inhibitörleri başta olmak üzere immünsüpresif ilaçlar, osteoblast aktivitesini baskılayarak ve osteoklastik kemik yıkımını artırarak kemik mineralizasyonu üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Çocuk böbrek nakli alıcılarında düşük kemik mineral yoğunluğu ve osteoporoz riski artmaktadır. Çocuklarda böbrek nakli sonrası risk faktörleri nedeniyle kemik sağlığının yakın takibi ve korunması kritik öneme sahiptir (3, 7, 8).

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen çocuk böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası kemik mineral bozukluğu sıklığını değerlendirmeyi amaçlanmıştır. Nakil sonrası kemik mineral bozukluğu sıklığı ve şiddetini belirlemek, bu bozukluğa etki eden klinik, biyokimyasal ve tedaviye bağlı faktörleri ortaya koymak ve değiştirilebilir risk faktörlerini saptamak hedeflenmiştir. Elde edilecek bulguların, çocuk böbrek nakilli hastalarda kemik sağlığının izlenmesi ve korunmasına yönelik klinik yaklaşımlara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), en az 3 ay boyunca devam eden yapısal ve fonksiyonel böbrek hasarı ile karakterize geri dönüşümsüz bir hastalıktır. Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ≥ 3 ay boyunca $GFR < 60$ ml/dak/1,73 m² olması veya böbrek hasarı bulgularının olması (proteinüri, hematüri, renal tübüler bozukluk, görüntülemeye anormallik) olarak tanımlanır (4).

Çocukluk yaş grubunda en sık neden böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri olup çocuklarda KBH'nın %40-50'sini oluşturmaktadır (1, 4). Çocukluk yaş grubunda etyoloji, coğrafya ve ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olmakla birlikte hereditör nefropatiler ikinci en sık KBH nedeni olarak görülmektedir (9).

KBH, erken evrelerde asemptomatik ve sinsi seyredebilir. Çocuklarda genellikle geç dönemde fark edilen anemi, büyüme geriliği, kemik-mineral bozukluğu ve üremiye bağlı semptomlarla ortaya çıkar. Metabolik asidoz, hormonal düzensizlik, hipertansiyon, iştahsızlık ve proteinüri diğer sık görülen klinik bulgulardır (2).

Çocuklar, KBH'a bağlı büyüme geriliği, uzun süreli diyaliz tedavisi ve sık hastane yatışları nedeniyle psikososyal açıdan olumsuz etkilenmektedir (2).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi

Tedavide; altta yatan nedene yönelik yaklaşımlar, progresyonun yavaşlatılması, metabolik komplikasyonların yönetimi ve ileri evrede renal replasman tedavisi yer almaktadır (4).

2.2.1. Renal Replasman Tedavileri

Periton Diyalizi

Periton diyalizi, periton boşluğu ve zarı aracılığıyla gerçekleştirilen bir diyaliz yöntemidir.

Evde uygulanabilmesi ve sosyal yaşamı desteklemesi nedeniyle çocuklarda sık tercih edilen bir yöntemdir (10, 11).

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, katater veya arteriyovenöz fistül aracılığıyla kanın toksin maddelerden ve fazla sıvıdan arındırılmasıdır. Venöz kateter gereksinimi, hastane bağımlı bir tedavi olması ve küçük çocuklarda hemodinamik instabiliteye neden olması dezavantajlarıdır (12).

2.3. Böbrek Nakli

Çocuklarda böbrek nakli, evre 5 KBH ile takipli hastalarda en güvenilir ve konforlu tedavi yöntemidir. Böbrek nakli, son yıllarda önemli ilerlemeler kaydederek dünya çapında binlerce hasta için kabul görmüş ve başarılı bir tedavi seçeneği olmuştur. İmmünsüpresif tedavilerdeki yeni gelişmeler sayesinde böbrek nakli sonrası sağ kalım oranları artmıştır. Başarılı böbrek nakli; büyümeyi, sağ kalımı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirir. Ayrıca nöropsikolojik gelişimin olumlu yönde ilerlemesini sağlar. Böbrek nakli yapılan çocukların daha uzun bir yaşam beklentisine sahip olması nedeniyle, bu grupta nakil fonksiyonunu ve nakil sağkalımını en üst düzeye çıkarmak önemlidir (4, 5, 13-15).

Nakil, hastalığa bağlı anemi ve metabolik bozuklukların düzeltilmesine, beslenme ve iştahın artmasına, fiziksel aktivitenin, büyümenin ve sosyal ilişkilerin gelişmesine olanak sağlar. Sonuç olarak çocuğun yaşam kalitesinde belirgin iyileşme görülür (16).

Preemptif böbrek nakli (PKT), diyalizle ilişkili morbidite ve mortaliteyi önlemek için diyaliz tedavisi uygulanmadan böbrek nakli yapılmasıdır (17).

Çocuklarda diyalizin birçok dezavantajı bulunmaktadır. Diyaliz, kronik hacim yüklenmesi ve üremik toksinlerin etkisiyle büyüme, anemi, kemik mineral metabolizması ve kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır (18-20). Çocuklarda böbrek nakillerinin, ABD'de %30'u Avrupa'da %20'si preemptif olarak gerçekleştirilmektedir (5, 21). Kliniğimizden Aksoy ve ark. yaptığı ve 465 çocuk böbrek nakli alıcısını irdelediği çalışmada preemptif böbrek nakli oranı %36,6 olarak saptanmıştır (22). PKT'nin greft ve hasta sağkalımı üzerindeki etkileri konusunda literatürde henüz görüş birliği sağlanamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar, PKT'nin hem greft hem hasta sağkalımını iyileştirdiğini, diyaliz sonrası yapılan nakillere kıyasla daha avantajlı olduğunu göstermiştir (23, 24). Ancak bazı çalışmalarda, diyaliz sonrası gerçekleştirilen ve preemptif böbrek nakilleri arasında greft ve hasta sağkalımı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (25, 26).

Böbrek naklinde organ, canlı donör veya kadaverik donör olmak üzere 2 şekilde sağlanmaktadır.

Canlı donör nakiller: Çocuklarda genellikle verici anne veya baba olduğu için canlı vericilerin oranı erişkinlere göre daha yüksektir. Canlı donörden nakil yapıldığında soğuk iskemi süresinin daha kısa olması ve daha iyi HLA uyumu, greft sağ kalımını artırmaktadır (27, 28).

Kadaverik nakiller: Organın beyin ölümü gerçekleşmiş bireyden yasal vasilerinin izni ile elde edilmesidir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Genel Müdürlüğü Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığının denetiminde uygulanmaktadır. Böbrek nakli ve organ dağıtım protokolleri, ülkeler arasında büyük farklılık göstermektedir. Ülkemizde ve çoğu Avrupa ülkesinde, nakil bekleme listesinde bulunan çocuk hastalara öncelik tanınmaktadır. Böylece, genç kadavra donör böbrekleri, çocuk alıcılara daha yüksek oranda yönlendirilmiştir (29).

2.3.1. İmmünsüpresyon

Nakledilen böbreğe karşı oluşacak immün yanıt rejeksiyon olarak adlandırılan ve nakledilen greftin kaybı ile sonuçlanan bir hasara yol açar. Bu

nedenle böbrek nakli yoğun immünsüpresyon gerektiren bir tedavi yöntemidir. İmmünsüpresif tedavinin temel amacı, akut ve kronik rejeksiyonu önlemektir. Bununla birlikte aşırı immünsüpresyon, enfeksiyon ve malignite riskini artırdığı için immünsüpresiflerin uygun doz aralığında kullanılması önemlidir (7, 30). Ayrıca kullanılan ilaçlarının neredeyse tamamının kemik mineral metabolizması üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır.

Nakil sonrasında idame immünsüpresif tedavi; kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin), antimetabolit ilaçlar (mikofenolat, azatioprin) ve steroidlerden (prednizolon, metilprednizolon) oluşmaktadır (7).

Kalsinörin inhibitörleri, T hücre aktivasyonunu baskılayarak etki etmektedir. Siklosporinin hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını artırarak yüksek dönüşümlü kemik kaybına yol açtığı, takrolimusun sadece kemik yıkımını artırarak kemik kaybına neden olduğu görülmüştür (31, 32).

Steroidler, nakil sonrası hem indüksiyon hem de idame tedavide kullanılmaktadır. Steroidin uzun süre kullanımına bağlı büyüme geriliği, kemik mineralizasyonunun azalması ve puberte gecikmesi gibi yan etkiler görülmektedir (33-35).

Ayrıca steroidler; obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişiminde rol oynamaktadır (36).

2.4. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kemik Mineral Metabolizması

KBH'da böbrek fonksiyonu bozulması sonucunda hiperfosfatemi gelişir. Fosfor yüksekliğine bağlı olarak FGF23 (Fibroblast büyüme faktörü 23) seviyesi yükselir. FGF 23 artışı idrarda fosfor atılımını artırır ve 1-alfa hidroksilaz enzimini inhibe ederek kalsitriol üretimini baskılar. Aktif D vitamini düzeyi azaldığı için kalsiyum emilimi azalır, hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Hiperparatiroidizm, kemik rezorbsiyonunu ve böylece kemikten kalsiyum salınımını artırarak kalsiyum seviyesini normal aralıkta tutmaya çalışır. Özetle, tüm süreç demineralizasyona, normal kemik yapısının kaybına ve kırık riskinde artışa yol açar (37).

FGF-23, osteositlerden salgılanıp Klotho eşliğinde böbrek proksimal tübüllerinde sodyum-fosfat ko-transporterlarını baskılayarak fosfatüriye neden olan bir hormondur. KBH ile takipli hastalarda, böbrek fonksiyonu azaldıkça serum FGF 23 seviyesi giderek artar. Erken evre KBH'da, FGF 23 yüksekliği saptanan hastaların çoğunda PTH normal sınırlarda kalır. Bu durum, FGF 23 artışının kemik mineral bozukluğunun en erken biyokimyasal göstergelerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır (38).

2020'de yapılan sistematik incelemede erişkinlerde KBH sonrası osteopeni ve osteoporoz sıklığına bakılmış; osteopeni sıklığının ortalama %45,91, osteoporoz sıklığının ortalama %23,29 olduğu görülmüştür (39). Andrade ve ark. yaptığı çalışmada KBH ile izlenen 20 çocuk hastanın kemik mineral yoğunluğu Dual-Enerji X-Işını Absorpsiyometrisi (DEXA) ile incelendiğinde, hastaların %25'inde BMD $Z < -2$ olarak saptanmıştır (40).

2.5. Böbrek Nakli Sonrası Kemik Mineral Metabolizması

Yetişkinlerde iskelet sağlığının temelini, çocuk ve ergenlik dönemindeki kemik mineralizasyonu oluşturur; kemik kütlesinin %90'ı ilk 20 yılda gerçekleşmektedir. Kemik gelişimi için endokrin sistem ve mineral metabolizması dengede olmalıdır. KBH ile ilgili faktörler kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyerek KBH-Kemik ve Mineral bozukluğuna yol açmaktadır.

Böbrek nakli sonrası, KBH kaynaklı risk faktörleri ortadan kalkarken nakil ile ilgili yeni risk faktörleri ortaya çıkmaktadır. Böylece nakil sonrası düşük BMD gelişme riski devam etmektedir (3).

Birçok çocuk böbrek nakli alıcısına, KBH nedeniyle düşük kemik mineral yoğunluğu ile nakil yapılmaktadır. Nakil sonrası D vitamini eksikliği, hiperparatiroidizm, FGF-23 yüksekliği, hipofosfatem, immünsüpresif tedavi (yüksek doz glukokortikoid kullanımı ve kalsinörin inhibitörleri) ve gecikmiş puberte nedeniyle kemik mineral yoğunluğu olumsuz etkilenmektedir. Böbrek nakli alıcılarında, DEXA ölçümlerinde düşük kemik mineral yoğunluğu sık görülmektedir (3, 41, 42).

2.5.1. D Vitamini Eksikliği

Çocuk böbrek nakli alıcılarında D vitamini eksikliği, sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir. Çocuklarda kemik mineralizasyonu ve büyümesinde D vitamini önemli rol oynamaktadır. D vitamini eksikliği, hiperparatiroidizm, kısa boy ve hipofosfatemi ile ilişkilidir (43, 44).

2.5.2. Hiperparatiroidizm, FGF 23 Yüksekliği ve Hipofosfatemi

Nakil sonrası hem FGF 23 hem de parathormon (PTH) yüksekliği hipofosfatemiye sebep olmaktadır, ancak hangisinin hipofosfatemi üzerinde daha etkili olduğu konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Uzun süre hipofosfatemi, osteoblast aktivitesinin ve kemik mineralizasyonunun azalmasına sebep olarak düşük kemik mineral yoğunluğu riskini artırır (3).

2.5.3. Hipomagnezemi

Böbrek nakli sonrası kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı hipomagnezemi sık görülmektedir. Magnezyum, kemikteki hidroksiapatit yapısının temel bileşenidir. Ayrıca osteoblast ve osteoklastların fonksiyonu için gereklidir.

Magnezyum eksikliği, kemik yapısının oluşumu ve kemik hücreleri üzerindeki etkisi nedeniyle osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca PTH sekresyonunu bozabilir, PTH direncine neden olabilir ve 1,25-(OH)₂D₃ üretimini azaltabilir. Özetle hipomagnezemi, düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir (45, 46).

2.5.4. İlaçların Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi

Nakil sonrası immünsüpresif kullanımı, çocuklarda kemik mineralizasyonunun bozulmasına neden olur.

Steroidler; gastrointestinal kalsiyum emilimini azaltır, osteoblast proliferasyonunu baskılar, apoptozunu artırır, GH/IGF-1 ekseninde olumsuz

etki gösterir ve osteoklast aktivitesini artırır. Bu etki mekanizmalarıyla kemik yapımı azalmakta, kemik yıkımı ve kırık riski artmaktadır.

Takrolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri, D vitamini reseptörünü ve osteoprotegerin sentezini inhibe ederek, osteoklastik aktiviteyi uyarak kemik gelişimini olumsuz etkiler (3).

Çalışmalarda sirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörlerinin, osteoblast yapımını ve kemik büyüme plağını inhibe ederek kemik oluşumunu ve büyümeyi olumsuz etkilediği görülmüştür (47, 48).

2.6. Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinde meydana gelen bozulma sonucunda, kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (49).

Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği'ne (ISCD) göre çocuklarda osteoporoz tanısı için erişkinlerden farklı olarak Z skor kullanılır ve Z skorunun -2 ve altında olması “yaşa göre beklenenin altında kemik mineral yoğunluğu” olarak tanımlanır, ancak tek başına tanı için yeterli değildir. Tanı için kırık öyküsü ile birlikte değerlendirilmelidir.

ISCD'ye göre pediatrik osteoporoz tanımları tablo 2.1'de yer almaktadır (50).

Tablo 2.1. ISCD'ye Göre Çocuklarda Osteoporoz Tanı Kriterleri

Kriter	Tanımlama
1. Vertebra kompresyon kırığı	Lokal hastalık veya yüksek enerjili travma olmaksızın ≥ 1 vertebra kompresyon kırığı
2. Klinik olarak anlamlı kırık öyküsü ve düşük BMD	BMD Z-skoru $\leq -2,0$ ile birlikte klinik olarak anlamlı kırık öyküsü: • 10 yaşına kadar ≥ 2 uzun kemik kırığı • 19 yaşına kadar herhangi bir yaşta ≥ 3 uzun kemik kırığı

Osteoporoz, primer ve sekonder olmak üzere 2 ana grupta incelenmektedir. Primer osteoporoz, genellikle altta yatan genetik problem nedeniyle ortaya çıkar. En sık sebebi Osteogenesis imperfektadır (OI) ve insidansı 1/25000'dir (51).

Sekonder osteoporoz, kronik sistemik hastalıklar ya da ilaçlar sonucunda gelişir (52).

Tablo 2.2. Çocuklarda Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Kategori	Nedenler
Beslenme ve Emilim Bozuklukları	• Vitamin ve mineral eksiklikleri • Malabsorpsiyon sendromları • Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları
Nöropsikiyatrik ve Nöromusküler Hastalıklar	• Serebral Palsi, Spina Bifida • Duchenne Musküler Distrofi (DMD) • Spinal Musküler Atrofi (SMA)
İnflamatuvar Hastalıklar	• Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) • Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
Tedaviye Bağlı Nedenler	• Uzun süreli glukokortikoid kullanımı • Antikonvülsanlar • Kemoterapi • Kemik iliği ve Solid Organ Nakli Sonrası
Endokrin Bozukluklar	• Büyüme hormonu veya cinsiyet hormonu eksikliği • Cushing sendromu
Hematolojik Hastalıklar	• Lösemi • Talasemi (sık transfüzyon gerektiren olgular)

2.7. Böbrek Nakli Sonrası Osteoporoz

Solid organ nakilleri, organ fonksiyonunu ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirir. Diğer nakillere göre, böbrek nakli sonrası kemik kaybı daha karmaşık ve çok faktörlüdür. Nakil öncesi KBH'a bağlı kemik mineral bozukluğu önemli bir risk faktörüdür, ancak nakil sonrası ortaya çıkan ek risk faktörleri ile daha da ilerlemektedir. Glukokortikoidler başta olmak üzere immünsüpresif tedaviler, düşük BMD'ye yol açmaktadır (6, 8).

D vitamini eksikliği, hiperparatiroidizm, hipofosfatemi, nakil öncesi var olan renal osteodistrofi, gecikmiş büyüme, kronik inflamasyon ve nakil sonrası böbrek fonksiyonu diğer risk faktörleri arasındadır (3, 53).

2025 yılında 136 çalışmanın incelendiği metaanalizde erişkin yaş böbrek nakli alıcılarının osteoporoz sıklığına bakılmış; kadın alıcılarda osteoporoz sıklığı %28, erkek alıcılarda %21 olarak saptanmıştır (54).

González-Jorge ve ark. çocuklarda böbrek nakli sonrası DEXA ile kemik mineral yoğunluğunu değerlendirdikleri çalışmada tüm vücut (TBLH) Z skoru <-2

hastaların %28,5'inde, lomber omurga Z skoru <-2 hastaların %11,4'ünde saptanmıştır (55).

Valta ve ark. 106 böbrek nakilli çocuğun yer aldığı kohortu değerlendirmiş, vertebra görüntülemelerinin %4'ünde, kalça görüntülemelerinin %6'sında ve tüm vücut görüntülemelerinin %6'sında BMD Z skoru <-2 olarak saptanmıştır (56).

Tamminen ve ark.'nın böbrek, karaciğer ve kalp nakli geçirmiş 19 çocuğu incelediği çalışmasında; hastaların %47'sinde vertebra BMD Z skoru <-2 ve %32'sinde düşük trabeküler kemik hacmi (<-1 SD) olduğu sonucuna ulaşılmıştır (57).

