



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA KALSİTRİOLÜN
POSTRENAL TRANSPLANT DÖNEMDE KEMİK DENSİTOMETRESİ
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Dr. Mehmet Mahfuz ŞIKGENÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa BALAL

ADANA - 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT-KEYWORDS.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbrek Nakli Sonrası Kemik Hastalığı	2
2.2. Osteoporoz	3
2.2.1. Tanım	3
2.2.2. Yerleşim yerleri ve ortaya çıkış zamanı	3
2.2.3. Risk Faktörleri	4
2.3. Patogenez	4
2.3.1. Glukokortikoidler.....	4
2.3.2. Kalsinörin İnhibitörleri	5
2.3.3. Diğer İmmüsupresifler	6
2.3.4. Hiperparatiroidizm.....	7
2.3.5. Hipofosfatemi	8
2.4. Kemik Yapım Belirleyicileri	9
2.4.1. Osteokalsin.....	9
2.4.2. Serum Kemik Alkalen Fosfataz	9
2.4.3. Prokollajen Tip 1 Propeptidleri (PICN,PINP)	10
2.4.4. Diğer Kollajen Olmayan Kemik Proteinleri	10
2.5. Kemik Yıkım Belirleyicileri	10
2.5.1. Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP).....	10
2.5.2. Pridinolin(PYD) VE Deoksiptridinolin (DPD).....	11
2.5.3. Tip1 Kollajen N Ve C Telopeptid Yıkım Ürünleri.....	11
2.5.4. Hidrokiprolin(HYP).....	11
2.6. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü	11
2.7. Önleme ve Tedavi	12
2.7.1. Kalsiyum	13
2.7.2. Vitamin D	14
2.7.3. Kalsitonin.....	15
2.7.4. Bifosfonatlar	15
2.7.5. Diğer Tedaviler	15
2.7.5.1. Östrojen.....	15
2.7.5.2. Testesteron	16
2.7.5.3. Florid.....	16
2.7.5.4. Kalsimimetikler	16
2.7.5.5. Teriparatide	17
2.8. Böbrek Nakli Sonrası Lipid Metabolizması	17

3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. İstatiksel Analiz	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1.	Böbrek Nakil Sonrası Ortaya Çıkan Kemik Hastalığının Nedenleri.....	3
Tablo 2.	Böbrek Nakli Sonrası Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi İçin Öneriler.....	13
Tablo 3.	Transplant Sonrası Kemik Hastalığının Profilaksi ve Tedavisi.....	13
Tablo 4.	Hastaların Yaş, Cinsiyet, Diyaliz ve Transplant Sonrası Takip Sürelerinin Ortalama değerleri.....	22
Tablo 5.	Başlangıçta ve İkinci (ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Ölçümde Yapılan Biyokimyasal Test Sonuçları ve İstatistiksel Farklılıklar.....	24
Tablo 6.	Başlangıçta ve İkinci (ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Ölçümde 24 Saatlik İdrar Örneklerinde Cr, Ca, P, Protein Ortalama Değerleri.....	25
Tablo 7.	Başlangıçta ve İkinci (ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Ölçümdeki Kemik Yoğunluklarının Ortalama T Skoru Değerleri.....	25
Tablo 8.	Femur ve Vertebra Kemik Dansitometri Değerlerine Göre Başlangıçta ve İkinci (ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Ölçümde Normal ve Osteopeni-Osteoporoz Sıklığı	26
Tablo 9.A.	C-telopeptid, ALP, D Vit Düzeyleri, Vücut Kitle İndeksi, Transplant Sonrası Süre, Diyaliz Süresi ve Yaşın Etkileri.....	27
Tablo 9.B.	Çalışmanın Başlangıcında Kemik Mineral Yoğunluğuna Cinsiyet, Kreatinin Düzeyinin D Vitamini Verilen ve Verilmeyen Hastaların Başlangıçtaki T Skoruna Göre Normal ve Osteopeni-Osteoporoz Sıklığı.....	27
Tablo 10 A.	Çalışmanın Sonunda 2. (ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Ölçümde Kemik Dansitometrisine PTH, Osteokalsin, C-Telopeptid, ALP, D Vit Düzeyleri, Vücut Kitle İndeksi, Transplant Sonrası Süre, Diyaliz Süresi ve Yaşın Etkileri	28
Tablo 10.B.	Çalışmanın Sonunda 2.(ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Kemik Mineral Yoğunluğuna Cinsiyet, Kreatinin Düzeyinin D Vitamini Verilen ve Verilmeyen Hastaların T Skoruna Göre Normal ve Osteopeni-Osteoporoz Sıklığı.....	28
Tablo 11.	Çalışmanın Başlangıcında Serum D Vitamini Düzeyine Göre Femur ve Vertebra Kemik Mineral Yoğunluğuna Karşılaştırılması.....	29
Tablo 12.	Çalışmanın Başında Serum D Vitamin Düzeyi ile Lipid Profili Arasındaki İlişki	29
Tablo 13.	Hastaların D Vitamini Tedavisi Alıp Almamalarına Göre Ortalama Açlık Kan Şekeri Değerleri.....	29
Tablo 14.	D Vit Tedavisi Verilen ve Verilmeyen Hastaların Laboratuvar Parametreleri.....	30
Tablo 15.	D Vit Tedavisi Verilen ve Verilmeyen Hastaların İdrar Parametreleri	31
Tablo 16.	D Vitaminin Tedavisi Alan ve Almayanların Kemik Mineral Yoğunluklarının Karşılaştırılması	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Glukokortikoidlerin neden olduğu kemik kaybının mekanizması.....	5
Şekil 2. Hastaların kronik böbrek yetmezliği nedenleri	22
Şekil 3. Hastaların çalışma başlangıcında ve 9,82±2,72 ay sonraki DEXA Ölçümleri	26
Şekil 4. Hastaların total kolesterol değerlerine göre karşılaştırılması	31
Şekil 5. Hastaların HDLdeğerlerine göre karşılaştırılması	32
Şekil 6. Hastaların LDL değerlerine göre karşılaştırılması	32
Şekil 7. Hastaların TG değerlerine göre karşılaştırılması	33
Şekil 8. D vitamini tedavisi alan ve almayan grupların kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılmalı şekilsel gösterimi.....	34