Solid organ nakli yapılan çocuklarda genel popülasyona göre tüm kırıkların insidansının 6 kat, vertebra kırıklarında ise 160 kat arttığı görülmüştür (58, 59). Düşük BMD ve kırıklar, böbrek naklinin önemli bir sonucudur; morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (8).

2.8. Osteoporoz Tanısı

Ayrıntılı öykü ve muayene sonrasında kemik mineralizasyonunu değerlendirmek için serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, PTH, alkalen fosfataz, D vitamini ve idrar kalsiyum/kreatinin oranına bakılmalıdır (60). Ancak biyokimyasal parametreler, kemik kütlesi ve kırığa yatkınlığı değerlendirmek için tek başına yeterli değildir (57).

Çocuklarda major travma dışında gerçekleşen vertebra kırıkları, patolojik kırık olarak değerlendirilir. Vertebra kırığı asemptomatik seyredebildiği için çocuklarda erken evrede tanı konulması önemlidir. Osteoporoz ve vertebra kırıklarının tanısında direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve DEXA gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Vertebra kırıklarının tanısı için en sık kullanılan yöntem direkt grafidir. Ancak DEXA ile kemik mineral yoğunluğunun da ölçülmesi önemli avantajdır (61).

2.8.1. Direkt Grafi

Direkt grafi, vertebra kırığı tanısı için kullanılan en sık görüntüleme yöntemidir. Yüksek radyasyon dozu dezavantajı olmasına rağmen, kullanım kolaylığı ve ulaşılabilirliği nedeniyle vertebra kırığı tanısı için altın standart görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir (61).

2.8.2. Dual-Enerji X-Işını Absorpsiyometrisi

Çocuklarda kemik kütlesinin maksimum düzeye ulaşması, yetişkinlikte sağlıklı kemik yapısının gelişmesi için önemlidir. Bu yüzden çocuklarda iskelet gelişiminin ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi gereklidir. DEXA, çocuklarda kemik mineral yoğunluğunun ölçümünde altın standart yöntemdir (62, 63).

Kemik kütlesi, DEXA ile kemik mineral içeriği (gram) veya kemik mineral yoğunluğu (g/cm²) olarak ölçülür. Daha sonra aynı yaş ve cinsiyete sahip sağlıklı çocukların ortalama kemik mineral yoğunluğu değerinden kaç sapma daha yüksek veya düşük olduğu Z skoru ile ifade edilir (62). Direkt grafiye göre daha düşük radyasyon dozu ile kırığın tanınması önemli bir avantajdır. DEXA'nın diğer önemli avantajları; kısa tarama süresi, düşük maliyet ve ulaşılabilir olmasıdır (61).

DEXA iki boyutlu bir görüntüleme yöntemi olup kemiklerin derinliğini yani üçüncü boyutu ölçemez. Ölçümler iki boyutlu yapıldığı için kısa boylu çocuklarda BMD olduğundan düşük, uzun boylularda ise gerçekte olduğundan yüksek olacak şekilde sonuçlar verebilmektedir. Bu yüzden 2019'da ISCD, büyüme geriliği olan çocuklarda kemik boyutuna göre BMD Z skorlarının ayarlanmasını önermiştir (64-66).

Zemel ve ark. sağlıklı çocuklarda boya göre kemik mineral içeriği(BMC) ve yoğunluğunu ayarlamak için kullanılan farklı yöntemleri karşılaştırdığı çalışmada; yaşa göre hesaplanan BMC/BMD Z skorları, boyun yaşa göre Z skoru (HAZ) ile pozitif ilişkili olduğu sonucuna ulaşıldı. Dolayısıyla kısa boylu çocuklarda (düşük HAZ), yaşa göre hesaplanan BMC/BMD Z skorlarının daha düşük görünebildiği ve bu yöntemin boydan etkilendiği gösterilmiştir (65).

Magallares ve ark. DEXA yapılan 103 hastanın değerlendirildiği çalışmada; lomber vertebra ve tüm vücut BMD Z skorlarına göre düşük BMD ($Z \leq -2$) sıklığı sırasıyla %8,2 ve %10,5 bulunmuş; boyun yaşıya göre değerlendirildiği Z skoruna göre bakıldığında bu sıklığın lomber vertebra da %6,4'e, tüm vücutta %7,2'ye gerilediği gösterilmiştir (63).

2.8.3. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

Kantitatif BT, gerçek hacimsel kemik mineral yoğunluğunu (g/cm^3) ölçer. Ancak yüksek radyasyon dozu içerdiği için çocuklarda tercih edilen bir yöntem değildir (61).

2.8.4. Kemik Biyopsisi

Biyopsi, genellikle iliak kemikten yapılmakta ve kemik mikro-mimarisinin direkt incelenebilmesi nedeniyle altın standarttır. Ancak invaziv olması nedeniyle tercih edilen bir yöntem değildir (67).

2.9. Osteoporoz Tedavi

Çocuklarda kemik metabolizması bozukluklarının tedavisinde D vitamini ve kalsiyum desteği kullanılmaktadır. Osteoporoz gelişenlerde ek olarak bifosfonat önerilmektedir (53). Çocuklarda tedavi için, D vitamini analogları ve bifosfonatlar hakkında veri çok azdır (3).

2.9.1. Önlemler

Çocuklarda kemik sağlığının iyileştirilmesi için; yeterli kalsiyum ve D vitamini düzeyinin sağlanması, fiziksel aktivitenin desteklenmesi ve normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olması gerekir. Yüksek veya düşük VKİ'ne sahip iki grubun da kemik mineralizasyonunu olumsuz etkilediği ve kırık riskini artırdığı

bilinmektedir. Kemik sağlığını iyileştirmenin en etkili yolu, altta yatan kronik hastalığın kontrol altına alınmasıdır (67).

Gulati ve arkadaşlarının 100 nefrotik sendromlu çocuk üzerinde yaptığı prospektif çalışmada, kalsiyum ve D vitamini takviyesi alan çocukların, almayanlara göre BMD Z skorunda anlamlı artış olduğu görölmüştür ($p=0,008$) (68).

Lambert ve ark. 96 kız çocuğuna 18 ay boyunca düzenli kalsiyum takviyesi verip kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmiştir. Kalsiyum takviyesi alırken kemik mineral yoğunluğunda tüm iskelet bölgelerinde anlamlı artış görölmüştür. ($p<0,05$) (69).

Gazel ve ark. 167 çocuk hastaya D vitamini verip kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışma süresince D vitamini alan kız çocuklarında, plasebo grubuna göre 24.ayda kalça kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış olduğu görölmüş olup D vitamininin kalça kemik kütlesi üzerindeki etkisi, çalışma tamamlandıktan 1 yıl sonra da devam etmiştir. Erkeklerde ise başlangıca göre anlamlı bir farklılık olmadığı görölmüştür (70).

2.9.2. Bifosfonat

Bifosfonatlar, pirofosfat analogları olup osteoklast üzerinden kemik mineral yoğunluğunu inhibe etmektedir (71).

Bifosfonatlar, çocuklarda ilk kez 1998’de Oİ tedavisinde kullanılmıştır. Pamidronat, zoledronat ve risedronat gibi çeşitli formları bulunmaktadır. Yetişkinlerde çok sık kullanılmaktadır, ancak çocuklarda etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli veri yoktur (72).

Bifosfonatların, oral ve parenteral formları bulunmaktadır. Çocuklarda intravenöz pamidronat en sık kullanılan formudur (71).

Çalışmalarda bifosfonatların kemik mineral yoğunluğunu artırdığı ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (73-75).

El-Hüseyini ve ark. yaptığı çalışmada çocuk böbrek nakli alıcılarında farklı tedavi yöntemlerinin kemik kütlesi üzerindeki etkisini incelemek için 60 hastayı rastgele 4 farklı gruba ayırmıştır. Grupların biri kontrol grubu olup diğerlerine oral

alfakalsidol, oral alendronat ve nazal spre y kalsitonin verilmiştir. 12 aylık tedavi sonunda DEXA sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunun kemik mineral yoğunluğunun gerilediğini, alfakalsidol alan grubun kemik mineral yoğunluğunda ise diğer tedavi yöntemlerine göre en çok artış olduğu görülmüştür (76).



3. YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda 2014 ile 2024 yılları arasında böbrek nakli yapılan 18 yaş altı hastaların medikal kayıtları geriye dönük tarandı. İzlemleri sırasında kemik mineral takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kemik mineral ölçümü yapılmayan, birincil kemik yapı bozukluğu olan veya böbrek nakli dışında başka bir nedenle kemik mineral yapısını bozacak ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız tek merkezli olup Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almıştır. (Karar No:TBAEK-470)

Böbrek nakli yapılan hastaların nakil sırasında ve nakil sonrası takiplerdeki antropometrik vücut ölçüm verileri (vücut ağırlığı (kg), boyu (cm), vücut ağırlığı standart sapma skoru (SDS), boy SDS, vücut kütle indeksi (VKI), vücut kütle indeksi SDS kaydedildi. Vücut kitle indeksi, boyun vücut ağırlığının karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut ağırlığı, boy ve VKI SDS hesaplamaları için LMS (Lambda-Mu-Sigma) formülü kullanıldı. Türk toplumuna ait referans ölçümler için Neyzi persentilleri kullanıldı (77). Hastaların boy ve vücut ağırlığı SDS değerleri incelendiğinde; boy SDS -2'nin altında olanlar 'kısa boylu' , -2 ve üzerinde olanlar 'normal boylu' olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların vücut ağırlığı SDS -2 altında olanlar 'zayıf', +2 üzerinde olanlar 'obez' ve -2 ile +2 arasındaki değerler ise 'normal kilolu' olarak sınıflandırıldı (78).

Böbrek nakline ait alıcı ve vericiye ait özellikler (donör tipi, donör yaşı, nakil öncesi uygulanan renal replasman tedavisi, nakil öncesi kullanılan ilaçlar) ayrıntılı olarak kaydedildi. Nakil sonrası kullanılan immünsüpresif tedavilerin (steroid, takrolimus, siklosporin, mikofenolat mofetil) dozları ve kullanım süresi kaydedildi. Nakil sonrası izlemde ortaya çıkan rejeksiyon varlığı ve bu nedenle kullanılan ilaçların verileri de çalışmaya eklendi.

Kliniğimizde böbrek nakli uygulanan tüm hastalara, operasyon öncesinde standart immünsüpresif protokol kapsamında metilprednizolon tedavisi uygulanmıştır. Operasyondan dört saat önce, 300 mg/m² dozunda metilprednizolon,

150 cc izotonik solüsyon içerisinde intravenöz infüzyon yoluyla verilmiştir. Nakil sonrasında, postoperatif 1.günde 200 mg/m² ve 2.günde 120 mg/m² metilprednizolon intravenöz olarak uygulanmıştır. 3.günden itibaren oral prednizolon formuna geçilmiştir. Prednizolon tedavisi, 3.günde 80 mg/m²/gün, 4-7. günler arasında 60 mg/m²/gün dozunda verilmiş; sonrasında ise 12. haftaya kadar kademeli olarak azaltılmıştır. 12.hafta ve sonrasında prednizolon tedavisi 7,5 mg/m²/gün dozunda idame ettirilmiştir.

Kemik metabolizması hakkında yol gösterici olabilecek biyokimyasal belirteçler (kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, 25(OH) vitamin D, magnezyum, parathormon) ve böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin ve GFR) kaydedildi. Glomerüler filtrasyon hızı Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı ($0.413 \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin}$). Serum kreatinin, Roche kitleri ile Jaffe kinetik kolorimetrik yöntem (kompanse Jaffe) kullanılarak çalışıldı. Kemik metabolizmasına yönelik biyokimyasal belirteçler için referans aralıklar; serum kalsiyum 8,5–10,7 mg/dl, serum fosfor yaşa göre (0–5 gün: 4,8–8,2 mg/dl; 1–3 yaş: 3,8–6,5 mg/dl; 4–11 yaş: 3,7–5,6 mg/dl; 12–15 yaş: 2,9–5,4 mg/dl; 16–19 yaş: 2,7–4,7 mg/dl), magnezyum 1,5–2,3 mg/dl, ve 25(OH)D vitamini 30–50 ng/ml olarak esas alındı (79).

Bu hastaların kemik metabolizması ile ilgili biyokimyasal belirteçler incelendiğinde; serum kalsiyumu 8,5-10,7 arası normal, 8,5 ve altında olanlar hipokalsemik, 10,7 ve üzerinde olanlar hiperkalsemik olarak sınıflandırıldı. Fosfor değerleri yaşa göre farklı referans değerleri mevcut olup 0-5gün 4,8-8,2 arasında, 1-3 yaş 3,8-6,5 arasında , 4-11yaş 3,7-5,6 arasında, 12-15yaş 2,9-5,4 arasında, 16-19 yaş 2,7-4,7 arasında normal kabul edildi. Bu değerlerden daha düşük olanlar ‘hipofosfotemik’ ve daha yüksek olanlar ‘hiperfosfotemik’ olarak sınıflandırıldı. Serum magnezyumu 1,5-2,3 arasında olanlar normal, 1,5 altında olanlar hipomagnezemi ve 2,3 üstünde olanlar hipermağnezemi olarak sınıflandırıldı. Serum kalsiyum, fosfor ve magnezyum Roche Cobas 702 cihazı ile kemilüminesans immünoassay yöntemi (CLIA) ile ölçüldü.

25(OH) vitamin D düzeyi elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak Roche Cobas e801 isimli cihazda çalışıldı. Düzeyi 20 µg/L altında olan değerler D vitamini eksikliği, 30 µg/L altında olan değerler ise D

vitamini yetersizliği olarak tanımlandı. Serum parathormon düzeyi elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak Roche Cobas e801 isimli cihazda çalışıldı. Laboratuvarın PTH için normal referans aralığı 10-65 pg/ml olarak bildirildi. PTH için 10-65 arasında olanlar normal, 10 altında olanlar hipoparatiroidizm, 65 üstünde olanlar hiperparatiroidizm olarak gruplandırıldı.

Hastaların kemik mineral yoğunluk ölçümleri Akdeniz Üniveristesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Hologic Discovery QDR cihazı kullanılarak Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA) yöntemiyle gerçekleştirildi. Ölçümler, standart protokole uygun olarak lomber omurga (L1–L4) ve femur bölgelerinden yapılmıştır. Düşük doz X ışını verilerek kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. Cihaz, kemik mineral içeriği (gram) ve kemik alanını (cm²) ölçerek alansal kemik mineral yoğunluğunu (BMD; gr/cm²) hesaplamaktadır. Ayrıca cihaz ölçülen BMD (g/cm²) değerini yaşı ve cinsiyet referans değerleri ile karşılaştırılarak Z-skoru hesaplamaktadır.

DEXA verilerinin yorumlanmasında femur ve vertebra Z skoru, BMD (kemik mineral yoğunluğu), BMD SDS ve BMD percentilleri kullanılmaktadır.

Elde edilen DEXA ölçüm bulgularına göre vertebra Z skoru, vertebra BMD, takvim yaşına göre vertebra BMD SDS ve percentili, boy yaşına göre vertebra BMD SDS ve percentili, femur Z skoru, femur BMD, takvim yaşına göre femur BMD SDS ve percentili, boy yaşına göre femur BMD SDS ve percentili kaydedildi. Takvim yaşına ve boy yaşına göre BMD SDS ve BMD persentili, Türk çocukları için oluşturulan Gökşen referans değerleri kullanılarak hesaplandı(80). Takvim yaşına ve boy yaşına göre ayrı ayrı elde edilen BMD SDS skoru -1 ve -2 arasında olan hastalar osteopeni, ≤ -2 olan hastalar osteoporoz olarak tanımlandı.

Kemik mineral bozukluğundan şüphelenilerek manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılan hastaların MR bulguları kaydedildi.

Böbrek nakli izleminde kemik mineral yoğunluğu bozulmuş olan hastalara yönelik uygulanan tedaviler (kalsiyum, D vitamini, Bifosfonat), başlanma zamanları ve tedavi yanıtları kaydedildi.

Veriler toplandıktan sonra uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak hastaların tanıdaki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenmiş; hastaların nakil

öncesi ve nakil sonrası 3.ay, 6.ay,1.yıl,2.yıl, 3.yıl antropometrik ölçümleri, laboratuvar verileri, kullanılan ilaç dozları ve kemik mineral yoğunluğu karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS- 23 yazılımı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS), kategorik değişkenler için ise yüzde (%) ve frekans (n) değerleri verilmiştir. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde uygun parametrik veya parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Normal dağılım varsayımı Kolmogorov–Smirnov veya Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerde bağımsız örneklem t-testi ve tek yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann–Whitney U ve Kruskal–Wallis testleri kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-kare (χ^2) testi veya uygun olduğunda Fisher’in Exact testi uygulanmıştır. Osteoporoz varlığı ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla, anlamlı bulunan değişkenler lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Regresyon sonuçları olasılık oranı (odds ratio, OR) ve %95 güven aralığı (GA) ile raporlanmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

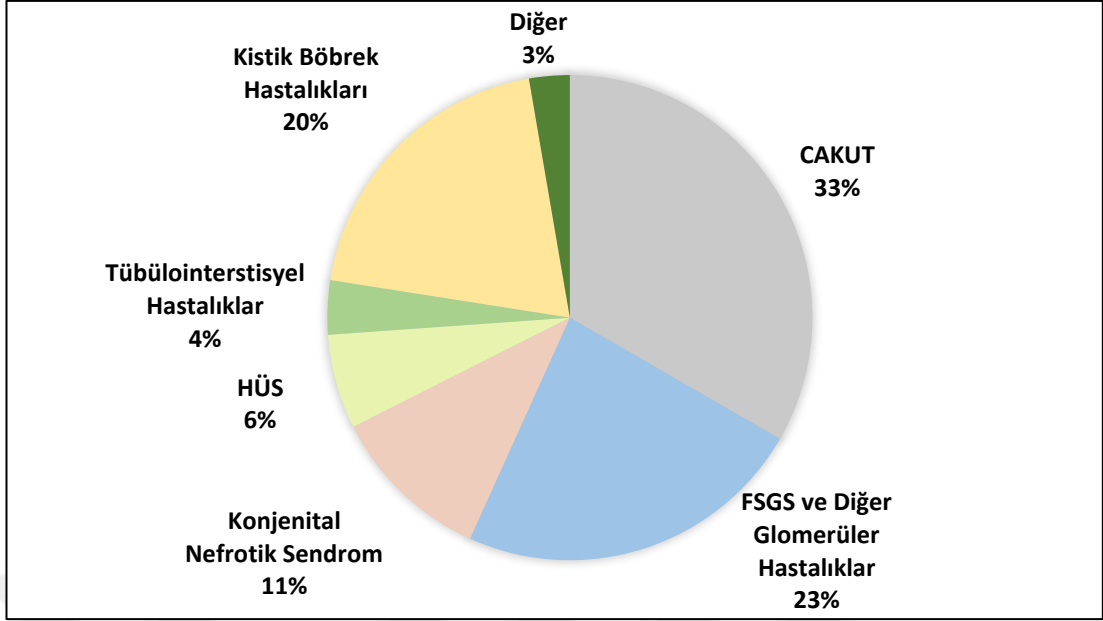
4.1. Genel Özellikler

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde takipli olan böbrek nakli alıcılarından izleminde DEXA çekilen %53,1'i (n=59) erkek toplam 111 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $14,75 \pm 4,76$ yıldır (Tablo 3.1). Hastaların ortanca nakil yaşı 9,83 yıl (IQR= 8,99) ve nakil sonrası ortanca izlem süresi 4,53 yıldır (IQR:4,51).

Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Özellik	Değer
n	111
Erkek	59 (%53,1)
Kadın	52 (%46,9)
Çalışma anında ortalama yaş (yıl)	$14,75 \pm 4,76$

Çalışmaya dâhil edilen 111 hastanın primer böbrek hastalıklarına göre dağılımı; %33,3'ü (n=37) böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT), %23,4'ü (n=26) FSGS ve diğer glomerüler hastalıklar, %10,8'i (n=12) konjenital nefrotik sendrom, %6,3'ü (n=7) hemolitik üremik sendrom, %3,6'sı (n=4) tübülointerstisyel hastalıklar, %19,8'i (n=22) böbreğin kistik hastalıkları ve %2,7'si (n=3) diğer hastalıklar idi (Şekil 3.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Primer Böbrek Hastalıklarına Göre Dağılımı

Nakil yapılan toplam 111 hastanın %27,9'u (n = 31) kadaverik, %72'si (n = 80) ise canlı donörden böbrek almıştır. Donörlerin yaş ortalaması $38,93 \pm 12,44$ yıl olarak saptanmıştır.

Canlı donörden yapılan renal nakillerin %43,8'i (n=35) anneden, %33,8'i (n=27) babadan, %6,3'ü (n=5) büyükanneden, %1,3'ü (n=1) büyükbabadan, %2,5'i (n=2) kardeşten, %12,5 (n=10) diğer akrabalarından yapılmıştır.

Tablo 4.2. Donör Türü ve Yaş Dağılımı

Donör Özelliği	Değer n (%)
Toplam Nakil Sayısı	111
Kadaverik donör	31 (%27,9)
Canlı donör	80 (%72)
Canlı donör akrabalık dağılımı	
Anne	35 (%43,8)
Baba	27 (%33,8)
Kardeş	2 (%2,5)
Büyükanne-büyükbaba	6 (%7,6)
2.derece akraba	10 (%12,5)
Donör Yaş Ortalaması (yıl)	$38,93 \pm 12,44$

Çalışma grubunda tekrarlayan nakil yapılan hasta sayısı 5 olup, bu hastalar tüm grubun %4,5'ini oluşturmaktadır.

Nativ nefrektomi verilerine ulaşılan toplam hasta sayısı 111'dir. Bu hastaların 39'una (%35,1) nativ nefrektomi uygulanmıştır. Nefrektomi uygulanan hastaların 19'una (%48,7) sağ, 7'sine (%17,9) sol, 13'üne (%33,3) ise bilateral nefrektomi yapılmıştır. Nativ nefrektomi uygulanmayan hasta sayısı ise 72 (%64,9) olarak belirlendi.

4.1.1. Nakil Öncesi Renal Replasman Tedavisi ve Preemptif Nakil Dağılımı

Nakil yapılan hastaların %45'inin (n=50) preemptif nakil olduğu sonucuna ulaşıldı. Nakil öncesi diyaliz yapılan hastaların %18,9'unun (n=21) sadece PD (periton diyalizi), %27'sinin (n=30) sadece HD (hemodiyaliz) ve %9'unun (n=10) hem PD hem de HD öyküsü olduğu saptandı (Tablo 3.3).

Tablo 4.3. Preemptif Nakil ve Renal Replasman Tedavi Dağılımı

Özellik	Değer n (%)
Preemptif Nakil	50 (%45)
Sadece PD	21 (%18,9)
Sadece HD	30 (%27)
PD ve HD	10 (%9)

4.2. Antropometrik Bulgular

4.2.1. Böbrek Nakli Sırasındaki Antropometrik Bulgular

Hastaların ortalama nakil yaşı 9,83 yıl (IQR= 8,99) olarak bulundu. Nakil sırasındaki ortalama boy 122,38 ± 29,46 cm, ortalama boy SDS -1,99 (IQR = 2,14), ortalama kilo 23,00 kg (IQR 23,75), ortalama kilo SDS -1,67 (IQR = 2,08) olarak saptandı. Nakil sırasında hastaların 54'ünün (%47,8) kısa boylu, 56'sının (%49,6) yaşına uygun normal boy aralığında olduğu gözlemlendi.

Hastaların nakil sırasında ortalama BMI $17,17 \pm 3,91$ kg/m² olup ortalanca BMI SDS 0,75 (IQR=2,09) olarak saptandı. Bu dönemde hastaların 63'ü (%55,8) normal kiloda, 43'ü (%38,1) düşük kiloda ve 4'ü (%3,5) obez olarak bulundu.

4.2.2. Nakil Sonrası 3.Ay Antropometrik Bulgular

Nakil sonrası 3. ay izleminde antropometrik ölçümlerine ulaşılabilen 106 hastanın ortalama boyu $123,53 \pm 28,95$ cm, ortalanca boy SDS -1,96 (IQR 1,98), ortalanca kilo 27,85 kg (IQR 27,00), ortalanca kilo SDS -1,08 (IQR = 2,03) olarak saptandı. Nakil sonrası 3. ayda hastaların 52'si (%46,0) kısa boylu, 54'ünün (%47,8) yaşına uygun boy aralığında olduğu gözlemlendi.

Hastaların ortalama BMI $18,79 \pm 3,78$ kg/m² olup ortalanca BMI SDS 0,24 (IQR=1,61) olarak saptandı. Kilolarına ilişkin değerlendirmede, 107 hastanın 78'i (%69,0) normal kiloda, 26'sı (%23,0) düşük kiloda ve 3'ü (%2,7) obez olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4. Nakil Öncesi ve İzlem Sürecinde Boy, Kilo, BMI Ölçüm Değerleri ve SDS Değişimleri (Nakil zamanı - 3 Yıl)

Zaman dilimi	Boy (ort.±SD) (cm)	Boy SDS (ortalanca-IQR)	Kilo (ortalanca-IQR) (kg)	Kilo SDS (ortalanca-IQR)	BMI (ort.±SD) Kg/m ²	BMI SDS (ortalanca-IQR)
Nakil öncesi	122,38 ± 29,46	-1,99 (2,14)	23,00 (23,75)	-1,67 (2,08)	17,17±3,91	-0,75 (2,09)
3. Ay	123,53± 28,95	-1,96 (1,98)	27,85 (27,00)	-1,08 (2,03)	18,79±3,78	0,24 (1,61)
6. Ay	125,73 ± 27,89	-1,76 (1,97)	29,35 (28,72)	-0,86 (2,24)	19,06±4,52	0,12 (1,58)
1. Yıl	128,87 ± 26,54	-1,63 (2,00)	33,80 (30,40)	-0,79 (2,11)	19,81±5,39	0,35 (1,73)
2. Yıl	132,51 ± 24,86	-1,45 (2,07)	32,00 (29,39)	-0,46 (2,35)	20,25±5,85	0,35 (1,84)
3. Yıl	133,26 ± 22,34	-1,41 (1,75)	31,50 (28,50)	-0,32 (2,13)	19,77±4,93	0,19 (1,63)

4.2.3. Nakil Sonrası 6.Ay Antropometrik Bulgular

Nakil sonrası 6. ayda ortalama boy $125,73 \pm 27,89$ cm, ortanca boy SDS -1,76 (IQR = 1,97), ortanca kilo 29,35 kg (IQR = 28,72), ortanca kilo SDS -0,86 (IQR = 2,24) olarak saptandı. Nakil sonrası 6.aya ait boy verisine ulaşılan 109 hastanın 47'si (%41,6) kısa boylu, 62'si (%54,9) normal boyda olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama BMI $19,06 \pm 4,52$ kg/m² olup ortanca BMI SDS 0,12 (IQR=1,58) olarak saptandı. Nakil sonrası 6.ay kilo verisine ulaşılan 110 hastanın 79'u (%69,9) normal kiloda, 27'si (%23,9) düşük kiloda ve 4'ü (%3,5) obez olarak bulundu.

4.2.4. Nakil Sonrası 1.yıl Antropometrik Bulgular

Nakil sonrası 1. yılda hastaların ortalama boyu $128,87 \pm 26,54$ cm, ortanca boy SDS -1,63 (IQR = 2,00), ortanca kilo 33,80 kg (IQR = 30,40), ortanca kilo SDS -0,79 (IQR = 2,11) olarak saptandı. Birinci yıl boy verisine ulaşılan 110 hastanın 41'i (%36,3) kısa boylu, 69'u (%61,1) ise normal boyda olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama BMI $19,81 \pm 5,39$ kg/m² olup ortanca BMI SDS 0,35 (IQR=1,73) olarak saptandı. Birinci yıl kilo verisine ulaşılan 111 hastanın 81'i (%71,7) normal kiloda, 24'ü (%21,2) düşük kiloda ve 6'sı (%5,3) obez olarak bulundu.

4.2.5. Nakil Sonrası 2.yıl Antropometrik Bulgular

Nakil sonrası 2. yılda hastaların ortalama boyu $132,51 \pm 24,86$ cm, ortanca kilo 32,00 kg (IQR = 29,39) ortanca boy SDS -1,45 (IQR = 2,07), ortanca kilo SDS -0,46 (IQR = 2,35) olarak saptandı. İkinci yıl boy verisine ulaşılan 100 hastanın 37'si (%32,7) kısa boylu, 63'ü (%55,8) ise normal boyda olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama BMI $20,25 \pm 5,85$ kg/m² olup ortanca BMI SDS 0,35 (IQR=1,84) olarak saptandı. Aynı dönemde kilo verisi bulunan 100 hastanın 75'i (%66,4) normal kiloda, 20'si (%17,7) düşük kiloda ve 5'i (%4,4) obez olarak bulundu.

4.2.6. Nakil Sonrası 3.yıl Antropometrik Bulgular

Nakil sonrası 3. yılda hastaların ortalama boyu $133,26 \pm 22,34$ cm, ortanca boy SDS -1,41 (IQR = 1,75), ortanca kilo 31,50 kg (IQR = 28,50), ortanca kilo SDS -0,32 (IQR = 2,13) olarak saptandı. Üçüncü yıl boy verisine ulaşılan 80 hastanın 28'i (%24,8) kısa boylu, 52'si (%46,0) ise normal boyda olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama BMI $19,77 \pm 4,93$ kg/m² olup ortanca BMI SDS 0,19 (IQR=1,63) olarak saptandı. Üçüncü yıl kilo verisine ulaşılan 81 hastanın 64'ü (%56,6) normal kiloda, 15'i (%13,3) düşük kiloda ve 2'si (%1,8) obez olarak bulundu.

4.2.7. Güncel Antropometrik Bulgular

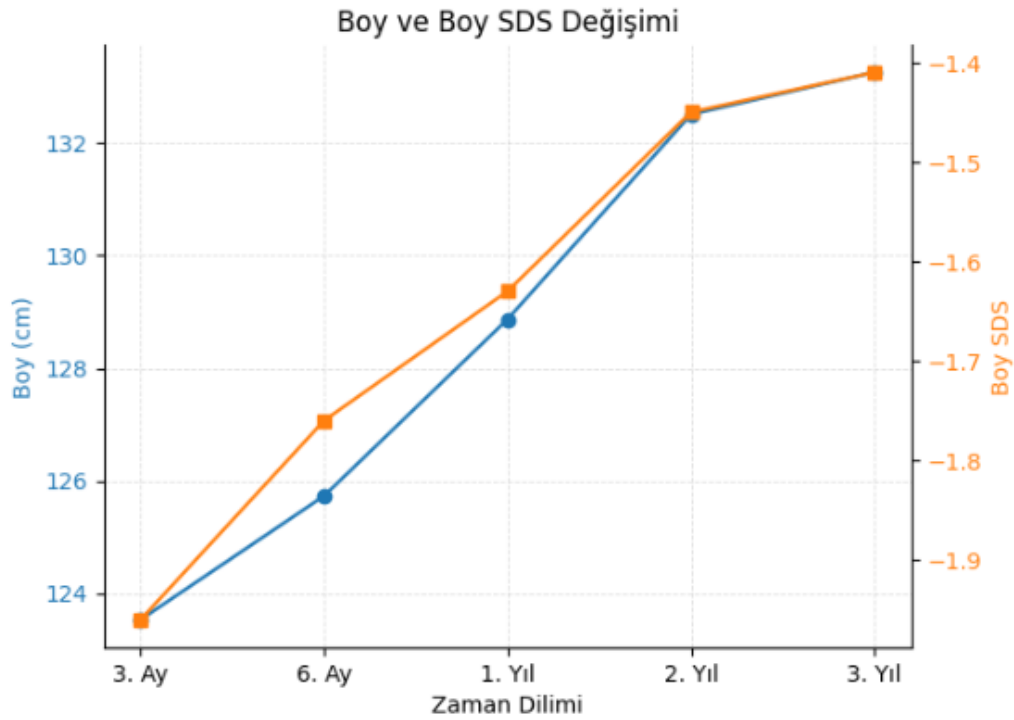
Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların 90'ının boy ve kilo verilerine ulaşıldı. Ortanca izlem süresi 4,53 yıl olan hastaların son kontrollerinde ölçülen ortalama boy $144,91 \pm 20,20$ cm, ortanca boy SDS -1,47 (IQR 1,92), ortanca kilo 45,25 kg (IQR 29,53), ortanca kilo SDS -0,67 (IQR 2,15) saptandı. Böbrek nakli sonrası son kontrolde hastaların 58'i (%51,3) normal boy aralığında, 32'sinin (%28,3) kısa boylu olduğu saptandı. Kilo SDS değerlendirmesinde hastaların 72'si (%63,7) normal kilolu, 14'ü (%12,4) düşük kilolu ve 4'ü (%3,5) obez olarak saptandı.

Tablo 4.5. Nakil Öncesi ve İzlem Sürecinde Antropometrik Değerlendirme: Kilo ve Boy Durumlarının Dağılımı (%)

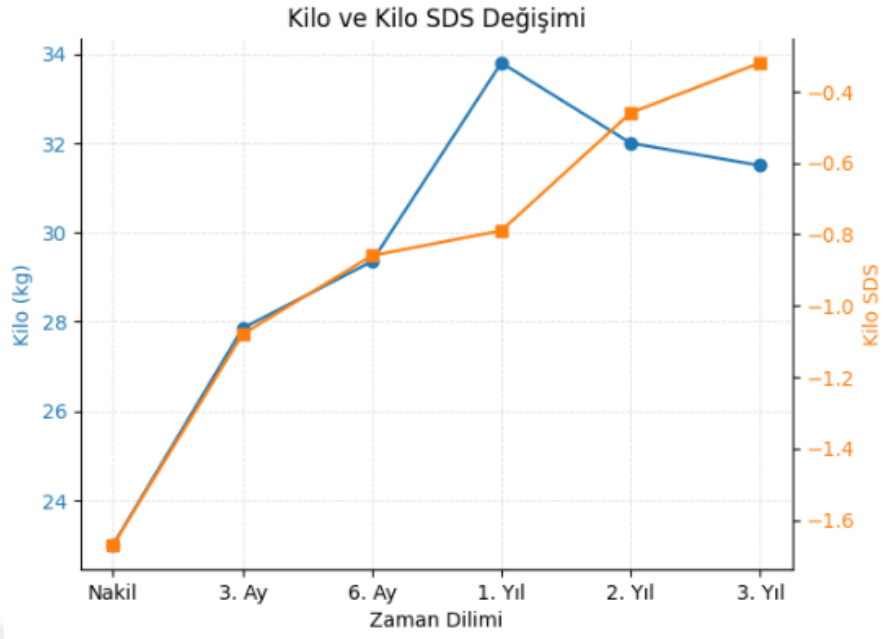
Antropometrik değerlendirme, n (%)		Nakil öncesi	3.ay	6.ay	1.yıl	2.yıl	3.yıl
Kilo durumu	Normal	63 (%55,8)	78 (%69,0)	79 (%69,9)	81 (%71,7)	75 (%66,4)	64 (%56,6)
	Düşük kilolu	43 (%38,1)	26 (%23,0)	27 (%23,9)	24 (%21,2)	20 (%17,7)	15 (%13,3)
	Obez	4 (%3,5)	3 (%2,7)	4 (%3,5)	6 (%5,3)	5 (%4,4)	2 (%1,8)
Boy durumu	Normal	56 (%49,6)	54 (%47,8)	62 (%54,9)	69 (%61,1)	63 (%55,8)	52 (%46,0)
	Kısa Boylu	54 (%47,8)	52 (%46,0)	47 (%41,6)	41 (%36,3)	37 (%32,7)	28 (%24,8)

Nakil sırasında düşük kilolu hastaların oranı %38,1 olup nakil sonrasında 3.ayda %23'e belirgin gerileyerek izlem süresince bu eğilimin devam ettiği görülmektedir ($p<0,001$). Obez hastaların da nakil sırasında oranı %3,5'ten nakil sonrası 3.yılda %1,8'e gerilediği görülmektedir ($p=0,004$). Nakil sonrası dönemde düşük kilolu hasta oranı belirgin şekilde azalırken, normal kilolu hasta oranı artış göstermiştir. Bu eğilim özellikle ilk yıl içinde belirgindir ve üçüncü yıl sonunda da büyük ölçüde korunmuştur.