KISALTMALAR LİSTESİ

ACEI	: Anjiotensin Konvertaz Enzim İnhibitörü
Alb	: Albümin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
AST	: Aspartat Transaminaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
AZA	: Azatioprin
BAP	: Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
BK	: Beyaz Küre
BUN	: Kan Üre Azotu
B-12 vit	: B-12 Vitamini
Ca	: Kalsiyum
Cr	: Kreatinin
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
CsA	: Siklosporin
DEXA	: Dual Energy X Ray Absorptiometry
DPD	: Deoksipridinolin
DM	: Diyabetes Mellitus
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FGF 23	: Fosfatonin
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	: Glomerülonefrit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hct	: Hematokrit
HMG-CoA	: Hidroksi metil glutamin-koenzim A
HT	: Hipertansiyon
HYP	: Hidroksiprolin
İL	: İnterlokin
K	: Potasyum
KBY	: Kronik Böbrek yetmezliği
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
KS	: Kortikosteroid
K/DOQI	: <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MMF	: Mikofenolat Mofetil
Mg	: Magnezyum
MTOR	: <i>Mamalian-Target of Rapamycin</i>
Na	: Sodyum
NCEP-ATP	: The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa Beta
OPG	: Osteoprotegerin

P	: Fosfor
PKBH	: Polikistik Böbrek Hastalığı
PTH	: Parathormon
PYD	: Pridinolin
RANKL	: Nükleer Faktör Kappa B Ligand Reseptör Aktivatörü
TG	: Trigliserit
T Kol	: Total Kolesterol
TRAP	: Tartrat Rezistan Asit Fosfataz
Tromb	: Trombosit
TSH	: Tiroid stimule Edici Hormon (Tirotropin)
Ü.A	: Ürik Asit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Renal Transplant Alıcılarında Kalsitriolün Postrenal Transplant Dönemde Kemik Dansitometresi ve Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkileri

Giriş ve Amaç: Solid organ nakillerinden sonra osteopeni ve osteoporoz sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Böbrek nakli sonrası görülen kemik hastalıkları diğer solid organ nakillerinden farklıdır. Kemik hastalığının ciddiyetini belirleyen en önemli faktörler; diyaliz süresi, sekonder hiperparatiroidizmin şiddeti, kullanılan immünsüpressif ilaçların dozu-süresi, böbrek fonksiyonları ve Vitamin D₃ düzeyidir.

Bu çalışmada böbrek nakli vakalarında kemik mineral yoğunluğunu ve zamanla değişimini incelemeyi amaçladık. Bunun dışında Vitamin D₃'ün kemik hastalığı ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini de gözlemlemeye çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla çalışmanın başlangıcında ve sonunda olguların renal fonksiyonları, Kalsiyum, Fosfor, Parathormon, Magnezyum, Osteokalsin, C-telepeptid, femur ve vertebra Dual Energy X Ray Absorptiometry ile ölçümleri yapıldı. Bu parametreler Vitamin D₃ alan olgularda ayrıca değerlendirildi. Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilimdalında takip edilen 57'si erkek, 28'i kadın toplam 85 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları 36.25±10.5, ortalama nakil süreleri 38.2±30.2 ay ve ortalama takip süreleri 9.82±2.72 ay idi. Olguların 57'sine serum Kalsiyum düzeyine göre Vitamin D₃ verildi.

Bulgular: Tüm olgularda takip süresinde femur ve vertebra T skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (p<0.05). Vitamin D₃ alan olgularda hem femur hem de vertebra T skorunda anlamlı düzelme saptandı (p değerleri sırasıyla 0.038, 0.021). Osteokalsin düzeyinde tüm olgularda ve Vitamin D alanlarda çalışma süresince istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı (p< 0.05). Parathormon, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum C-telopeptid düzeylerinde farklılık yoktu. İlginç olarak Vitamin D₃ kullanan olgularda Total kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein ve trigliserid düzeyleri çalışma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösterdi (p<0.05).

Sonuç: Sonuç olarak böbrek nakli alıcılarında zamanla kemik mineral yoğunluğunda artma saptandı. Vitamin D₃ kullanımı vertebra T skoru ve serum trigliserid düzeyleri üzerinde olumlu etki gösterdi. Nakil sonrası dönemde kemik mineral yoğunluğunda tedavisiz de düzelme olabilmesine rağmen hiperkalsemisi olmayan olgularda Vitamin D₃ verilmesi hem kemik hem de lipid metabolizması üzerinde etkileri nedeni ile kullanımı uygun olabilir.

Anahtar Sözcükler: Böbrek nakli, Dislipidemi, Osteokalsin, Osteoporoz, Vitamin D₃

ABSTRACT

Effects of Calcitriol on Bone Densitometry and Biochemical Parameters in Patients with Renal Transplant on Postrenal Transplantation Period

Background and aims: Osteopenia and osteoporosis are commonly developing complications after solid organ transplantations. The characteristics of bone diseases developing after renal transplantation are different than seen in other organ transplants. Duration of dialysis, severity of secondary hyperparathyroidism, dosage and usage period of immunosuppressive drugs, renal functions and serum levels of vitamin D₃ are main factors in determining the severity of bone disease. In this study we aim to investigate the bone mineral density and alterations by time in patients who had renal transplant. In addition, we also investigate the effects of vitamin D₃ on bone disease and biochemical markers.