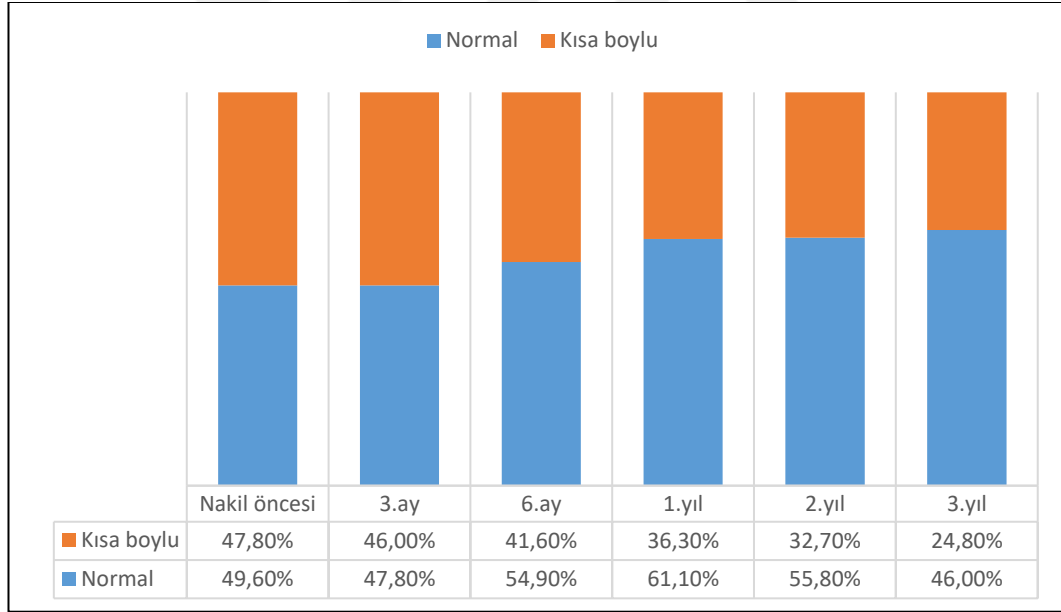
Boy durumuna bakıldığında, nakil sırasında hastaların %47,8'i kısa boylu iken izlem sürecinde kısa boylu hastaların oranında kademeli bir azalma izlenmiş; 1. yılda kısa boylu oranı %36,3'e, 3. yılda ise %24,8'e gerilemiştir (p değeri 1. yıl için 0,002 ve 3 yıl için 0,001). Normal boyda olan hastaların oranı nakil sırasında %49,6 olup nakil sonrasında 1.yıla kadar artarak %61,1'e ulaşmıştır. Bu dönemden sonra 3.yıla kadar normal boyda olan hastaların oranı azalarak devam etmiştir.



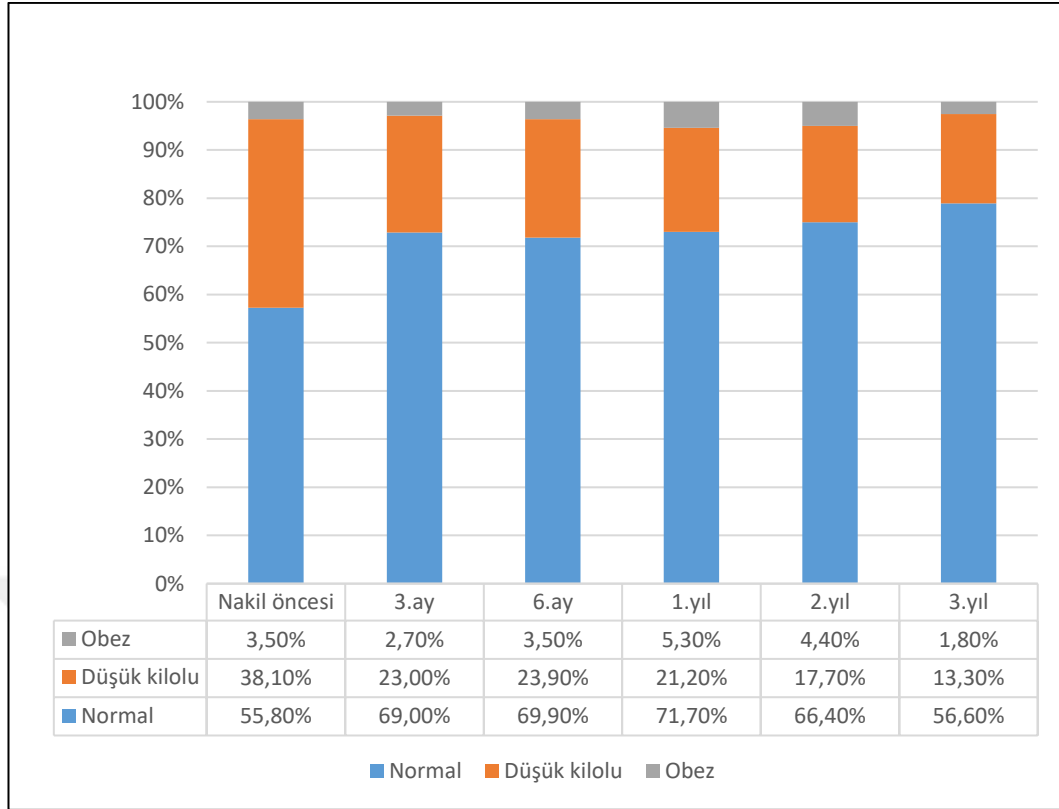
Şekil 4.2. Nakil Sonrası Boy ve Boy SDS Zamana Göre Dağılımı



Şekil 4.3. Nakil Sonrası Kilo ve Kilo SDS Zamana Göre Dağılımı



Şekil 4.4. Böbrek Nakli Öncesi ve Sonrası Boy SDS Sınıflamasının Zaman İçindeki Değişimi



Şekil 4.5. Böbrek Nakli Öncesi ve Sonrası Kilo SDS Sınıflamasının Zaman İçindeki Değişimi

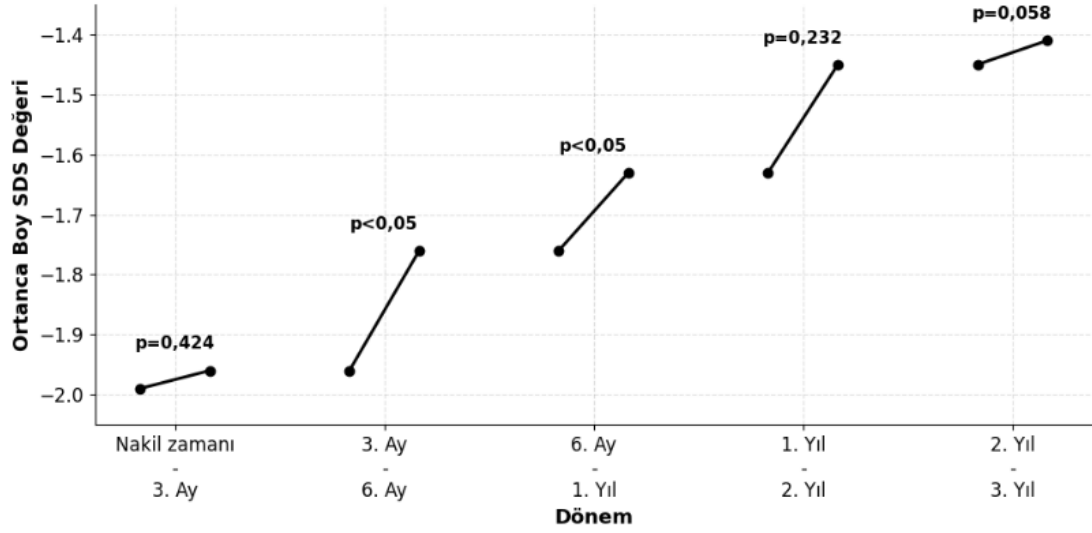
4.2.8. Nakil Sonrası İzlemlerde Antropometrik Bulguların Karşılaştırılması

Nakil sırasında ve nakil sonrası 3.ay, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl antropometrik veriler incelendiğinde; boy ortalamasında her dönemde bir önceki döneme göre istatistiksel fark oluşturacak ölçüde artış olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 3.6). Ancak boy SDS değerlerine bakıldığında nakil sonrası 3.ay ile 6.ay, 6.ay ile 1.yıl karşılaştırmasında anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$) (Şekil 3.6).

Benzer şekilde nakil sırasında ve nakil sonrası 3.ay, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl kilo ve kilo SDS değerleri karşılaştırıldığında; 1.yıla kadar her dönemde bir önceki döneme göre ortalama kilo değerlerinin arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3.7). Bununla birlikte kilo SDS değerleri dönemler arası karşılaştırılmış; nakil sonrası 3.ay ile 6.ay, 6. ay ile 1.yıl arasında SDS değerlerinin istatistiksel olarak arttığı; ancak nakil sonrası 1. yıldan sonrası izlemlerde kilo SDS değerinin bir önceki dönem ile benzer seyrettiği gözlenmiştir (Şekil 3.7).

Tablo 4.6. Nakil Sonrası Ortalama Boy Değerlerinin Dönemlere Göre Karşılaştırılması

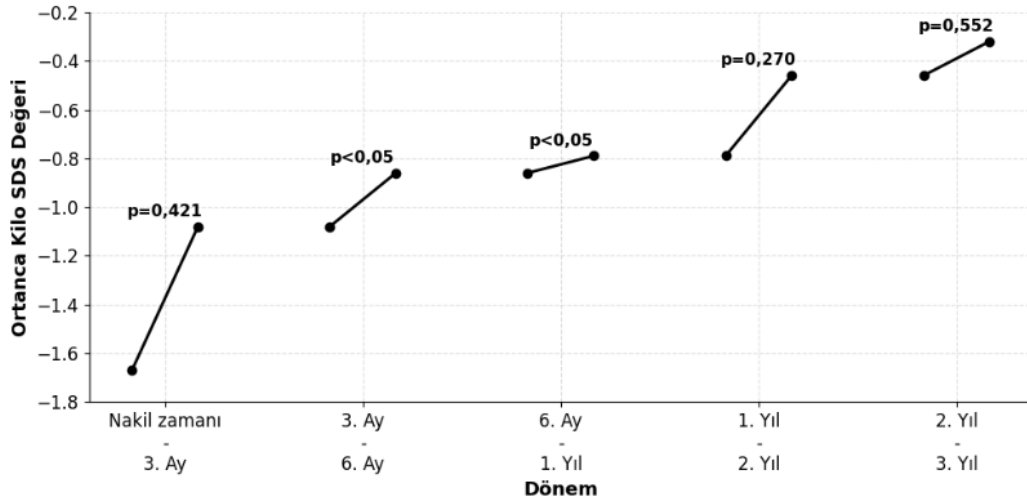
Dönem	Boy Ortalaması (cm) Önce	Boy Ortalaması (cm) Sonra	Δ (Artış) (cm)	p
Nakil–nakil sonrası 3.ay	122.38 ± 29.46	123.53 ± 28.95	1.15	<0,05
3.–6. ay	123.53 ± 28.95	125.73 ± 27.89	0,20	<0,05
6.ay–1.yıl	125.73 ± 27.89	128.87 ± 26.54	3.14	<0,05
1.–2. yıl	128.87 ± 26.54	132.51 ± 24.86	3.64	<0,05
2.–3. yıl	132.51 ± 24.86	133,26 ± 22,34	0.75	<0,05



Şekil 4.6. Nakil Sonrası Ortanca Boy SDS Değerlerinin Dönemlere Göre Karşılaştırılması

Tablo 4.7. Nakil Sonrası Ortanca Kilo Değerlerinin Dönemlere Göre Karşılaştırılması

Dönem	Ortanca Kilo Kg Önce (IQR)	Ortanca Kilo Kg Sonra (IQR)	Δ (Artış) (kg)	P
Nakil–nakil sonrası 3. ay	23,00 (IQR 23,75)	27,85 (IQR 27,00)	4,85	p<0,05
3.–6. ay	27,85 (IQR 27,00)	29,35 (IQR 28,72)	1,50	p<0,05
6. ay–1. yıl	29,35 (IQR 28,72)	33,80 (IQR 30,40)	4,45	p<0,05
1.–2. yıl	33,80 (IQR 30,40)	32,00 (IQR 29,39)	1,80	p<0,05
2.–3. yıl	32,00 (IQR 29,39)	31,50 (IQR 28,50)	0,50	p<0,05



Şekil 4.7. Nakil Sonrası Ortanca Kilo SDS Değerlerinin Dönemlere Göre Karşılaştırılması

4.3. Nakil Sonrası Kullanılan İlaçların Özellikleri

4.3.1. Prednizolon kullanımı

Nakil sonrası tüm hastalara Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı böbrek nakli protokolüne uygun şekilde prednizolon doz planlaması yapılmıştır. Nakil sonrası 3.ayda ortalama prednizolon dozu $8,81 \pm 3,66$ mg olarak saptandı. Nakil sonrası 3. ayda prednizolon dozu <5 mg olan 1 hasta (%0,9), 5-10 mg arasında 92 hasta (%82,8), >10 mg kullanan ise 18 hasta (%16,2)

olduğu saptandı. Prednizolon dozu >10 mg kullanan hastaların nakil sonrası ilk 3 aylık periodda kreatin yüksekliği nedeni ile ek doz prednizolon tedavisine ihtiyaç duyduğu gözlemlendi. Nakil sonrası 6.ayda prednizolon dozu >10 mg kullanan hasta sayısı 4 (%3,6) iken nakil sonrası 1. yılda >10 mg prednizolon kullanan hasta sayısı 5 (%4,5) idi (Tablo 3.8).

Tablo 4.8. Nakil Sonrası Dönemlere Göre Kullanılan İlaçlar

İlaçlar		3.ay n (%)	6.ay n (%)	1.yıl n (%)	2.yıl n (%)	3.yıl n (%)
Prednizolon	<5mg	1 (%0,9)	3 (%2,7)	4 (%3,6)	10 (%9,9)	14 (%16,8)
	5-10 mg	92 (%82,8)	104 (%93,6)	102 (%91,8)	89 (%88,1)	68 (%81,92)
	>10mg	18 (%16,2)	4 (%3,6)	5 (%4,5)	2 (%1,9)	1 (%1,2)
Kalsinörin İnhibitörü	Takrolimus	92 (%84,4)	90 (%84,1)	93 (%87,7)	84 (%87,5)	73 (%89)
	Siklosporin	17 (%15,5)	17 (%15,8)	13 (%12,2)	12 (%12,5)	9 (%10,9)
Diğer İmmünsüpresif İlaçlar	MMF	108 (%99)	102 (%92,7)	97 (%89,8)	90 (%88,2)	80 (%93)
	Azatiyoprin	1 (%0,9)	1 (%0,9)	-	-	-
	Everolimus	-	1 (%0,9)	3 (%2,7)	4 (%3,9)	2 (%2,3)
	Leflunomid	-	5 (%4,5)	7 (%6,4)	5 (%4,9)	3 (%3,4)

4.3.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Nakil sonrası kalsinörün inhibitörü kullanımına bakıldığında; nakil sonrası 3.ayda hastaların %84,4'ü (n=92) tacrolimus, %15,5'i (n=17) siklosporin kullanmaktadır. Altıncı ayda hastaların %84,1'i (n=90) tacrolimus, %15,8'i (n=17) siklosporin kullanmaktayken; birinci yılda tacrolimus kullananların oranı %87,7'ye (n=93) ve üçüncü yılda da %89'a (n=73) yükselmiştir.

4.3.3. Diğer İmmünsüpresifler

Nakil sonrası izlemde kullanılan diğer immünsüpresifler; mikofenolat mofetil, azatiyoprin, everolimus ve leflunomid. Bu immünsüpresifler arasında nakil sonrasında en sık kullanılan MMF olup bu oran nakil sonrası 3.ayda hastaların %99'u (n=108) iken nakil sonrası 3.yılda %93 (n=80) idi.

Azatiyoprin erken dönemde hastaların %0,9'unda (n=1) kullanıldığı ve nakil sonrası ileri dönemlerde kullanılmadığı görüldü. Everolimus ve Leflunomid ilk 3 ayda kullanılmamış olup devamında kullanıldığı görülmektedir. Nakil sonrası everolimus en fazla ikinci yılda 4 hastada (%3,9), leflunomid en fazla birinci yılda 7 hastada (%6,4) kullanıldığı sonucuna ulaşıldı.

4.4. Nakil Sonrası Laboratuvar Verileri

4.4.1. Kalsiyum

Böbrek nakli öncesi ortalama serum kalsiyum düzeyi $9,15 \pm 0,91$ mg/dL olup hastaların %71,2'si normokalsemik iken hastaların %23,4'ü hipokalsemikti. Böbrek nakli sonrası ortalama serum kalsiyum düzeyi değerlendirildiğinde takip süresince 9,8–9,9 mg/dL aralığında seyrettiği görüldü. Ortalama serum kalsiyum düzeyi nakil sonrası 3.ayda nakil öncesinde göre artmıştır. ($p < 0,001$) Nakil sonrası izlemde her dönem için hastaların %94'ten fazlasının normokalsemik olduğu saptandı. En fazla hiperkalsemisi olan hasta oranı 6.ayda (n=6, %5,4) iken nakil sonrası izlem uzadıkça hiperkalsemik hasta görülme oranı azalmıştı (Tablo 3.9). Nakil sonrası izlemde hipokalsemi yalnızca tek bir hastada (%0,9) ve nakil sonrası 1. yılda gözlemlendi.

Tablo 4.9. Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortalama Serum Kalsiyum Düzeyi ve Kalsiyum Düzeylerine Göre Sınıflandırılması

Dönem	Hasta Sayısı (n)	Ortalama Serum Ca mg/dL	Hipokalsemi n (%)	Normokalsemi n (%)	Hiperkalsemi n (%)
Nakil Öncesi	111	$9,15 \pm 0,91$	26 (23,4)	79 (71,2)	6 (5,4)
3.ay	111	$9,84 \pm 0,53$	-	106(95,5)	5(4,5)
6.ay	111	$9,90 \pm 0,52$	-	105(94,6)	6(5,4)
1.yıl	111	$9,84 \pm 0,51$	1(0,9)	105(94,6)	5(4,5)
2.yıl	104	$9,82 \pm 0,43$	-	101(97,1)	3(2,9)
3.yıl	82	$9,82 \pm 0,47$	-	80(97,6)	2(2,4)

4.4.2. Fosfor

Ortalama serum fosfor değeri nakil öncesi $5,37 \pm 1,54$ mg/dL iken nakil sonrası 3.ayda $4,77 \pm 0,98$ mg/dL'ye gerilediği görüldü ($p < 0,001$). Nakil sonrası 3.yılda ise $4,51 \pm 0,85$ mg/dL'ye geriledi ve nakil öncesi döneme göre anamalı düşme olduğu saptandı ($p < 0,001$). Nakil sonrası her dönemde hastaların %77,5'ten fazlasının normal fosfor değerine sahip olduğu görülmektedir. Nakil sonrası 3. ayda hipofosfatemisi olan hasta oranı %6,3 iken bu oran nakil sonrası 3. yılda %2,5'e kadar geriledi. Buna karşılık, hiperfosfatemik hasta oranı nakil öncesi %40,5, nakil sonrası erken dönemde %16,2 ve nakil sonrası 3. yılda %11,3 olarak saptandı (Tablo 3.10).

Tablo 4.10. Böbrek Nakli Sonrası Dönelmlere Göre Ortalama Serum Fosfor Düzeyi ve Fosfor Düzeylerine Göre Sınıflandırılması

Dönem	Hasta Sayısı (n)	Ortalama Serum P (mg/dL)	Hipofosfatemi n (%)	Normofosfatemi n (%)	Hiperfosfatemi n (%)
Nakil Öncesi	111	$5,37 \pm 1,54$	10 (9,0)	56 (50,4)	45 (40,5)
3.ay	111	$4,77 \pm 0,98$	7 (6,3)	86 (77,5)	18 (16,2)
6.ay	110	$4,84 \pm 0,88$	3 (2,7)	95 (86,4)	12 (10,9)
1.yıl	111	$4,69 \pm 0,78$	3 (2,7)	95 (85,6)	13 (11,7)
2.yıl	103	$4,59 \pm 0,81$	4 (3,9)	87 (84,5)	12 (11,7)
3.yıl	80	$4,51 \pm 0,85$	2 (2,5)	69 (86,3)	9 (11,3)

4.4.3. Magnezyum

Ortalama serum magnezyum değeri nakil öncesi $2,38 \pm 0,58$ mg/dL iken nakil sonrası 3.ayda $1,79 \pm 0,26$ mg/dL'ye gerilediği görülmektedir. ($p < 0,001$) Hipomagnezemi oranı nakil öncesi %2,7 iken nakil sonrası 3.ayda %13,5'e kadar artmış, takip süresince azalarak 3.yılda %6,3'e kadar gerilemiştir. Bütün dönemlerde normal magnezyum düzeyine sahip hastaların oranı, hipomagnezemik veya hipermagnezemik gruba göre yüksektir (Tablo 3.11).

Tablo 4.11. Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortalama Serum Magnezyum Düzeyi ve Magnezyum Düzeylerine Göre Sınıflandırılması

Dönem	Hasta Sayısı (n)	Ortalama Serum P (mg/dL)	Hipofosfatemi n (%)	Normal Mg n (%)	Hiperfosfatemi n (%)
Nakil Öncesi	111	2,38±0,58	3 (2,7)	47 (42,3)	61 (55)
3.ay	111	1,79 ± 0,26	15 (13,5)	89 (80,2)	7 (6,3)
6.ay	111	1,86 ± 0,26	9 (8,1)	94 (84,7)	8 (7,2)
1.yıl	111	1,82 ± 0,26	11 (9,9)	93 (83,8)	7 (6,3)
2.yıl	102	1,84 ± 0,23	6 (5,9)	93 (91,2)	3 (2,9)
3.yıl	79	1,81 ± 0,23	5 (6,3)	72 (91,1)	2 (2,5)

4.4.4. Alkalen Fosfataz

Ortanca ALP değeri nakil öncesi 220 U/L iken, nakil sonrası 175-190 U/L aralığında seyrettiği görüldü. Düşük ALP değerine sahip hastaların oranı 3.ayda %37,7 iken bu oranın 3.yılda %29,1'e gerilediği sonucuna ulaşıldı. Yüksek ALP değerine sahip hastaların oranı nakil öncesi %14,7 iken nakil sonrası azaldığı görülmektedir, nakil sonrası 6.ayda %7,5 iken , en az 3.yılda %1,3 olduğu saptandı (Tablo 3.12).

Tablo 4.12. Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortanca Serum ALP Düzeyi ve ALP Düzeylerine Göre Sınıflandırılması

Dönem	Hasta Sayısı (n)	Ortanca Serum ALP U/L	Düşük ALP n (%)	Normal ALP n (%)	Yüksek ALP n (%)
Nakil Öncesi	109	220 (IQR:167)	26 (23,9)	67 (61,5)	16 (14,7)
3.ay	106	179 (IQR:122,25)	40 (37,7)	61 (57,5)	5 (4,7)
6.ay	107	190 (IQR:146,50)	31 (29)	68 (63,6)	8 (7,5)
1.yıl	110	179 (IQR:126)	30 (27,3)	76 (69,1)	4 (3,6)
2.yıl	102	185,5 (IQR:110,50)	28 (27,5)	71 (69,6)	3 (2,9)
3.yıl	79	175 (IQR:91)	23 (29,1)	55 (69,6)	1 (1,3)

4.4.5. Paratiroid Hormon

Ortanca PTH düzeyi nakil öncesi 377,95 ng/L iken nakil sonrası 3.ayda 70,50 ng/L'e gerilediği görüldü ($p<0,001$). Nakil sonrası takipte azalarak 3.yılda 47,8 ng/L'e gerilediği sonucuna ulaşıldı. Yüksek PTH oranı nakil öncesi %91,8 iken nakil sonrası 3.ayda %53,8 ve 6.ayda %60,5 olarak saptandı. Nakil sonrası erken dönemlerde yüksek PTH düzeyine sahip hastaların oranı, düşük veya normal PTH düzeyine sahip hastalara göre daha fazladır. PTH düzeyi 300 üzerinde olan hasta oranı nakil öncesi %56,3 iken nakil sonrası 3.ayda %7,7'ye gerilediği görüldü. Bu oranın izlemde azaldığı ve nakil sonrası 3.yılda %2,1'e gerilediği sonucuna ulaşıldı. (Tablo 3.13).

Tablo 4.13. Böbrek Nakli Sonrası Dönelmlere Göre Ortanca Serum PTH Düzeyi ve PTH Düzeylerine Göre Sınıflandırılması

Dönem	Hasta Sayısı (n)	Ortanca Serum PTH, ng/L	Düşük PTH, n (%)	Normal PTH, n (%)	Yüksek PTH, n (%)	PTH >300 ng/L, n(%)
Nakil Öncesi	110	377,95 (IQR:418,45)	1 (0,9)	8 (7,3)	101 (91,8)	62 (56,3)
3.ay	39	70,50 (IQR:60,00)	-	18 (46,2)	21 (53,8)	3 (7,7)
6.ay	43	72,70 (IQR:51,70)	1 (2,3)	16 (37,2)	26 (60,5)	-
1.yıl	61	57,46 (IQR: 44,14)	-	35 (57,4)	26 (42,6)	-
2.yıl	51	60,60 (IQR:49,50)	-	29 (56,9)	22 (43,1)	2 (3,9)
3.yıl	47	47,80 (IQR:34,60)	1 (2,1)	34 (72,3)	12 (25,5)	1 (2,1)

4.4.6. D vitamini

Ortanca D vitamini düzeyi nakil öncesi 22,37 µg/L idi. Nakil sonrası 3.ayda 16,97 µg/L iken nakil sonrası 3.yılda 26,2 µg/L saptandı. Normal D vitamini düzeyine sahip hastaların, nakil sonrası 3.ayda %7,4'ten, nakil sonrası 3.yılda %36,7'ye yükseldiği sonucuna ulaşıldı. Nakil sonrası 3.ayda hastaların %63'ünün D vitamini düzeyinin eksik, %22,2'sinin D vitamini düzeyinin yetersiz olduğu

görüldü. D vitamini eksikliği nakil sonrası 3.ayda %63 iken izlemde azalarak nakil sonrası 3.yılda %32,7'ye geriledi (Tablo 3.14).

Tablo 4.14. Böbrek Nakli Sonrası Dönemlere Göre Ortanca Serum D vitamini Düzeyi ve D Vitamini Düzeylerine Göre Sınıflandırılması

Dönem	Hasta Sayısı (n)	Ortanca Serum D vit µg/L	Normal D vit. n (%)	D vit. yetersizliği, n (%)	D vit. eksikliği, n (%)
Nakil Öncesi	102	22,37 (IQR:18,22)	26 (25,5)	27 (26,5)	43 (42,2)
3.ay	27	16,97 (IQR: 12,60)	2 (7,4)	6 (22,2)	17 (63)
6.ay	50	19,47 (IQR: 15,32)	7 (14)	15 (30)	25 (50)
1.yıl	62	24,11 (IQR: 21,78)	15 (24,2)	19 (30,6)	22 (35,5)
2.yıl	54	24,35 (IQR: 18,94)	13 (24,1)	21 (38,9)	15 (27,8)
3.yıl	49	26,20 (IQR: 22,75)	18 (36,7)	12 (24,5)	16 (32,7)

4.4.7. Kreatinin ve GFR

Ortanca serum kreatinin düzeyi nakil öncesi 4,54 mg/dl, nakil sonrası 3.ayda 0,63 mg/dl saptandı ($p<0,001$). Ortalama GFR>90 olan hastaların oranı nakil sonrası 3.ayda %36,2 iken nakil sonrası 3.yılda %19'a gerilediği sonucuna ulaşıldı. Ortalama GFR değeri 60-90 arasında seyreden hasta oranının her dönemde diğer gruplara göre daha yüksek seyrettiği görülmektedir. Ortalama GFR <15 olanlar, nakil sonrası 6.ayda hastaların %0,9'unu nakil sonrası 3.yılda artarak %1,3'ünü oluşturmaktadır (Tablo 3.15).

Tablo 4.15. Böbrek Nakli Sonrası Ortanca Serum Kreatinin Düzeyi ve Ortalama GFR Değerleri

Dönem	Hasta Sayısı (n)	Ortanca Kreatinin mg/dl	Ortalama GFR>90 n (%)	Ortalama GFR 60-90 n (%)	Ortalama GFR 30-60 n (%)	Ortalama GFR 15-30 n (%)	Ortalama GFR <15 n (%)
3.ay	105	0,63 (IQR=0,38)	38 (36,2)	50 (47,6)	17 (16,2)	-	-
6.ay	107	0,63 (IQR=0,46)	33 (30,8)	49 (45,8)	24 (22,4)	-	1 (0,9)
1.yıl	109	0,66 (IQR=0,49)	37 (33,9)	49 (45)	21 (19,3)	2 (1,8)	-
2.yıl	98	0,73 (IQR=0,57)	28 (28,6)	40 (40,8)	26 (26,5)	3 (3,1)	1(1)
3.yıl	79	0,72 (IQR=0,55)	15 (19)	41 (51,9)	20 (25,3)	2 (2,5)	1 (1,3)

4.5. DEXA Ölçüm Verileri

Nakil sonrası ilk kemik mineral yoğunluğu değerlendirme zamanı ortanca 1.48 (IQR 3.45) yıl idi. Bu ölçümde hastaların vertebra ortalama BMD skoru $0,58 \pm 0,17$ g/cm² ve femur BMD skoru $0,58 \pm 0,13$ g/cm² idi. İlk değerlendirmede boy yaşına göre vertebra BMD SDS skorları yorumlandığında osteopenisi olan hasta oranı %25.7 iken osteoporozu olan hasta oranı %22.8 idi. Vertebra BMD SDS skorlarının takvim yaşına göre değerlendirilmesi ve femur BMD skorlarının ayrıntılı yorumu Tablo 3.16’da sunulmuştur.

Tablo 4.16. Birinci DEXA Ölçümünde Vertebra ve Femurda Takvim ve Boy Yaşına Göre Osteopeni, Osteoporoz ve Normal BMD Dağılımı

DEXA Ölçüm Bölgesi	Değerlendirme Ölçütü	Hasta Sayısı (n)	Osteopeni n (%)	Osteoporoz n (%)	Normal BMD n (%)
Vertebra	Takvim yaşına göre	108	33 (%30,5)	39 (%36,1)	36 (%33,3)
	Boy yaşına göre	102	26 (%25,7)	23 (%22,8)	52 (%51,5)
Femur	Takvim yaşına göre	104	23 (%22,1)	39 (%37,5)	42 (%40,4)
	Boy yaşına göre	98	18 (%18,4)	20 (%20,4)	60 (%61,2)

Vertebra BMD SDS değerleri boy yaşına göre bakıldığında osteoporoz oranı 2.DEXA’da %25,3 ve 3.DEXA’da %29,3 olarak saptanmıştır (Tablo 3.17 ve Tablo 3.18)

Tablo 4.17. İkinci DEXA Ölçümünde Vertebra ve Femurda Takvim ve Boy Yaşına Göre Osteopeni, Osteoporoz ve Normal BMD Dağılımı

DEXA Ölçüm Bölgesi	Değerlendirme Ölçütü	Hasta Sayısı (n)	Osteopeni n (%)	Osteoporoz n (%)	Normal BMD n (%)
Vertebra	Takvim yaşına göre	79	22 (%27,8)	38 (%48,1)	19 (%24,1)
	Boy yaşına göre	75	27 (%36,0)	19 (%25,3)	29 (%38,7)
Femur	Takvim yaşına göre	78	24 (%30,8)	30 (%38,5)	24 (%30,8)
	Boy yaşına göre	74	20 (%27,0)	14 (%18,9)	40 (%54,1)

Tablo 4.18. Üçüncü DEXA Ölçümünde Vertebra ve Femurda Takvim ve Boy Yaşına Göre Osteopeni, Osteoporoz ve Normal BMD Dağılımı

DEXA Ölçüm Bölgesi	Değerlendirme Ölçütü	Hasta Sayısı (n)	Osteopeni n (%)	Osteoporoz n (%)	Normal BMD n (%)
Vertebra	Takvim yaşına göre	43	15 (%34,9)	18 (%41,9)	10 (%23,3)
	Boy yaşına göre	41	7 (%17,1)	12 (%29,3)	22 (%53,7)
Femur	Takvim yaşına göre	44	14 (%31,8)	15 (%34,1)	15 (%34,1)
	Boy yaşına göre	40	4 (%10,0)	12 (%30,0)	24 (%60,0)

4.5.1. Nakil Sonrası Dönemde DEXA Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Nakil sonrası izlemde 2. kez DEXA ölçümü yapılan 83 hastanın ortanca DEXA çekim zamanı 3,25 (IQR 4,40) yıl; 3. kez değerlendirme yapılan 45 hastanın ortanca çekim zamanı 4.32 (IQR 4.33) yıldır. Nakil sonrası yapılan DEXA sonuçlarında vertebra ortalama BMD’si 1.ölçümde, 2.ölçümde 0,58 g/cm² ve 3. ölçümde 0,62 ± 0,16 g/cm² olarak ölçüldü (Tablo 3.19). Femur ortalama BMD’si 1.ölçümde 0,58 g/cm², 2.ölçümde 0,61 g/cm² ve 3. ölçümde 0,62 g/cm² olarak saptandı (Tablo 3.20).

Vertebra ortalama BMD SDS’si takvim yaşına göre değerlendirildiğinde 1.ölçümde -1,65 (IQR:1,88), 2.ölçümde -1,94 (IQR:1,88) ve 3.ölçümde -1,71

(IQR:1,23) olarak saptandı ve değerlendirme zamanları arasında ortalama BMD SDS arasında fark gözlenmedi ($p=0,164$, $p=0,239$ ve $p=0,426$).

Vertebra ortalama BMD SDS'si boy yaşına göre karşılaştırıldığında 1.ölçümde -0,79 (IQR:1,79), 2.ölçümde -1,29 (IQR: 1,81) ve 3.ölçümde -0,96 (IQR:2,32) olarak saptandı. Kemik mineral yoğunluğunun ikinci değerlendirme zamanında ilk değerlendirme zamanına göre düştüğü, bununla birlikte 2 ve -3 değerlendirmenin benzer olduğu gözlemlendi ($p=0,047$ ve $p=0,805$) (Şekil 3.8).

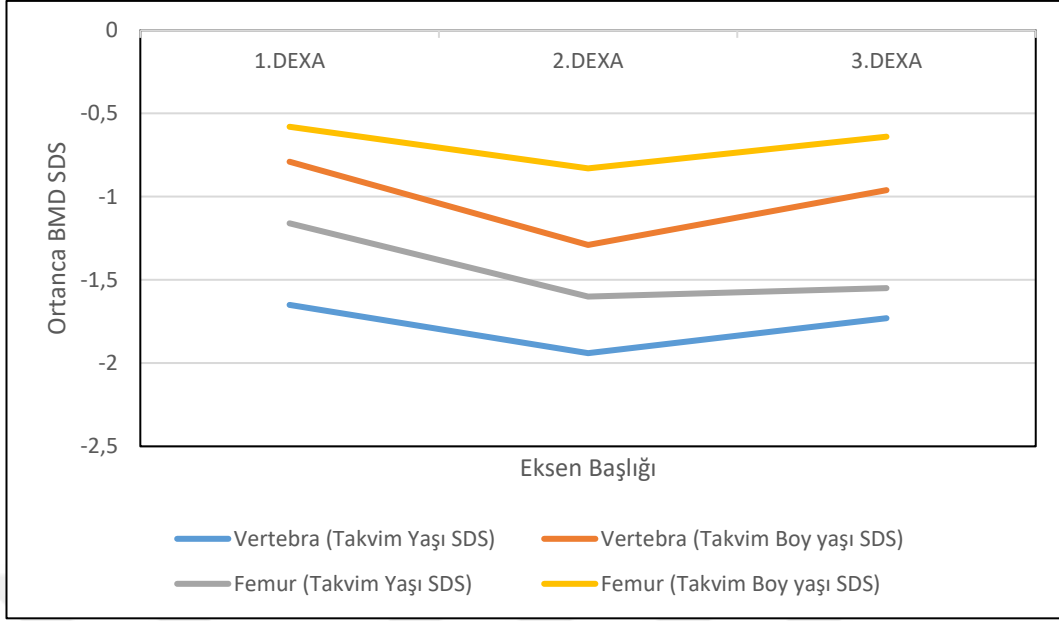
Tablo 4.19. Nakil Sonrası Dönemde Vertebra Ortalama BMD, Takvim ve Boy Yaşına Göre BMD SDS Değerleri

DEXA Değerlendirmesi (Hasta sayısı,n)	Vertebra Ort. BMD (g/cm ²)	Vertebra Ort. BMD SDS (Takvim Yaşına Göre)	Vertebra Ort. BMD SDS (Boy Yaşına Göre)
1. DEXA (n=111)	0,58 ± 0,17	-1,65 (IQR:1,88)	-0,79 (IQR:1,79)
2. DEXA (n=83)	0,58 ± 0,16	-1,94 (IQR:1,88)	-1,29 (IQR:1,81)
3. DEXA (n= 45)	0,62 ± 0,16	-1,71 (IQR:1,23)	-0,96 (IQR:2,32)

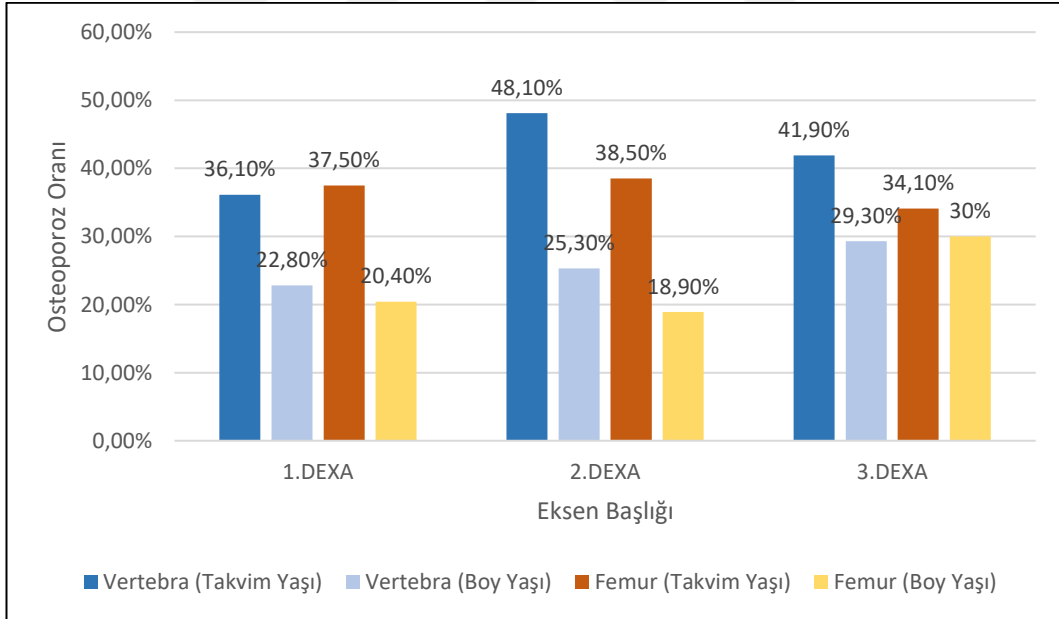
Tablo 4.20. Nakil Sonrası Dönemde Femur Ortalama BMD, Takvim ve Boy Yaşına Göre BMD SDS Değerleri

DEXA Değerlendirmesi (Hasta sayısı,n)	Femur Ort. BMD (g/cm ²)	Femur Ort. BMD SDS (Takvim Yaşına Göre)	Femur Ort. BMD SDS (Boy Yaşına Göre)
1. DEXA (n=111)	0,58 ± 0,13	-1,16 (IQR:2,40)	-0,58 (IQR:2,08)
2. DEXA (n=83)	0,61 ± 0,14	-1,6 (IQR:1,94)	-0,83 (IQR:2,03)
3. DEXA (n= 45)	0,62 ± 0,14	-1,55 (IQR:1,92)	-0,64 (IQR:2,52)

Nakil sonrası yapılan DEXA ölçümlerinde; boy yaşına göre hesaplanan vertebra ve femur BMD SDS değerleri, takvim yaşına göre hesaplanan değerlere kıyasla her ölçüm döneminde daha yüksek bulundu ($p<0,01$) (Şekil 3.8).