Methods: For this purpose, we assessed the renal functions, serum Calcium, Phosphorus, Parathormone, Magnesium, Osteocalcin, C-telopeptid levels and densitometric measurement of femur and vertebra of all patients at the beginning and at the end of study. These parameters are considered separately in patients who were taking vitamin D₃. We conducted 57 male, 28 female total 85 patients into this study. All patients have been under medical observation in Çukurova University Faculty of Medicine department Nephrology. The mean age of the patients were 36.25 ± 10.5 years, mean period after transplantation were 38.2 ± 30.2 months and the mean follow up period were 9.82 ± 2.72 months. 57 of 85 patients were given to take Vitamin D₃ according to their serum calcium level.

Results: During follow up period we found statistically significant improvement in T score of vertebra and femur ($p < 0.05$). We also found statistically significant improvement in T score of femur and vertebra T score of patients who were taking Vitamin D₃ (p values are 0.038, 0.021 respectively). During study period we found statistically significant decrease in serum Osteocalcin levels in both all patients and patients who were taking Vitamin D₃ ($p < 0.05$). There were no difference in serum Calcium, Phosphorus, Parathormone, Magnesium, C-telopeptid levels. Interestingly we observed statistically significant decrease in serum total cholesterol, High density lipoprotein and triglycerid levels in patients who were taking Vitamin D₃ ($p < 0.05$).

Conclusion: . We find improvement in bone mineral density by time in renal transplant recipients. Taking Vitamin D₃ has positive effects on vertebra T score and serum triglycerid levels. Because of the positive effects of Vitamin D₃ on both bone and lipid metabolism, despite of improvement in bone mineral density without treatment in following period after renal transplantation, vitamin D₃ taking can be appropriate attempt for the patients who do not have hypercalcemia.

Keywords: Renal Transplantation, Hyperlipidemia, osteocalcin, osteoporosis, vitamin D₃

1. GİRİŞ

Böbrek nakli olan olgularda greft yaşam süresinin uzaması nedeni ile kronik komplikasyonlarla daha sık karşılaşılmaktadır¹. Bu nedenle böbrek nakli sonrası kemik hastalığı ve dislipidemi gibi komplikasyonların önlenmesi gereklidir. Böbrek nakli, kronik böbrek yetmezliği döneminde gelişen ve renal osteodistrofiye sebep olan birçok hormonal ve metabolik parametreyi düzeltir. Buna rağmen böbrek nakli yapılan hastalarda nakil sonrası ilk 6 ay içinde önemli ölçüde kemik kaybı gelişir.

Böbrek naklinden sonra ortaya çıkan kemik kaybının en sık nedeni kullanılan immüsupresifler olmasına rağmen, böbrek yetmezliği ve diyaliz süresi, dirençli metabolik asidoz, sekonder hiperparatiroidizm, hipogonadizm, nakil sonrası hipofosfatemi, aktif D vitamini eksikliği, ileri yaş, kadın cinsiyet, alüminyum birikmesi, diyabetes mellitus, β_2 -mikroglobulin birikimi ve sigara içilmesi katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir^{2,3,4}.

Böbrek nakli sonrası 1,25-dihidroksi vitamin D sentezi artar, barsaklardan kalsiyum Emilimi artar, serum fosfatonin konsantrasyonu yükselir. Fosfatonin (FGF23) 1- α hidroksilaz enzim inhibisyonu yaparak kalsitriol yapımını bozar ve hipofosfatemiye neden olur⁵. Nakil sonrası idrarla β_2 -mikroglobulin atılımı artar⁸. Böbrek nakli sonrası erken dönemde hızlı bir şekilde kemik kaybı ortaya çıkmaktadır^{7,8,9,10}. Nakilden sonraki bir yıl içinde kemik mineral yoğunluğu % 7 azalmaktadır⁸. Çalışmalar böbrek nakli sonrasındaki uzun dönem takiplerde osteopeni veya osteoporoz prevalansının % 50' lere çıktığını bildirmektedir^{11,12,13}.

Böbrek nakli sonrası bir yıllık izlemde hastaların % 60-80 arasında lipid anormallikleri görülmektedir. Nakilden sonra fonkiyone grefti olan hastaların ilk bir yılda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Böbrek nakli sonrası kullanılan immüsupressifler, yeni ortaya çıkan diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve nakil öncesi kronik böbrek yetmezliği gibi birçok faktör nakil sonrası hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık oluşmasına katkıda bulunabilir.

Böbrek nakli alıcılarında kemik hastalığı için risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavisi ile kemik hastalıkları ve mineral metabolizma bozuklukları önlenabilir ve/veya hastaların hayat kalitelerinde iyileşme sağlanabilir.

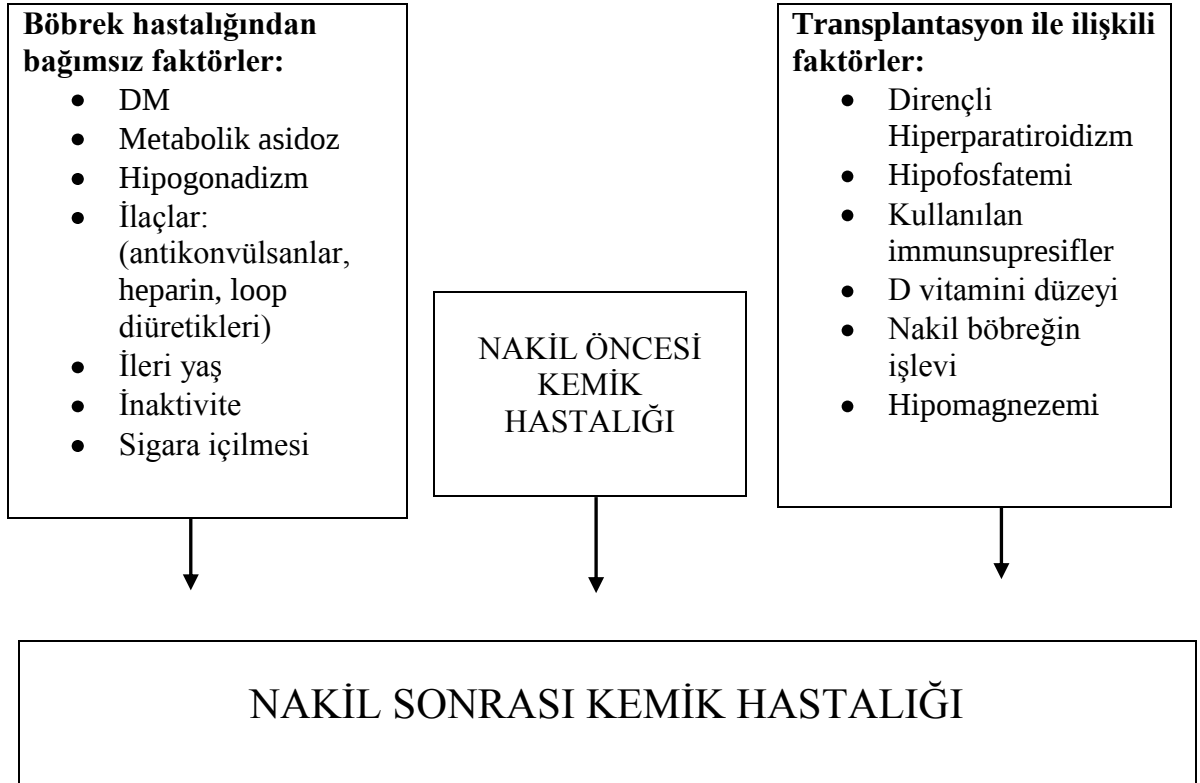
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Nakli Sonrası Kemik Hastalığı