Şekil 4.8. Nakil Sonrası Dönemlerde Vertebra ve Femur BMD SDS Değerlerinin Seyri



Şekil 4.9. DEXA Ölçüm Dönemlerine Göre Vertebra ve Femurda Takvim ve Boy Yaşına Göre Osteoporoz Oranları

4.6. Böbrek Nakli Sonrası Osteoporoz Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Analizi

Böbrek nakli yapılan çocuk hastalarda, nakil sonrası osteoporoz gelişmesine yönelik risk faktörleri tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildi. Hastaların nakil yaşı ve nakil sırasındaki BMI SDS'si nakil sonrası osteoporoz gelişimi ile ilişkili bulundu. Ancak cinsiyet, nakil öncesi steroid kullanımını gerektiren bir hastalığın olması, preemptif nakil yapılması, diyaliz süresi, nakil sırasındaki D vitamini düzeyinin düşük olması, PTH yüksekliği (PTH>300 ng/L), nakil sonrası D vitamini desteği kullanımı ve rejeksiyon tedavisi için yüksek doz steroid verilmesi nakil sonrası osteoporoz için risk faktörü olarak saptanmadı (Tablo 3.21).

Tablo 4.21. Nakil Sonrası Osteoporoz ile İlişkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Risk Faktörü	Odds Ratio	%95 CI	p
Cinsiyet	1,781	0,678-4,681	0,242
Nakil Yaşı	1,106	1,000-1,223	0,049
Nakil BMI SDS	0,693	0,486-0,988	0,043
Primer böbrek hastalığı NS ve glomerulonefritler	1,080	0,352-3,317	0,893
Preemptif Nakil	1,016	0,400-2,577	0,974
Diyalizde kalma süresi	0,973	0,930-1,018	0,241
Nakil Sırasında D Vitamini Düzeyi <20 µg/L	0,859	0,324-2,272	0,759
Nakil Sırasında PTH>300 ng/L	1,141	0,447-2,917	0,782
D vitamini Desteği Kullanılması	1,239	0,132-11,676	0,851
Nakil sonrası yüksek doz steroid*	0,806	0,080-8,160	0,855

*Rejeksiyon ön tanısı ile kullanılan ek doz steroid alan hastalar
(OR:Odds ratio, CI:Confidence interval, NS:Nefrotik Sendrom)

4.7. Nakil Sonrası Saptanan Osteoporozda Destek Tedavi Kullanımı

1.DEXA ölçümlerinde hastaların %25,7'sinde osteopeni, %22,8'inde osteoporoz saptandı. Osteoporoz saptanan hastaların %56,5'inin sadece D vitamini ve %13'ünün hem D vitamini hem de kalsiyum kullandığı görüldü.

2.DEXA ölçümlerinde hastaların %25,3'ünde osteoporoz saptandı. Bu grubun %15,7'sinin sadece D vitamini, %0,05'inin sadece kalsiyum ve %68,4'ünün hem D vitamini hem de kalsiyum kullandığı sonucuna ulaşıldı.

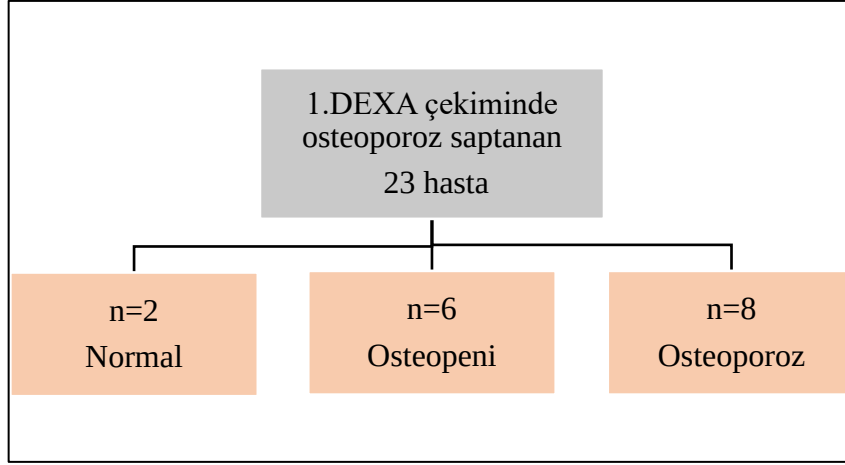
3.DEXA çekiminde hastaların %29,3'ünde osteoporoz saptandı. Sadece D vitamini kullanan %25, hem D vitamini hem de kalsiyum kullanan hastaların oranı %75 olarak saptandı (Tablo 3.22).

Tablo 4.22. DEXA Sonuçlarına Göre Osteopeni–Osteoporoz Dağılımı ve Kullanılan İlaçlar

DEXA Değerlendirmesi		Hasta Sayısı n (%)	D vitamini n (%)	D vitamin + Kalsiyum n (%)	Kalsiyum n (%)	İlaç Kullanımı Olmayanlar n (%)
1.DEXA	Osteopeni, n (%)	26 (25,7)	15 (57,6)	7 (26,9)	-	4 (15,3)
	Osteoporoz, n (%)	23 (22,8)	13 (56,5)	3 (13,0)	-	7 (30,4)
2.DEXA	Osteopeni, n (%)	27 (36)	7 (25,9)	14 (51,8)	-	6 (22,2)
	Osteoporoz, n (%)	19 (25,3)	3 (15,7)	13 (68,4)	1 (0,05)	2 (10,5)
3.DEXA	Osteopeni, n (%)	7 (17,1)	4 (57,1)	1 (14,2)	-	2 (28,5)
	Osteoporoz, n (%)	12 (29,3)	3 (25)	9 (75)	-	-

4.8. Osteoporoz Saptanan Hastaların Kontrol DEXA Bulgularının Değişimi

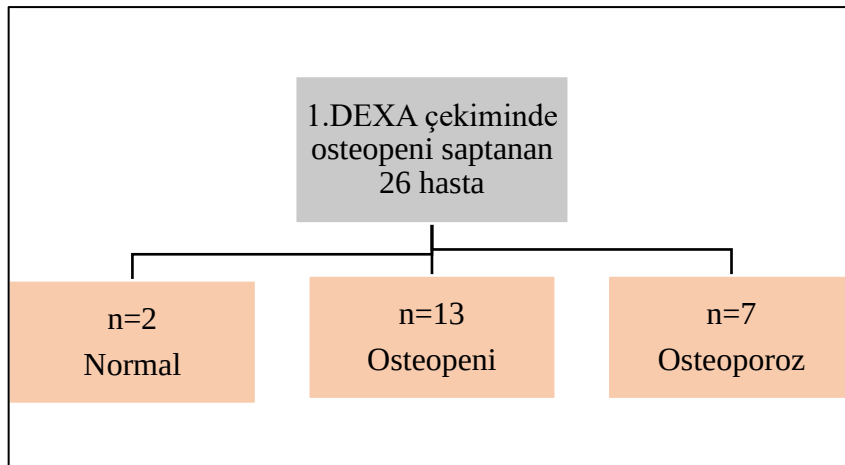
Vertebra boy yaşına göre değerlendirilen DEXA ölçümlerinde, birinci ölçümde 23 hastada (%22,8) osteoporoz, 26 hastada (%25,7) osteopeni saptandı. Birinci ölçümde osteoporoz olarak değerlendirilen hastaların ikinci ölçüm sonuçlarına bakıldığında; 2 hastanın normal, 6 hastanın osteopeni ve 8 hastanın ise osteoporoz olarak devam ettiği görüldü (Şekil 3.10). Osteoporozu olup kontrol görüntülemeye gerileyen 2 hastanın bu süreçte D vitamini ve kalsiyum desteği aldığı bilinmektedir.



Şekil 4.10. İlk DEXA Görüntülemesinde Osteoporoz Tanısı Alan Hastaların Takipte DEXA Bulguları

4.9. Osteopeni Saptanan Hastaların Kontrol DEXA Bulgularının Değişimi

Birinci DEXA ölçümünde osteopeni olarak değerlendirilen 26 hastanın takipte yapılan ikinci DEXA ölçümünde; 2 hastada normal, 13 hastada osteopeni ve 7 hastada osteoporoz saptandı (Şekil 3.11). Osteopenisi olup kontrol görüntülemelerde osteoporoza ilerleyen 7 hastanın 3'üne yüksek doz steroid tedavisi verildiği sonucuna ulaşıldı. Ayrıca 2 hastanın magnezyum desteğinin kesildiği, 1 hastanın ise D vitamini ve kalsiyum kombinasyon tedavisini düzenli kullanmadığı görüldü.



Şekil 4.11. İlk DEXA Görüntülemesinde Osteopeni Saptanan Hastaların Takipte DEXA Bulguları

4.10. Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Nakil Öncesi ve Sonrası Kırık Öyküsü

Böbrek nakli yapılan hastalardan 38 hastanın kırık öyküsü ile ilgili verilerine ulaşıldı. Sadece 2 hastanın (%5,2) nakil öncesi, 1 (%2,6) hastanın ise nakil sonrası kırık öyküsü bulunduğu sonucuna ulaşıldı.

4.11. Böbrek Nakli Sonrası Lomber MRG Kullanımı

Kemik mineralizasyon bozukluğu olan hastalarda vertebra fraktürü asemptomatik seyredebileceği için böbrek nakli sonrası takipte DEXA BMD SDS <-2 ve semptomu olan 43 hastaya lomber MRG çekildi. Hastaların hiçbirinde vertebral fraktür saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda böbrek nakli sonrası DEXA çekimi yapılan 111 hastanın ölçümleri vertebra boy yaşına göre değerlendirildiğinde, farklı zaman dilimlerinde saptanan osteoporoz oranlarının %22–%29 arasında değiştiği görüldü. Vertebra kemik mineral dansite ölçümleri takvim yaşı referans alınarak değerlendirildiğinde ise osteoporoz oranlarının daha yüksek olduğu ve %36–%48 arasında değiştiği belirlendi. Boy yaşı ve takvim yaşına göre yapılan değerlendirmeler arasında ortaya çıkan bu farklılığın, çalışma grubundaki hastaların boy SDS değerlerinin sağlıklı popülasyona göre düşük olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Nitekim çalışmada nakil sonrası 3. ayda kısa boy oranı %46 iken, nakil sonrası 3. yılda bu oranın %24,8'e gerilediği saptandı. Bu bulgular, böbrek nakli sonrası çocuk hastalarda DEXA ölçümlerinin takvim yaşına göre değerlendirilmesinin, özellikle kısa boy varlığında osteoporoz sıklığını olduğundan daha yüksek gösterebildiğini; buna karşın vertebra boy yaşına göre yapılan değerlendirmenin büyüme durumunu dikkate alarak kemik mineral yoğunluğunu daha gerçekçi yansıttığını ve osteoporoz prevalansının daha doğru yorumlanmasına olanak sağladığını göstermektedir.

González-Jorge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrek naklinden 3 ay sonra kemik mineral yoğunluğu DEXA kullanılarak incelenmiş; tüm vücut taramasında (TBLH) Z skoru <-2 olanların oranı %28,5, vertebra taramasında %11,4 olarak bulunmuştur (55). Valta ve arkadaşlarının 106 böbrek nakilli çocuğu içeren kohort çalışmasında BMD Z skoru <-2 olan hasta oranı vertebra değerlendirmesinde %4, kalça değerlendirmesinde %6 ve tüm vücut ölçümlerinde %6 olarak saptanmıştır (56). Tamminen ve ark. böbrek, karaciğer ve kalp nakli geçirmiş 19 çocuğu incelediği çalışmada ise hastaların %47'sinde vertebra BMD Z skoru <-2 ve %32'sinde düşük trabeküler kemik hacmi (<-1 SD) olduğu gösterilmiştir. (57) Çalışmamızda böbrek nakli sonrası vertebra BMD Z skoru <-2 olan hasta oranı, yukarıda belirtilen ilk iki çalışmaya kıyasla daha yüksek

bulunurken, Finlandiya’da Tamminen ve arkadaşları tarafından bildirilen oranlardan daha düşük DEXA skorları ile karşılaşmıştır.

Çalışmamızda, tüm zaman dilimlerinde vertebra ve femur BMD SDS skorları boy yaşına göre değerlendirildiğinde, takvim yaşına göre yapılan değerlendirmelere kıyasla osteoporoz sıklığının daha düşük olduğu saptandı. Saland ve ark. yaptığı çalışmada böbrek nakli yapılan 33 çocuk hastanın DEXA sonuçları incelenmiş; ortalama BMD SDS skoru takvim yaşına göre $-0,9 \pm 1,3$ iken, boy yaşına göre bakıldığında $0,4 \pm 1,4$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$) (81). Gökşen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çocuklarda böbrek naklinden en az 6 ay sonraki dönemde kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiş; vertebra BMD Z skoru takvim yaşına göre incelendiğinde 12 hastada (%63), boy yaşına göre incelendiğinde ise 5 hastada (%26,3) -2 ve altında saptanmıştır. Benzer şekilde femur boynu BMD Z skoru, takvim yaşına göre değerlendirildiğinde 10 hastada (%55,5), boy yaşına göre değerlendirildiğinde ise 5 hastada (%26,3) -2 ve altında bulunmuştur (82). Lalayiannis ve arkadaşlarının normal kemik mineralizasyonu, kronik böbrek hastalığında mineralizasyon kusuruna yol açan patofizyoloji ve bunun klinik sonuçlarını ele aldıkları derlemede, KBH ile izlenen çocuklarda vertebra ve tüm vücut BMD Z skorlarının boy yaşına göre düzeltme yapıldığında arttığı gösterilmiştir (83). Łupińska ve arkadaşlarının 148 çocuğun DEXA verilerini değerlendirdiği çalışmada, düşük kemik kütlesi (BMD Z skoru ≤ -2) prevalansı tüm vücut taramasında (TBLH) %34,46 ve vertebra ölçümlerinde %15,54 olarak saptanmıştır. Boya göre düzeltme yapıldığında ise düşük kemik kütlesi prevalansının TBLH’de %11,4’e, vertebrada ise %4,1’e gerilediği gösterilmiştir (84). Kronik böbrek hastalığı (KBH) ile izlenen ve sonrasında böbrek nakli yapılan çocuklarda büyüme geriliği yaygın bir bulgudur; bu nedenle kısa boylu hastaların kendi takvim yaşlarına göre daha küçük kemik yapısına sahip oldukları bilinmektedir. Bu durum kemik mineral yoğunluğunun (BMD) olduğundan daha düşük ölçülmesine yol açabilmektedir. Kısa boylu hastalarda BMD’nin boy yaşına göre değerlendirilmesi, kemik kaybı ve osteoporoz sıklığının gerçekte olduğundan fazla hesaplanmasını önleyerek kemik mineralizasyonunun daha doğru ve klinik açıdan anlamlı biçimde yorumlanmasını sağlamaktadır.

Nakil sonrası vertebra ortalama BMD SDS skorları boy yaşına göre değerlendirildiğinde; nakil sonrası ortalama 1,48 yıldaki değerlendirmede $-0,79$ (IQR: 1,79), ortalama 3,25 yıldaki değerlendirmede $-1,29$ (IQR: 1,81) ve ortalama 4,32 yıldaki değerlendirmede ise $-0,96$ (IQR: 2,32) olarak saptandı. Vertebra BMD SDS skorunun 2. değerlendirmede (nakil sonrası 3.25 yıl) en düşük düzeye indiği dikkati çekmiştir. Feber ve ark. yaptığı çalışmada böbrek nakli yapılan 14 çocuk hastanın nakil öncesi ve nakilden 6,12 ve 24 ay sonra kemik mineral yoğunluğu incelenmiştir. Nakil sonrası 6.ayda BMD ve BMD SDS değerlerinin en düşük düzeylere ulaştığı ve nakil sonrası izlemin devamında BMD skorlarının 6 aya göre daha yüksek değerlerde olduğu gözlenmiştir (85). De Mul ve arkadaşları nakil sırasında ve nakilden 6 ay sonrasında yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (HR-pQCT) ile kemik mineralizasyonunu değerlendirmiş; nakilden altı ay sonra hastaların radius trabeküler parametrelerinde anlamlı bozulma olduğu, tibia ve her iki kortikal alanda anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşmıştır (86). Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğu nakil sonrası ilk yıl içinde değerlendirilmemiş olup, ilk DEXA ölçümü nakilden bir yıldan daha geç bir dönemde yapılmıştır. Bu nedenle ikinci değerlendirmede (nakil sonrası yaklaşık 3. yıl) gözlenen BMD SDS skorundaki düşüşün, posttransplant izlem süresinin uzaması, bu süreçte gelişebilecek rejeksiyon atakları nedeniyle uygulanan ek immünsüpresif tedaviler ve/veya graft fonksiyonlarında ortaya çıkan bozulmalar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Regresyon analizi sonuçlarında nakil sırasındaki yaşın artmasının osteoporoz için risk faktörü olduğu saptandı. Tsampalieros ve arkadaşlarının yaptığı ve nakil sonrası 12 ay boyunca 56 çocukta kemik mineral yoğunluğunun incelendiği çalışmada, 12.ay vertebra BMD Z skorunun genç alıcılarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87). Ellis ve ark. böbrek nakli geçirmiş 33 çocuğun DEXA verilerini incelemiş, yaşın toplam vücut ve vertebra BMD Z skorları ile ters orantılı olduğu sonucuna ulaşmıştır ($p = 0,001$ ve $p = 0,008$) (41). Madiyeva ve ark. çocuklarda kemik mineral yoğunluğunun azalmasına etki eden risk faktörlerini incelemiş; 5-10 yaş arası çocukların %50,5'inin ve 11-17 yaş arası çocukların %57,4'ünün düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu gösterilmiştir (88). Sonuç olarak, hem çalışmamızın bulguları hem de literatür verileri, böbrek nakli

yapılan çocuklarda nakil sırasındaki yaşı artmasının düşük kemik mineral yoğunluğu ve osteoporoz açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Benzer şekilde çalışmamız BMI SDS skoru ile osteoporoz sıklığı arasında ters bir ilişki olduğu saptadı. Yang ve arkadaşlarının sağlıklı çocuk popülasyonunda kırık tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmalarında BMI Z skoru, kırığı olan grupta $2,43 \pm 1,22$ iken sağlıklı grupta $0,15 \pm 1,43$ olarak görülmüş; BMI Z skorunun kırık riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Farella ve arkadaşlarının çalışmasında, aşırı vücut yağının kemik mineral yoğunluğunda artış ile ilişkili olduğu; ancak paradoksal olarak kemik kalitesinde bozulma ve atipik bölgelerde artan mekanik yüklenmeye bağlı olarak kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (90).