Böbrek naklinden sonra saptanan kemik hastalığı böbrek yetmezliği döneminde başlayıp, nakil sonrası kullanılan immunsupresifler ve bazı bağımsız risk faktörleri ile daha da ağırlaşabilmektedir. Bağımsız risk faktörleri olarak sigara ve inaktiviteyi sayabiliriz.

Başarılı bir böbrek naklinden sonra böbrek fonksiyonlarının hızlı düzelmesi ve serum kalsitriol düzeyinin normal değerlere ulaşmasına rağmen mineral-metabolizma bozukluğu devam edebilir. Bu durum kemik hastalığı ile sonuçlanabilir. Böbrek nakli sonrası Serum parathormon (PTH) düzeyi birçok hastada iki hafta içinde normal düzeye gelmektedir. Nakil sonrası ortaya çıkan kemik hastalığı hayat kalitesini bozmaktadır. Normal toplumla karşılaştırıldığında bu olgularda kırık riski 4 kat artmaktadır¹. Nakil yapılan olgularda ağırlık taşıyan kemiklerde avasküler nekroz sıklığı artmaktadır. Böbrek nakli sonrası ortaya çıkan kemik hastalığı diğer solid organ naklinden sonra ortaya çıkan kemik hastalığından farklıdır. Böbrek dışı organ nakli sonrası ortaya çıkan kemik hastalığı KS'lerin sebep olduğu kemik hastalığına benzemektedir. Böbrek nakli sonrası ortaya çıkan kemik hastalığı nakil öncesi böbrek yetmezliği ve diyaliz süresince ortaya çıkan kemik hastalığıyla ilişkilidir. Ayrıca böbrek nakli öncesi kullanılan immunsupresifler, hiperparatiroidizm, metabolik asidoz, hiperfosfatemi ve diğer metabolik ve hormonal faktörler nakil sonrası kemik kaybına katkıda bulunabilir. Nakil öncesi ortaya çıkan hiperfosfatemi ve hiperkalseminin kardiyovasküler sistem üzerine olan olumsuz etkilerinden dolayı aktif bir şekilde tedavi edilmelidirler^{3,9,12}. İskelet sistemi her ne kadar düzelen metabolik durumdan faydalansa da nakil sonrasındaki bazı faktörler yeni kemik hastalığının oluşmasına yada varolan renal osteodistrofinin şiddetlenmesine sebep olabilirler¹¹. Böbrek nakli sonrası kemik hastalığına sebep olan faktörler tablo-1' de gösterilmiştir¹⁴.

Tablo 1. Böbrek Nakil Sonrası Ortaya Çıkan Kemik Hastalığının Nedenleri



2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Tanım

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ve yapısal bozulmaya bağlı olarak kırıklara yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur.

2.2.2. Yerleşim yerleri ve ortaya çıkış zamanı

Kemik kitlesi kaybı özellikle trabeküler kemikleri etkiler. Başlıca vertebral kolonun trabeküler kemikleri etkilenir. Böbrek naklinden sonra trabeküler yapıdaki vertebral kemiklerin % 8-10 hızlı bir şekilde özellikle ilk 6 ay içinde kaybedilir¹.

2.2.3. Risk Faktörleri

Nakilden önceki KBY ve diyaliz süresi, heparin tedavisi, sekonder hiperparatiroidizm, alüminyum kullanımı, metabolik asidoz, P retansiyonu, azalmış kalsitriol sentezi, β 2-mikroglobulin birikimi, DM, beslenme bozukluğu, hipogonadizm gibi bir çok faktör KMY kaybına neden olabilir. Buna ek olarak nakil sonrası kullanılan immunsüpressif ilaçlar, yaş ve cinsiyet osteoporoz gelişimine neden olan diğer önemli faktörlerdir^{6,9}.

2.3. Patogenez

Böbrek nakli sonrası kemik kaybına bir çok faktörün katkısı olmasına rağmen, en önemli risk faktörleri arasında immünsupressif ilaçlar, dirençli hiperparatiroidizm, elektrolit bozukluğu ve D vitamini sentezindeki yetersizlik olarak bildirilmektedir^{3,4}.

2.3.1. Kortikosteroidler

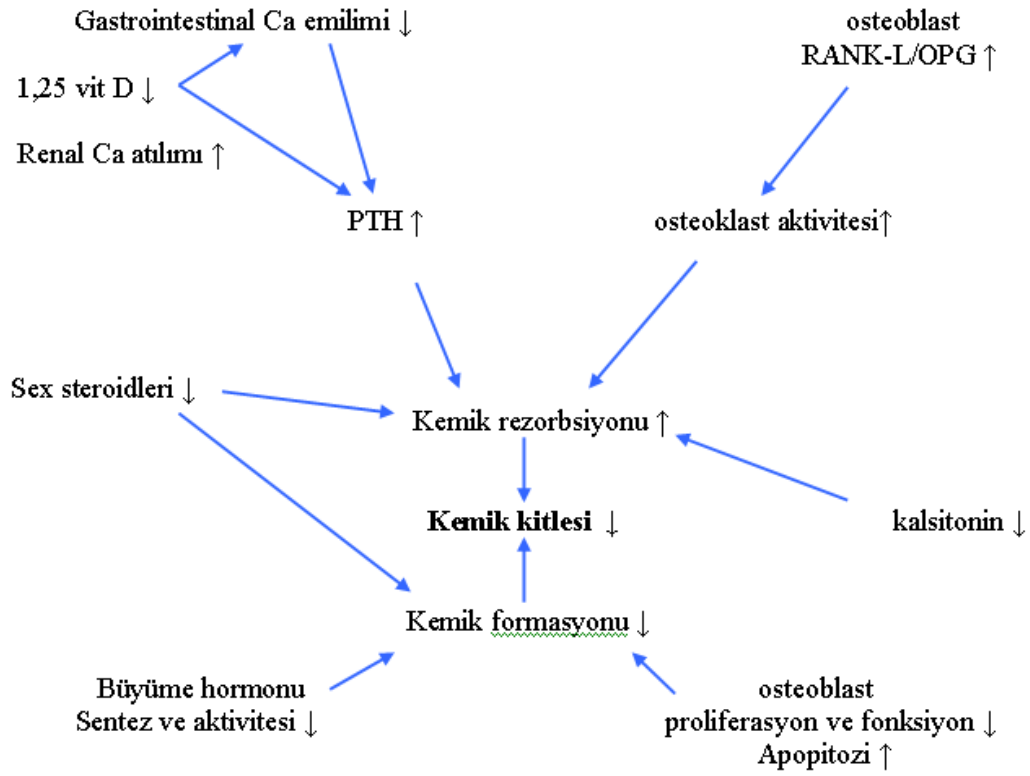
Böbrek nakli sonrası erken dönem kemik kaybının en önemli nedeni yüksek doz KS kullanımıdır¹⁵. KS' lere bağlı kemik hastalığı multifaktöryeldir^{16,17,18}.

KS' lere bağlı gelişen kemik kaybı derecesi alınan KS dozu ve süresiyle ilişkilidir¹⁹. Daha önce yapılan çalışmalarda 7,5 mg/gün üzerinde KS kullanımı ile trabeküler kemikte anlamlı derecede kayıp olduğu saptanmıştır^{9,20,21,22}. KS' ler kemikte osteoblastların farklılaşması ve replikasyonunda azalma ve apoptozisinde artma ile beraber osteoklast aktivitesinde artmaya neden olurlar. Kemikteki bu olumsuz etkileri yanında gastrointestinal sistemden Ca Emilimini azaltırken böbrekten kaybını artırır. Bunlara ek olarak hiperparatiroidizm ve bozulmuş gonadal hormon yapımına neden olarakta dolaylı yoldan kemik kaybı oluştururlar^{9,23}.

Yine hareketsizliğe neden olan miyopati oluşturarak da kemik kaybını daha fazla artırabilirler. Bunların dışında KS' ler gen inhibisyonu yoluyla kollajen tip1, osteokalsin, insülin benzeri büyüme faktörü, kemik matriks protein, transforming growth faktör $-\beta$ ve NFkB ligand reseptör aktivitesinde azalmaya neden olarak kemik

yapımında azalmaya neden olmaktadır²⁴. Uğur ve arkadaşlarının²⁵ yaptıkları bir çalışmada böbrek nakli sonrası geçen süre ve alınan toplam KS dozunun lomber vertebradaki kemik kaybıyla ilişkili olduğunu saptamışlar. Yine Casez ve arkadaşlarının²⁶ yaptıkları çalışmada alınan KS dozu ile vertebral ve femur boynunda oluşan kemik kaybı arasında doğrudan bir ilişki saptamışlar.

KS' ler hem kortikal hemde trabeküler kemik üzerine etkilidirler. KS' ler kemik oluşumunda azalma ve rezorbsiyonunda artmaya yol açarak trabeküler kemik duvar kalınlığında azalmaya neden olurlar. KS' lerin kemik üzerine olan etkileri şekil-1 de görülmektedir



Şekil 1. Glukokortikoidlerin neden olduğu kemik kaybının mekanizması

2.3.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Böbrek nakli sonrası kalsinörin inhibitörleri, KS' lerle birlikte yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Siklosporin A (CsA); IL-2, İL reseptörleri, kalsinörin ve H-ras, c-

myc gibi proonkogenlerin düzenleyici genlerini baskılayarak T hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır²⁷. CsA osteoklastlarda gen ekspresyonu yaparak ve T hücre fonksiyonlarında değişiklik yaparak kemik kaybına neden olmaktadır²⁸. İn vitro kemik kültürlerinde CsA kemik rezorbsiyonunu azaltmasına rağmen in vivo fare çalışmalarında CsA trabeküler kemikte kayıplara neden olmaktadır^{29,30}. CsA kemik yapım ve yıkımında artma yaparak yüksek döngülü kemik hastalığına sebep olur. CsA, 1,25 (OH)₂ D₃ ve serum osteokalsin düzeylerinde artmaya neden olmaktadır²⁷. CsA' ya bağlı kemik kaybı testosteron eksikliği ile ilişkili olup, böbrek fonksiyon kaybından bağımsızdır. Paratiroidektomi sonrası CsA' nın KMY üzerine olan olumsuz etkileri azalmaktadır³¹. Tüm bu verilere rağmen CsA' nın insan kemik yapısı üzerine olan etkisi henüz belirsizdir^{32,33,34}. Takrolimus (FK506) transplantasyon sonrası kullanılan bir diğer kalsinörin inhibitörüdür. Takrolimus sitokin gen yapısında inhibisyon, T hücre aktivasyonunda ve proliferasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Fare çalışmalarında trabeküler kemik kaybına neden olmaktadır²⁷. Karaciğer nakli sonrası 2 yıl takrolimus kullanıldığında CsA' ya göre kemik kaybında düzelme saptanmıştır³⁵. CsA alan grupla karşılaştırıldığında takrolimus alan hastaların KS ihtiyaçları daha az olmaktadır. Goffin ve arkadaşlarının³⁶ takrolimus ve CsA alan böbrek nakilli olguları karşılaştırmışlar ve takrolimus kolunda kemik kaybında anlamlı azalma olduğunu saptamışlar.