Nakil öncesi steroid kullanımını gerektiren bir hastalığın olması, rejeksiyon tedavisi için yüksek doz steroid verilmesi ve PTH yüksekliği ile nakil sonrası osteoporoz gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızın aksine, Tsampalieros ve arkadaşları yaptığı çalışmada vertebra BMD Z skorlarında azalmanın, yüksek glukokortikoid dozu ve PTH düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (87). Terpstra ve ark. böbrek nakli sonrası kantitatif BT ile trabeküler ve kortikal BMD'yi incelemiş; nakil sonrası yüksek doz glukokortikoid maruziyeti ile trabeküler BMD'nin anlamlı düzeyde azaldığı ve yüksek doz glukokortikoid maruziyeti ve PTH seviyesindeki azalmanın kortikal BMD'yi anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (91). Valta ve arkadaşları 106 böbrek nakilli çocuğun yer aldığı kohortu irdelemiş, nakil sonrası erken dönemler dışında üç yıllık kümülatif glukokortikoid dozu ile BMD arasında ilişki bulunmadığını göstermiştir (56).

Çalışmamızda cinsiyet, primer böbrek hastalığı ve rejeksiyon varlığı nakil sonrası osteoporoz açısından risk faktörü olarak saptanmadı. Acott ve ark. böbrek nakli sonrası 6 ay arayla DEXA taraması ile kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmişlerdir (92). Bizim çalışmamıza benzer şekilde yaş ile vertebra BMD Z skoru arasında ters bir ilişki saptanırken; vücut ağırlığı, cinsiyet, primer böbrek hastalığı ve rejeksiyon varlığı ile osteoporoz arasında ilişki gözlenmemiştir (92).

Çalışmamızda nakil sırasındaki D vitamini düzeyinin düşük olması ve nakil sonrası D vitamini kullanımı ile osteoporoz gelişimi arasında bir ilişki

gösterilemedi. O'Callaghan ve arkadaşlarının D vitamini ve PTH düzeyinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, serum D vitamini düzeyi ile BMD arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (93).

Çalışmamızda böbrek nakli alıcılarında kemik mineral yoğunluğu DEXA yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tsampalieros ve arkadaşları 12 ay boyunca 56 çocukta DEXA ve kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) ile kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmiş; DEXA kullanılarak elde edilen vertebra BMD'nin ve QCT kullanılarak elde edilen trabeküler BMD ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (87). Medeiros ve arkadaşları böbrek naklinden 3 ay sonra DEXA ve kantitatif USG (QUS) kullanarak kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmeyi amaçlamış; DEXA tüm vücut skorları ile radius QUS Z skorları arasında pozitif ancak anlamlı olmayan korelasyon, DEXA vertebra skorları ile radius QUS Z skorları arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (94). Bu bulgular ışığında DEXA'nın kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmede diğer yöntemlerle benzer ve uyumlu sonuçlar verdiği görülmektedir. Bununla birlikte DEXA, kantitatif bilgisayarlı tomografiye kıyasla daha düşük radyasyon maruziyeti sağlaması, kantitatif ultrasonografiye göre ise ölçümlerin standardizasyonunun daha iyi tanımlanmış olması ve geniş pediatrik referans aralıklarına sahip bulunması nedeniyle klinik uygulamada önemli avantajlar sunmaktadır. Ayrıca kolay uygulanabilirliği, kısa ölçüm süresi ve izlem çalışmalarında tekrarlanabilirliği, böbrek nakli alıcılarında kemik sağlığının değerlendirilmesinde DEXA'yı güvenilir ve tercih edilen bir yöntem haline getirmektedir.

Çalışmamızda kısa boylu hastaların oranı nakil öncesi %47,8 iken nakil sonrası 3.yılda %24,8'e gerilemiştir. Noguchi ve ark. 60 böbrek nakilli çocuk hastanın büyüme paternini incelediği çalışmasında nakil öncesi kısa boy oranı %43,3 iken nakil sonrasında %31,7'ye gerilediği görülmüştür (95). Yu ve ark. 101 çocuk hastada böbrek nakli sonrası uzun dönemde prognozu ve etkileyen risk faktörlerini araştırmıştır. Kısa boylu çocukların oranı nakil öncesi %52,4 iken nakil sonrası %15,5'e düştüğü görülmüştür (96). Bizim çalışmamızın verilerinin ve literatür verilerinin de desteklediği şekilde böbrek nakli çocuklarda boy uzaması üzerine pozitif etkisi olan bir renal replasman tedavisidir.

Çalışmamızda vertebra boy yaşına göre değerlendirilen DEXA ölçümlerinde, birinci ölçümde hastaların %22,8'inde osteoporoz, %25,7'sinde ise osteopeni saptandı. Osteoporoz tanısı alan hastaların %56,5'inin yalnızca D vitamini, %13'ünün ise hem D vitamini hem de kalsiyum desteği kullandığı belirlendi. Birinci ölçümde osteoporoz olarak değerlendirilen hastaların ikinci ölçüm sonuçları incelendiğinde, iki hastada osteoporozun gerilediği ve kemik mineral yoğunluğunun normal sınırlarda seyrettiği görüldü. Bu süreçte söz konusu hastaların düzenli olarak D vitamini ve kalsiyum desteği aldığı bilinmektedir. Winzenberg ve arkadaşlarının sağlıklı çocuklarda en az 3 ay süreyle uygulanan D vitamini takviyesinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri derlemede, düşük D vitamini düzeyine sahip çocuklarda takviye sonrası toplam vücut BMD'sinde %2,6, vertebra BMD'sinde ise %1,7 oranında artış saptandığı bildirilmiştir (97). El-Hüseyni ve arkadaşlarının böbrek nakli sonrası BMD SDS skoru <-1 olan çocuklarda düzenli alfa-kalsidol ve kalsiyum tedavisinin etkisini değerlendirdikleri çalışmada, 12 aylık tedavi sonunda vertebra BMD SDS değerinin $-2,1$ 'den $-0,6$ 'ya yükseldiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$) (98). Herdea ve arkadaşlarının çalışmasında ise düşük D vitamini düzeylerinin kırık riskini artırabileceği, serum D vitamini düzeyinin ≥ 40 ng/mL olmasının kırıklara karşı koruyucu bir faktör olduğu ortaya konmuştur (99). Literatürde yer alan bu bulgular, böbrek nakli sonrası çocuk hastalarda D vitamini ve kalsiyum desteğinin kemik mineral yoğunluğunu iyileştirmede ve osteoporoz ile ilişkili riskleri azaltmada önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.

Birinci DEXA ölçümünde osteopeni olarak değerlendirilen 26 hastanın takipte yapılan ikinci DEXA ölçümünde, 7 hastada osteoporoz geliştiği saptandı. Bu hastaların 3'ünün izlem sürecinde yüksek doz steroid tedavisi aldığı, 2'sinde magnezyum desteğinin kesildiği ve 1 hastanın ise D vitamini ile kalsiyum tedavisini düzenli kullanmadığı belirlendi. Ellis ve arkadaşlarının böbrek nakli sonrası kemik mineral yoğunluğundaki azalma ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmada, kümülatif kortikosteroid dozunun toplam vücut BMD Z skoru ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p = 0,045$) (41). Ward ve arkadaşlarının glukokortikoide bağlı osteoporozu inceledikleri çalışmada ise

glukokortikoidlerin kemik yapımını baskıladığı, kemik yıkımını artırdığı ve sonuç olarak BMD’de azalmaya yol açtığı ortaya konmuştur(100). Çalışmamızda yüksek doz steroid kullanımının osteopeniden osteoporoza ilerleme ile ilişkili bulunması, literatürde bildirilen bu bulgularla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, böbrek nakli sonrası çocuk hastalarda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılan referans yaşı, osteoporoz sıklığının yorumlanmasında belirleyici olduğu görülmektedir. Çalışmamız, özellikle büyüme geriliğinin sık izlendiği bu hasta grubunda vertebra boy yaşına göre yapılan DEXA değerlendirmelerinin kemik mineral yoğunluğunu daha gerçekçi yansıttığını ve takvim yaşına göre yapılan değerlendirmelerin osteoporoz prevalansını olduğundan yüksek gösterebileceğini ortaya koymuştur. Nakil sonrası izlem süresince kemik mineral yoğunluğunun dinamik bir seyir izlediği; yaş ve BMI SDS’nin bu süreçte önemli rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca D vitamini ve kalsiyum desteğinin kemik sağlığı üzerine olumlu etkileri ve yüksek doz steroid kullanımının kemik kaybı ile ilişkisi literatürle uyumlu bulunmuştur. Bu bulgular ışığında, böbrek nakli yapılan çocuklarda düzenli kemik sağlığı izlemi, büyüme durumunu dikkate alan uygun değerlendirme yöntemlerinin kullanılması ve bireyselleştirilmiş koruyucu-tedavi edici yaklaşımların benimsenmesi büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza kliniğimizde böbrek nakli sonrası DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılan 111 hastayı dahil ettik. Hasta kayıtlarını geriye dönük inceledik. Sonuçlarımız şöyledir;

- Çalışmaya DEXA ölçümü bulunan toplam 111 böbrek nakilli çocuk hasta dahil edilmiş olup hastaların %53,1'i erkek, %46,9'u kız ve çalışma sırasında ortalama yaş $14,75 \pm 4,76$ yıl olarak saptandı.
- Hastaların ortanca nakil yaşı 9,83 yıl ve ortanca izlem süresi 4,53 yıl olarak saptandı.
- Primer böbrek hastalıkları içinde en sık neden CAKUT (%33,3) olup bunu FSGS ve diğer glomerüler hastalıklar (%23,4) ile kistik böbrek hastalıkları (%19,8) izlemektedir.
- Nakillerin %72'si canlı donörden, %27,9'u kadavradan yapılmış; canlı donörlerin en sık %43,8 oranında anneden, %33,8 oranında babadan oluştuğu saptandı.
- Çalışma grubunda tekrarlayan nakil öyküsü %4,5 olarak saptandı.
- Hastaların %35,1'ine nativ nefrektomi uygulanmış; bunların %33,3'ü bilateral, %48,7'si sağ ve %17,9'u sol nefrektomi geçirmiştir.
- Hastaların %45'ine preemptif nakil yapılmıştır, diyaliz öyküsü olan çocukların %27'sinde sadece HD, %18,9'unda sadece PD ve %9'unda hem PD hem HD öyküsü mevcuttur.
- Nakil sırasında hastaların %47,8'i kısa boylu, %38,1'i düşük kilolu, %3,5'i obez olarak saptandı.
- Nakil sonrası izlemde düşük kilolu hasta oranı %38,1'den %13,3'e gerilerken, normal kilolu hasta oranı %55,8'den %71,7'ye yükseldiği görüldü ($p<0,001$).
- Obez hasta oranı nakil sırasında %3,5 iken nakil sonrası üçüncü yılda %1,8'e düştü ve bu azalma anlamlı bulundu ($p=0,004$).

- Kısa boylu hasta oranı nakil sırasında %47,8, birinci yılda %36,3 ve üçüncü yılda %24,8 olarak saptandı ($p<0,01$).
- Hastaların ortalama boyu nakil sonrası tüm izlem dönemlerinde anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$); boy SDS’de anlamlı artış nakil sonrası 3.-6. ay ve 6.ay-1.yıl arasında gözlemlendi.
- Ortanca kilo, nakil sonrası takipte 1.yıla kadar anlamlı artış göstermiştir; ancak kilo SDS değerlerinde nakil sonrası 3.ay-6.ay ve 6.ay-1.yıl değerlendirilmesinde anlamlı artış saptandı ($p<0,05$).
- Böbrek nakli sonrası izlemde prednizolon tedavisinin genellikle 5-10 mg aralığında kullanıldığı görüldü. Nakil sonrası 3. ayda hastaların %82,8’inin 5–10 mg prednizolon kullandığı, >10 mg prednizolon ihtiyacının ise çoğunlukla erken dönemde kreatinin yüksekliği nedeniyle ortaya çıktığı ve izleyen aylarda belirgin şekilde azaldığı saptandı.
- Kalsinörin inhibitörleri arasında tacrolimusun baskın immünsüpresif ajan olduğu, nakil sonrası 3. ayda %84,4 olan kullanım oranının birinci yılda %87,7’ye ve üçüncü yılda %89’a yükseldiği, buna karşın siklosporin kullanım oranının izlem süresince daha düşük ve benzer oranlarda seyrettiği gözlemlendi.
- Diğer immünsüpresifler içinde mikofenolat mofetilin en sık tercih edilen ajan olduğu ve nakil sonrası 3. ayda %99, üçüncü yılda %93 oranında kullanıldığı; azatiyoprin kullanımının oldukça sınırlı kaldığı, everolimus ve leflunomidin ise daha çok ileri izlem dönemlerinde ve düşük oranlarda tedaviye eklendiği belirlendi.
- Nakil sonrası ortalama serum kalsiyum düzeyinin anlamlı artış gösterdiği ($p<0,001$); izlem boyunca hastaların %94’ünden fazlasının normokalsemik seyrettiği görüldü.
- Hiperfosfatemi oranı nakil öncesi %40,5 iken nakil sonrası üçüncü yılda %11,3’e gerilediği sonucuna ulaşıldı ($p<0,001$).
- Hipomagnezemi nakil sonrası erken dönemde %13,5, üçüncü yılda azalarak %6,3 oranında görüldü.

- Ortanca PTH düzeyi nakil öncesi 377,95 ng/L iken üçüncü ayda 70,5 ng/L'ye ($p<0,001$), PTH >300 ng/L oranı %56,3'ten %2,1'e gerilediği görüldü.
- D vitamini eksikliği oranı nakil sonrası üçüncü ayda %63, üçüncü yılda %32,7 olarak saptandı.
- Nakil sonrası ilk DEXA ölçümünde vertebra BMD'si boy yaşına göre değerlendirildiğinde osteopeni %25,7, osteoporoz %22,8 oranında saptandı.
- Vertebra BMD SDS'si boy yaşına göre değerlendirildiğinde 2. DEXA'da osteoporoz %25,3 ve 3. DEXA'da %29,3 olarak bulundu.
- Boy yaşına göre hesaplanan vertebra ve femur ortalama BMD SDS değerleri, tüm ölçümlerde takvim yaşına göre hesaplanan değerlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,01$).
- Vertebra ortalama BMD SDS değerleri boy yaşına göre değerlendirildiğinde, ikinci DEXA ölçümünde ilk ölçüme kıyasla anlamlı düşüş izlendi ($p=0,047$), üçüncü ölçümde benzer seyrettiği görüldü.
- Tek değişkenli regresyon analizinde nakil yaşı (OR: 1,106; $p=0,049$) ve nakil sırasındaki BMI SDS (OR: 0,693; $p=0,043$) nakil sonrası osteoporoz ile ilişkili bulundu ($p<0,05$)
- Cinsiyet, preemtif nakil, diyaliz süresi, nakil sırasındaki düşük D vitamini düzeyi, PTH yüksekliği ve yüksek doz steroid kullanımı osteoporoz için risk faktörü olarak saptanmadı.
- DEXA'da osteoporoz saptanan hastaların izleminde, D vitamini ve kalsiyum desteği alan hastalarda osteoporozda gerileme görülürken; yüksek doz steroid alan ve destek tedavilerini düzensiz kullanan hastalarda osteoporoza ilerleme görüldü.

7. ÖZET

Çocuk Böbrek Nakli Alıcılarında Kemik Mineral Bozukluğunun Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada çocuk böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası kemik mineral bozukluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Nakil sonrası kemik mineral bozukluğu sıklığı ve şiddetini belirlemek, bu bozukluğa etki eden klinik, biyokimyasal ve tedaviye bağlı faktörleri ortaya koymak ve değiştirilebilir risk faktörlerini saptamak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji kliniğinde 2014 ile 2024 yılları arasında böbrek nakli yapılan 18 yaş altı, izlemde kemik mineral takibi yapılan 111 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, primer hastalık ve nakil özellikleri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar parametreleri, kullanılan tedavileri ve DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümleri retrospektif olarak değerlendirildi. Osteoporoz varlığı ve ilişkili risk faktörleri incelendi.

Bulgular: Böbrek nakli sonrası DEXA ölçümleri vertebra boy yaşına göre değerlendirildiğinde, farklı zaman dilimlerinde osteoporoz sıklığı %22-29 arasında değiştiği görüldü. Vertebra kemik mineral yoğunluğu ölçümleri takvim yaşı referans alınarak değerlendirildiğinde ise osteoporoz sıklığının daha yüksek olduğu ve %36-%48 arasında değiştiği görüldü. Boy yaşına göre hesaplanan vertebra ve femur BMD SDS değerleri, takvim yaşına göre hesaplanan değerlere kıyasla her ölçüm döneminde daha yüksek bulundu ($p<0,01$) Hastaların nakil sırasındaki yaşı ve BMI SDS'si nakil sonrası osteoporoz için risk faktörü olarak saptandı ($OR=1,106$, $p=0,049$ ve $OR=0,693$ ve $p=0,043$); buna karşılık cinsiyet, diyaliz süresi, preemptif nakil, D vitamini düzeyi ve yüksek doz steroid kullanımı risk faktörü olarak saptanmadı. Vertebra BMD'nin boy yaşına göre değerlendirildiği ilk DEXA ölçümünde hastaların %22,8'inde osteoporoz, %25,7'sinde osteopeni izlendi. İlk ölçümde osteoporozu olup ikinci ölçümde gerileyen hastaların D vitamini ve kalsiyum desteği aldığı, ilk ölçümde osteopenisi olup ikinci ölçümde

osteoporoza ilerleyen hastaların yüksek doz steroid kullandığı ve destek tedavilerini düzenli kullanmadığı görüldü.