2.3.3. Diğer İmmüsupresifler

Azotipurin, sirolimus (rapamycin), mikofenolat mofetil (MMF) gibi immüsupresiflerin kemik mineral yoğunluğu ve kemik metabolizması üzerine olan etkileri hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Bu ilaçlarla fareler üzerinde yapılan çalışmalarda etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Daclizumab gibi yeni immüsupresiflerin kemik üzerine etkisi bilinmemektedir. Tüm bunlara rağmen bu ilaçlar KS ihtiyacını azaltarak iskelet sistemi üzerine göreceli olumlu etki yapabilirler^{37,38}.

2.3.4. Hiperparatiroidizm

Böbrek nakli sonrası ilk birkaç ay içinde serum PTH düzeyi azalmasına rağmen dirençli hiperparatiroidi böbrek nakli olgularında sık görülen bir durumdur³⁹. PTH düzeyindeki artışın devam etmesi erken ve geç dönem kemik kaybıyla ilişkilidir^{40,41,42,43}.

Uzun dönem takiplerde serum Cr düzeyi 2mg/dl nin altında olan böbrek nakli olgularının sadece %23' ünde PTH düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur⁴⁴.

KBY döneminde sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofiye neden olan üremi, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve metabolik asidozun nakil sonrası düzelmesi ile oluşmuş mineral metabolizma bozuklukları düzeltilmektedir. Böbrek nakli sonrası iskelet sisteminin kalsitriol ve PTH' ya olan direnci azalmaktadır⁴⁵.

Nakil sonrası dirençli hiperparatiroidi için en önemli risk faktörleri diyaliz süresi, böbrek yetmezliği dönemindeki sekonder hiperparatiroidinin ciddiyeti ve paratiroid bezde meydana gelen nodüler ve monoklonal hiperplazidir⁴⁵. Ayrıca nakil sonrası tam düzelmeyen böbrek fonksiyonları, hipofosfatemi, ve yüksek doz KS kullanımına bağlı azalmış gastrointestinal kalsiyum emilimi de hiperparatiroidi gelişimine katkıda bulunabilir^{46,47}. Artmış PTH kemik yapım ve yıkımında artışa neden olarak kemik kaybına neden olmaktadır. PTH kemik dokuda PTH reseptörü salgılayan osteoblastlar üzerinde etkilidir. PTH osteoblastların yaşam süresi, aktivasyonu ve sayısında artışa neden olur. KS' ler osteoblast apoptozini artırır. Böbrek nakli alıcılarının %1,3-%20' si 1.yıl sonunda paratiroidektomiye ihtiyaç duymaktadır^{47,48,49,50,51}. Semptomatik hiperkalsemi olan veya asemptomatik hiperkalsemiye rağmen uygunsuz artmış PTH düzeyi ile beraber ciddi kemik hastalığı olanlarda paratiroidektomi endikasyonu mevcuttur^{49,52}.

Böbrek nakli sonrası hiperkalsemi insidansı % 8,5-65 arasındadır. Dirençli hiperparatiroidi, hipofosfatemi, yumuşak dokulardaki kalsifikasyonlardaki çözülmeler ve hareketsizlik hiperkalsemiye sebep olan faktörlerdir^{52,53}. Böbrek nakli sonrası serum Ca düzeyindeki dengesizlikler sekonder hiperparatiroidi ve kemik kaybına neden olmaktadır.

2.3.5. Hipofosfatemi

Hipofosfatemi, böbrek nakli sonrası hastaların % 90' nında hiperfosfatüriye bağlı olarak gelişir⁵⁴. Böbrek naklinden 1 yıl sonra pek çok hastada serum P seviyesi normal düzeylere gelmesine rağmen hiperfosfatüri devam etmektedir. Böbrek nakli alıcılarının bazılarında nakilden 10 yıl sonrasına kadar böbrek proksimal tübüllerden P reabsorbsiyon bozukluğuna bağlı hipofosfatemi görülebilir⁵⁵. Renal tübüllerde P reabsorbsiyonun azalması; hiperparatiroidi, kalsitriol eksikliği, KS tedavisi, fosfatonin (FGF23), hormonlar (insülin, tiroid hormonları, glukagon), sitokinler (insülin benzeri büyüme hormonu, endotelial büyüme faktörü), fosfordan zengin beslenme ve metabolik asidoz gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır.

Artmış PTH düzeyi proksimal tubüllerden fosfor Emilimini % 80 den % 20' lere kadar azaltmaktadır. PTH 1 α hidroksilaz enzim aktivitesi üzerinden kalsitriol düzeyini etkileyerek böbrek nakli alıcılarında böbrek tübüllerinde ve gastrointestinal sistemde Na/Pi kotransporter aktivitesini artırır ve hipofosfateminin gelişimine neden olur. Bu olgularda artmış 25-OH-D₃ ve dirençli hiperparatiroidiye rağmen kalsitriol düzeyleri düşük düzeydedir ve bu durum hipofosfatemiye katkıda bulunabilir⁵⁶.

PTH, kalsitriol ve KS' ler dışında fosfatonin de hipofosfatemi gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktördür. Serum fosfatonin (FGF 23) konsantrasyonu böbrek nakli sonrası erken dönemde hızlı şekilde yükselmeye başlamasına rağmen, nakilden günler-haftalar sonra yavaş bir şekilde azalarak normal popülasyondaki değerlere iner. Nakil öncesi serum fosfatonin düzeyi nakil sonrası serum fosfatonin ve fosfor düzeyi ile ilişkilidir. Fosfatonin 1 α hidroksilaz enzim inhibisyonu yaparak kalsitriol yapımını bozmakta ve hipofosfatemiye neden olmaktadır⁵. Fosfatoninin P metabolizması üzerindeki etkileri birçok genetik bozuklukta gösterilmiştir^{57,58}.

Hipofosfatemi osteoblast aktivitesinde ve osteoblastogenezde azalma yapmakta, osteoblastların apoptozinde artışa yol açarak kemik hastalığının oluşmasına neden olmaktadır. Fosfatonin böbrek nakli sonrası osteomalazi ile yakından ilişkilidir.

2.4. Kemik Yapım Belirleyicileri

2.4.1. Osteokalsin

Kemik Gla proteini olarak bilinen osteokalsin kemikte en çok bulunan kolajen yapıda olmayan proteindir^{43,59}. Osteoblastlar tarafından sentezlenir ve serumda düşük titrede bulunur⁴³. Serum osteokalsin düzeyi kemik yapımı ve osteoblast fonksiyonu hakkında değerli bilgiler verir. Serum osteokalsin düzeyi birçok klinik durumdan etkilenmektedir. Kemik turnover artışı, hiperparatiroidi, hipertiroidi ve metastatik kemik hastalıklarında serum osteokalsin düzeyi artar. Hipoparatiroidi, hipotiroidi, cushing hastalığı, multipl myeloma, östrojen kullanımı ve KS kullanımında osteokalsin düzeyi azalır^{43,59}. Osteokalsin karaciğer ve böbrekte metabolize olup böbrek yoluyla vücuttan atıldığından böbrek bozukluklarında serum konsantrasyonu artmaktadır. Artmış PTH düzeyi kemik yapım ve yıkımını artırarak serum osteokalsin düzeyini artırmaktadır⁴³.

2.4.2. Serum Kemik Alkalen Fosfataz

Total alkalen fosfataz (AP) aktivitesinin yaklaşık olarak yarısı sağlıklı kişilerde karaciğer orijinlidir. Karaciğer dışında daha az miktarlarda böbrek, barsak ve plasentada bulunur. Kemik dışı hastalıklarda özellikle karaciğer ve safra bozukluklarında Total AP aktivitesi yükselir. Kemik spesifik alkalen fosfataz (BAP) aktivitesi en sık kullanılan kemik yapım belirleyicilerindendir. BAP osteoblastların plasma membranlarından kaynaklanan bir enzimdir⁶⁰. Osteoporoz dışında Paget hastalığı, osteomalazi, fraktürler, hiperparatiroidi, tirotoksikoz, ve malign tümörlerde BAP aktivitesi yüksek bulunur. BAP osteoblast aktivitesi ve kemik yapımının iyi bir göstergesidir. Kemik yapımı artığında BAP düzeyi artar. BAP böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda da güvenilir bir göstergedir⁶¹.

2.4.3. Prokollajen Tip 1 Propeptidleri (PICN, PINP)

Kollajen tip 1' in hücre dışında işlenmesi sırasında fibril yapımında önce aminoasit içeren (aminoterminal propeptid=PINP) sonra karbon içeren (karboksiterminal propeptid=PICP) ekstansiyon peptidleri oluşur. Bu peptidler dolaşımda bulunurlar ve kemik yapımı belirleyicileri olarak vücuttaki tip 1 kollajen sentez hızı hakkında fikir verirler. Birçok dokuda yapıldıklarından dolayı kemik yapımı spesifik belirleyicileri olarak kabul edilmezler⁶¹.

2.4.4. Diğer Kollajen Olmayan Kemik Proteinleri

Osteonektin ve kemik sialoprotein II osteoblastlar tarafından salgılanan iki major kemik proteindir ve potansiyel olarak kemik yapımı belirleyicisidirler. Trombositlerde bol miktarda yapıldıklarından kemiğe spesifik değiller⁶¹.

2.5. Kemik Yıkım Belirleyicileri

2.5.1. Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP)

Asit fosfataz primer olarak kemikte, ayrıca prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. TRAP, osteoklastlarda bol miktarda bulunur ve dolaşıma katılır. Bu nedenle osteoklast fonksiyonunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Multipl myeloma, Paget hastalığı, metastatik kemik hastalıkları gibi kemik döngüsü artışı ile seyreden çeşitli kemik hastalıklarında ve kadınlarda ooforektomi sonrası serum TRAP yükselir. Pridinolin, deoksipridinolin gibi diğer kemik yıkım belirleyicileri kadar hassas olmadığından rutin kullanımı önerilmemektedir⁶¹.

2.5.2. Pridinolin (PYD) ve Deoksiptidinolin (DPD)

Kemik için spesifik olan kollajenin iki çapraz zincirinden meydana gelirler. PYD kemik, kıkırdak, bağlar ve damarlarda bulunur. DPD ise sadece kemik ve dentinde bulunur. İdrarda PYD ve DPD hem serbest hemde peptide bağlı olarak bulunur ve düzeyleri 24 saatlik idrar toplanarak belirlenir. Kemik yıkımının iyi belirleyicileridirler⁶¹.

2.5.3. Tip1 Kollajen N ve C Telopektid Yıkım Ürünleri

Serumda matriks metalloproteaz tarafından üretilen tip 1 kollajenin karboksiterminal çapraz bağlı telopeptidi ve tip 1 kollajenin aminoterminal çapraz bağlı telopeptidi kemikte büyük miktarda bulunur. Kemik yıkımının spesifik belirleyicileridir⁶¹.