Sonuç: Böbrek nakli sonrası vertebra boy yaşına göre farklı dönemlerde osteoporoz sıklığının %22-29 arasında değiştiği görüldü. Hastaların nakil sırasındaki yaşı ve BMI SDS'nin nakil sonrası osteoporoz gelişimi ile ilişkili olduğu; cinsiyet, diyaliz süresi, preemptif nakil, D vitamini düzeyi ve yüksek doz steroid kullanımının osteoporoz ile ilişkili olmadığı saptandı. Nakil sonrası kemik mineral yoğunluğunun düzenli izlenmesi, osteoporozun erken tanınması ve ilerlemesinin önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik böbrek nakli, osteoporoz, DEXA, kemik mineral yoğunluğu, nakil sonrası kemik mineral bozukluğu

8. ABSTRACT

Evaluation of Bone Mineral Disorders in Pediatric Kidney Transplant Recipients

Objective: This study aimed to evaluate post-transplant bone mineral disorder in pediatric kidney transplant patients. Specifically, it sought to determine the frequency and severity of the disorder, reveal the clinical, biochemical, and treatment-related factors involved, and identify modifiable risk factors.

Materials and Methods: The study included 111 patients under the age of 18 who received kidney transplants at Akdeniz University Hospital Pediatric Nephrology Clinic between 2014 and 2024 and underwent bone mineral density (BMD) monitoring during follow-up. Demographic data, primary disease and transplant characteristics, anthropometric measurements, laboratory parameters, treatments, and DEXA-derived BMD measurements were retrospectively evaluated. The prevalence of osteoporosis and associated risk factors were investigated.

Results: Evaluation of post-kidney transplant DEXA measurements based on vertebral height age showed an osteoporosis frequency ranging from 22% to 29% at various intervals. In contrast, when evaluated based on chronological age, the frequency was higher, ranging from 36% to 48%. Vertebral and femoral BMD SDS values calculated by height age were significantly higher than those calculated by chronological age ($p < 0.01$). Patients' ages and BMI SDS at the time of transplant were identified as risk factors (OR=1.106, $p=0,049$ and OR=0.693, $p=0,043$, respectively). Conversely, variables such as sex, duration on dialysis, preemptive transplantation, vitamin D levels, and high-dose steroid use did not emerge as significant risk factors. At the initial assessment based on height age, 22.8% of patients had osteoporosis and 25.7% had osteopenia. Patients showing improvement by the second measurement were receiving vitamin D and calcium supplementation, while those progressing to osteoporosis were receiving high-dose steroids and exhibited poor adherence to supportive therapies.

Conclusion: Following kidney transplantation, the prevalence of osteoporosis based on vertebral height age ranged from 22% to 29%. Patients' ages and BMI SDS at the time of transplant were associated with post-transplant osteoporosis, whereas sex, duration on dialysis, preemptive transplantation, vitamin D levels, and high-dose steroid use were not. Regular monitoring of bone mineral density is essential for early detection and prevention of progression.

Keywords: Pediatric kidney transplantation, osteoporosis, DXA, bone mineral density, post-transplant bone mineral disorder



9. KAYNAKLAR

1. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(3):133-46.
2. Gerber A, Kamath N. Not Just Small Adults: Considerations for Pediatric Chronic Kidney Disease. *Indian J Nephrol.* 2025;35(2):168-77.
3. Sgambat K, Moudgil A. Optimization of Bone Health in Children before and after Renal Transplantation: Current Perspectives and Future Directions. *Front Pediatr.* 2014;2:13.
4. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4s):S117-s314.
5. Winterberg PD, Garro R. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):269-80.
6. Pinto B, Muzumdar R, Hecht Baldauff N. Bone health in children undergoing solid organ transplantation. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35(6):703-9.
7. Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(2):139-54.
8. Dounousi E, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Osteoporosis after renal transplantation. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(3):503-11.
9. Borzych-Dużałka D, Bonthuis M, Ali U, Yap YC, Manno M, Zhai Y, et al. Regional variation of underlying kidney diseases in children undergoing chronic kidney replacement therapy around the globe. *Pediatr Nephrol.* 2025.
10. Çocuk Nefroloji El Kitabı: Klinik Pratik Yaklaşımlar.
11. Madden I, Blaauw M, Baugh N, Rees L. Chronic peritoneal dialysis in children.
12. Fischbach M, Edefonti A, Schröder C, Watson A. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(8):1054-66.
13. Tayebi Khosroshahi H. Short history about renal transplantation program in Iran and the world: Special focus on world kidney day. *J Nephropathol.* 2012;1(1):5-10.

14. Etesami K, Lestz R, Hogen R. Pediatric kidney transplantation in the United States. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(4):343-7.
15. Ghelichi-Ghojogh M, Mohammadizadeh F, Jafari F, Vali M, Jahanian S, Mohammadi M, et al. The global survival rate of graft and patient in kidney transplantation of children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):503.
16. Fijo J, Sánchez-Moreno A. Life after a pediatric kidney transplant. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2023;43(5):606-15.
17. Rana Magar R, Knight S, Stojanovic J, Marks SD, Lafranca JA, Turner S, et al. Is Preemptive Kidney Transplantation Associated With Improved Outcomes when Compared to Non-preemptive Kidney Transplantation in Children? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Int*. 2022;35:10315.
18. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001;344(10):726-31.
19. Falconi CA, Junho C, Fogaça-Ruiz F, Vernier ICS, da Cunha RS, Stinghen AEM, et al. Uremic Toxins: An Alarming Danger Concerning the Cardiovascular System. *Front Physiol*. 2021;12:686249.
20. Chavers BM, Solid CA, Daniels FX, Chen SC, Collins AJ, Frankenfield DL, et al. Hypertension in pediatric long-term hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1363-9.
21. Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A, Aydoğ Ö, Baiko S, Garneata L, et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2337-48.
22. Aksoy GK, Akçay HG, Arı Ç, Adar M, Koyun M, Çomak E, et al. Predicting graft survival in paediatric kidney transplant recipients using machine learning. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(1):203-11.
23. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2016;90(5):1100-8.

24. Rana Magar R, Knight SR, Maggiore U, Lafranca JA, Dor F, Pengel LHM. What are the benefits of preemptive versus non-preemptive kidney transplantation? A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2023;37(4):100798.
25. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int*. 1996;50(1):235-42.
26. Pérez-Flores I, Sánchez-Fructuoso A, Calvo N, Marques M, Anaya S, Ridao N, et al. Preemptive kidney transplant from deceased donors: an advantage in relation to reduced waiting list. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2123-4.
27. Engels G, Döhler B, Tönshoff B, Oh J, Kruchen A, Müller I, et al. Maternal versus paternal living kidney transplant donation is associated with lower rejection in young pediatric recipients: A Collaborative Transplant Study report. *Pediatr Transplant*. 2022;26(1):e14154.
28. Joo SY, Song EY, Shin Y, Ha J, Kim SJ, Park MH. Beneficial effects of pretransplantation microchimerism on rejection-free survival in HLA-haploidentical family donor renal transplantation. *Transplantation*. 2013;95(11):1375-82.
29. Harambat J, van Stralen KJ, Schaefer F, Grenda R, Jankauskiene A, Kostic M, et al. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant*. 2013;13(8):2066-74.
30. Comoli P, Ginevri F. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(5):705-17.
31. Wiederrecht G, Lam E, Hung S, Martin M, Sigal N. The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;696:9-19.
32. Kanda J, Izumo N, Furukawa M, Shimakura T, Yamamoto N, H ET, et al. Effects of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus on bone metabolism in rats. *Biomed Res*. 2018;39(3):131-9.
33. Lullmann O, van der Plas E, Harshman LA. Understanding the impact of pediatric kidney transplantation on cognition: A review of the literature. *Pediatr Transplant*. 2023;27(8):e14597.

34. Tsampalieros A, Knoll GA, Molnar AO, Fergusson N, Fergusson DA. Corticosteroid Use and Growth After Pediatric Solid Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2017;101(4):694-703.
35. Zicarelli M, Errante A, Andreucci M, Coppolino G, Bolignano D. Immunosuppressive Therapy, Puberty and Growth Outcomes in Pediatric Kidney Transplant Recipients: A Pragmatic Review. *Pediatr Transplant*. 2024;28(7):e14878.
36. Saygılı SK, Karabağ Yılmaz E, Kezer S, Dedeoğlu R, Kaplan Kılıç Ş, Çiçek RY, et al. Cardiometabolic Risk Factors in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Turk Arch Pediatr*. 2023;58(2):220-5.
37. Lalayiannis AD, Soeiro EMD, Moysés RMA, Shroff R. Chronic kidney disease mineral bone disorder in childhood and young adulthood: a 'growing' understanding. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(3):723-39.
38. Wesseling-Perry K, Jüppner H. The osteocyte in CKD: new concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone*. 2013;54(2):222-9.
39. Tariq MH, Sulaiman SAS. Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis among Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review.
40. Andrade MC, Carvalhaes JT, Carvalho AB, Lazarretti-Castro M, Brandão C. Bone mineral density and bone histomorphometry in children on long-term dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1767-72.
41. Ellis EN, Floyd-Gimon DM, Berry PL, Wells TG, Seibert J, Belsha C. Risk factors for bone mineral density loss in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2000;4(2):146-50.
42. Sgambat K, Tuchman S, Ryan L, Wood R, Moudgil A. Low bone mineral density and nutritional vitamin D deficiency in pediatric renal transplant recipients: Assessment of risk factors and response to oral vitamin D therapy. *Pediatr Transplant*. 2011;15(8):790-7.
43. Tuchman S, Kalkwarf HJ, Zemel BS, Shults J, Wetzsteon RJ, Foerster D, et al. Vitamin D deficiency and parathyroid hormone levels following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(12):2509-16.

44. Shroff R, Knott C, Gullett A, Wells D, Marks SD, Rees L. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(12):2227-33.
45. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JA. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients.* 2013;5(8):3022-33.
46. Ozturk CF, Karakelleoglu C, Orbak Z, Yildiz L. The effect of serum magnesium levels and serum endothelin-1 levels on bone mineral density in protein energy malnutrition. *West Indian Med J.* 2012;61(3):213-8.
47. Singha UK, Jiang Y, Yu S, Luo M, Lu Y, Zhang J, et al. Rapamycin inhibits osteoblast proliferation and differentiation in MC3T3-E1 cells and primary mouse bone marrow stromal cells. *J Cell Biochem.* 2008;103(2):434-46.
48. Alvarez-Garcia O, Carbajo-Pérez E, Garcia E, Gil H, Molinos I, Rodriguez J, et al. Rapamycin retards growth and causes marked alterations in the growth plate of young rats. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):954-61.
49. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
50. International Society for Clinical D. 2019 ISCD Pediatric Official Positions: Skeletal Health Assessment in Children from Infancy to Adolescence.
51. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):381-8.
52. Ciancia S, van Rijn RR, Högl W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr.* 2022;181(7):2549-61.
53. Holmberg C, Jalanko H. Long-term effects of paediatric kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(5):301-11.
54. Ghazaiean M, Mousavi T, Moosazadeh M. Global and regional prevalence of osteoporosis in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2025;25(1):214.

55. González-Jorge AL, Enciso S, Reyes A, Hernández AM, Ortiz L, Aldana R, et al. Post-Renal Transplantation Bone Health in Children Evaluated by Means of Quantitative Ultrasound and Densitometry. *Transplant Proc.* 2016;48(2):635-8.
56. Valta H, Mäkitie O, Rönnholm K, Jalanko H. Bone health in children and adolescents after renal transplantation. *J Bone Miner Res.* 2009;24(10):1699-708.
57. Tamminen IS, Valta H, Jalanko H, Salminen S, Mäyränpää MK, Isaksson H, et al. Pediatric solid organ transplantation and osteoporosis: a descriptive study on bone histomorphometric findings. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(8):1431-40.
58. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006;70(7):1358-66.
59. Helenius I, Remes V, Salminen S, Valta H, Mäkitie O, Holmberg C, et al. Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: a 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res.* 2006;21(3):380-7.
60. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720x20969262.
61. Alqahtani FF, Offiah AC. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. *Pediatr Radiol.* 2019;49(3):283-96.
62. Adams JE. Bone Densitometry in Children. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20(3):254-68.
63. Magallares B, Malouf J, Codes-Méndez H, Park HS, Betancourt J, Fraga G, et al. Pediatric densitometry: is the Z score adjustment necessary in all cases? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1587382.
64. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol.* 2007;37(1):21-31.
65. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry

- measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265-73.
66. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-71.
 67. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):271-82.
 68. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1598-603.
 69. Lambert HL, Eastell R, Karnik K, Russell JM, Barker ME. Calcium supplementation and bone mineral accretion in adolescent girls: an 18-mo randomized controlled trial with 2-y follow-up. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):455-62.
 70. Ghazal N, Al-Shaar L, Maalouf J, Nabulsi M, Arabi A, Choucair M, et al. Persistent Effect of Vitamin D Supplementation on Musculoskeletal Parameters in Adolescents One Year After Trial Completion. *J Bone Miner Res.* 2016;31(7):1473-80.
 71. Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr.* 2003;162(11):735-51.
 72. Lee M, Kwon A, Song K, Lee HI, Choi HS, Suh J, et al. Effectiveness and safety of pamidronate treatment in nonambulatory children with low bone mineral density. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2024;29(1):46-53.
 73. Moon SJ, An YM, Kim SK, Kwon YS, Lee JE. The effect of low-dose intravenous bisphosphonate treatment on osteoporosis in children with quadriplegic cerebral palsy. *Korean J Pediatr.* 2017;60(12):403-7.

74. Yoon JH, Choi Y, Lee Y, Yoo HW, Choi JH. Efficacy and safety of intravenous pamidronate infusion for treating osteoporosis in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;26(2):105-11.
75. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(9):837-42.
76. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF, Sobh MA, Ghoneim MA. Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents. *Pediatr Transplant.* 2004;8(4):357-61.
77. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri.
78. WHO Anthro Survey Analyser: Quick Guide.
79. Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. *Nelson Textbook of Pediatrics.*
80. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom.* 2006;9(1):84-90.
81. Saland JM, Goode ML, Haas DL, Romano TA, Seikaly MG. The prevalence of osteopenia in pediatric renal allograft recipients varies with the method of analysis. *Am J Transplant.* 2001;1(3):243-50.
82. Gökşen D, Darcan S, Kara P, Mir S, Coker M, Kabasakal C. Bone mineral density in pediatric and adolescent renal transplant patients: how to evaluate. *Pediatr Transplant.* 2005;9(4):464-9.
83. Lalayiannis AD, Crabtree NJ, Fewtrell M, Biassoni L, Milford DV, Ferro CJ, et al. Assessing bone mineralisation in children with chronic kidney disease: what clinical and research tools are available? *Pediatr Nephrol.* 2020;35(6):937-57.
84. Łupińska A, Aszkiełowicz S, Zygmunt A, Lewiński A, Stawerska R. The Prevalence of Reduced Bone Mineral Density and the Impact of Specific Auxological Factors and Hormones on Bone Mass in Children with Endocrine Disorders. *J Clin Med.* 2025;14(9).

85. Feber J, Cochat P, Braillon P, Castelo F, Martin X, Glastre C, et al. Bone mineral density after renal transplantation in children. *J Pediatr.* 1994;125(6 Pt 1):870-5.
86. De Mul A, Leclerc AS, Ginhoux T, Levi C, Confavreux C, Aurelle M, et al. Changes in bone density and microarchitecture in adolescents undergoing a first kidney transplantation: a prospective study. *Eur J Pediatr.* 2024;183(12):5303-12.
87. Tsampalieros A, Griffin L, Terpstra AM, Kalkwarf HJ, Shults J, Foster BJ, et al. Changes in DXA and quantitative CT measures of musculoskeletal outcomes following pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(1):124-32.
88. Madiyeva M, Kanapiyanova G, Bersimbekova G, Prilutskaya M, Kaskabayeva A, Rymbayeva T, et al. Bone Mineral Density in Children and Adolescents of the Abay Region, Kazakhstan: Prevalence and Associated Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2025;22(6).
89. Yang W, Zhou Z, Gu W, Wang X, Ni L. The impact of childhood obesity on different fracture sites. *Sci Rep.* 2025;15(1):26338.
90. Farella I, Chiarito M, Vitale R, D'Amato G, Faienza MF. The "Burden" of Childhood Obesity on Bone Health: A Look at Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2025;17(3).
91. Terpstra AM, Kalkwarf HJ, Shults J, Zemel BS, Wetzsteon RJ, Foster BJ, et al. Bone density and cortical structure after pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(4):715-26.
92. Acott PD, Crocker JF, Wong JA. Decreased bone mineral density in the pediatric renal transplant population. *Pediatr Transplant.* 2003;7(5):358-63.
93. O'Callaghan KM, Funk C, Fariha F, Nagaria MH, Dasiewicz A, Harrington J, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Intact Parathyroid Hormone as Functional Biomarkers of Bone Mass in Early Childhood. *J Nutr.* 2025;155(6):1782-94.
94. Medeiros M, González-Jorge AL, Enciso S, Reyes A, Hernández AM, Ortiz L, et al. Post-renal transplant bone health in children evaluated by quantitative ultrasound and densitometry.

95. Noguchi H, Nishiyama K, Kaku K, Okabe Y, Nakamura M. Factors Associated With Height Among Pediatric Kidney Transplant Recipients Aged ≤ 16 Years: A Retrospective, Single-Center Cohort Study of 60 Transplants. *Exp Clin Transplant*. 2022;20(1):35-41.
96. Yu J, Sheng X, Li Y, Sui M, Fu J, Zeng L, et al. Long-term outcomes and influencing factors following pediatric kidney transplantation: a single-center cohort study from China. *Front Pediatr*. 2025;13:1599111.
97. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(10):Cd006944.
98. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed M, Sobh MA, Ghoneim MA. A prospective randomized study for the treatment of bone loss with vitamin d during kidney transplantation in children and adolescents. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2052-7.
99. Herdea A, Ionescu A, Dragomirescu MC, Ulici A. Vitamin D-A Risk Factor for Bone Fractures in Children: A Population-Based Prospective Case-Control Randomized Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4).
100. Ward LM. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:576.