2.5.4. Hidroksiprolin (HYP)

Kollajen dokuda bulunan ve aminoasit yapısında olan HYP kollajen yıkımı sırasında ortaya çıkar. Serbest HYP kollajen sentezinde tekrar kullanılamaz ve idrara geçer. HYP' nin % 90' nı değişik dokulardan salgılanır, karaciğerde metabolize olur ve aminoasitlere dönüşerek küçük bir parçası üriner yolla atılır. İdrarda total HYP' nin % 10' u bulunur. İdrardaki HYP düzeyi diyetdeki protein alımından ve diğer kollajen yapıdaki proteinlerden etkilendiğinden hassasiyeti ve duyarlılığı düşük bir kemik yıkım belirleyicisidir⁶¹.

2.6. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü 1-4 lomber vertebralarda ve sol femur boynunda Dual Energy X Ray Absorptiometry (DEXA) kullanılarak yapılmaktadır. Osteoporoz sınıflaması için dünya sağlık örgütünün kriterleri kullanılmaktadır. Bu klasifikasyona göre dört sınıflama vardır. Normal, düşük kemik mineral yoğunluğu

(osteopeni), osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz. Hastalarda kırık riskinin belirlenmesi amacıyla T ve Z skorları kullanılır⁶².

T skor: Hastanın kemik kitlesi değerinin aynı cins ve ırktan 20-35 yaş arasındaki genç sağlıklı erişkin kişilerde bulunan referans doruk kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

Genç erişkine göre;

-T skor değeri 1 standart sapmaya (SD) kadar olanlar normal kabul edilir (+1 ile -1 arasında).

-T skor değeri -1 SD den küçük ise osteopeni göstergesidir (-1 ile -2,5 arasında).

-T skor değeri -2,5 SD den küçük ise osteoporoz göstergesi olarak kabul edilir.

-T skor değeri -2,5 SD den küçükse ve bir veya daha çok bölgede patolojik olmayan fraktür tespit edilmişse yerleşmiş osteoporoz olarak kabul edilir.

Z skor: hastanın kemik kitlesi değerinin kendi yaş, cins ve ırk gruplarındaki sağlıklı kişilerin referans değeri ile kıyaslanarak SD olarak tanımlanmasıdır.

2.7. Önleme ve Tedavi

Böbrek nakli sonrası ortaya çıkacak olan kemik kaybını önlemeye yönelik tedaviler erken dönemde başlanmalıdır. Nakil sonrası kemik kaybının önlenmesine yönelik yapılacak tedaviler oturmuş osteoporozu tedavi etmekten daha ucuz ve etkilidir. Kemik kaybına yönelik önleyici stratejiler hasta nakil listesine alındığında veya öncesinde başlanmalıdır. Böbrek nakli bekleyen hastalara uygun egzersiz programları yapılarak fizik kondüsyonları korunmalıdır⁶³.

Böbrek nakli öncesinde Ca ve D vitamini başlanması nakil sonrası osteoporoz gelişimini azaltmada etkili olabilir. Postmenopozal kadınlarda riskler ve yararlar göz önünde bulundurularak hormon replasman tedavisi başlanabilir.

Böbrek nakli sonrası normal veya azalmış KMY ile ilişkili olarak fraktürler oluşabilir⁶⁴. Böbrek nakli sonrası kemik hastalığını önlemeye yönelik birkaç kılavuz mevcuttur. Avrupa iyi klinik uygulamalar kılavuzu 2002 total KS dozunu en aza indirip KS tedavisi süresince D vitamini ve yeterli Ca verilmesini, ayrıca osteopenisi olan olguların bifosfanatlarla tedavisini önermektedir⁶⁵. K/DOQI 2003 kılavuzu immünsupressif tedavi rejimlerinde KS dozunun düşürülmesini ve osteoporozu olan

olgularda parenteral bifosfanat kullanımını önermektedir. Kanada-Avusturalya Nefroloji Derneği ve İngiltere Transplant Derneğinin nakil sonrası kemik hastalığı profilaksisi için önerisi bulunmamaktadır. Böbrek nakli sonrası kemik hastalığının değerlendirilmesi tablo 2’ de ve profilaktik amaçlı kemik kaybını önlemeye yönelik uygulamalar tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 2. Böbrek Nakli Sonrası Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi İçin Öneriler

• Nakil öncesi ve sonrası 1. ayda lumbar vertebra, femur boynu ve distal radiusta kemik mineral yoğunluğu DEXA ile ölçülmeli. • Nakil sonrası PTH ve D vitamini düzeyi ölçülmeli. • Serum kalsiyum, albümin, fosfor ve CO₂ düzeyi takip edilmeli. • Nakil sonrası 6-12 ay sonrası kemik mineral yoğunluğu tekrar ölçülmeli. Kemik mineral yoğunluğunda azalma (>%3 azalma) saptanırsa serum PTH ve D vitamini tekrar ölçülmeli, yeterli D vitamini alınıp alınmadığı araştırılmalı, gonadal hormonlara bakılmalı ve tedavi edilmeli. Kemik mineral kaybı devam ediyorsa DEXA tekrarlanmalıdır. • Kemik mineral yoğunluğunda yıllık %5’ ten az düşme oluyorsa 2 yılda bir DEXA tekrarlanmalı. • PTH’ ta başlangıçta yükselme saptanırsa 6 ayda bir kontrol edilmeli. • Tedaviye rağmen kemik kaybı devam ediyorsa ve kayıp sebebi bilinmiyorsa kemik biyopsisi önerilmeli.

Tablo 3. Transplant Sonrası Kemik Hastalığının Profilaksisi ve Tedavisi

• Vitamin D-kalsitriol 0,25-0,5µcg/gün veya 600-800 ünite kolekalsiferol/gün • Günlük kalsiyum alımı 1000mg/gün (menopoz sonrası kadınlarda 1500mg/gün) • Loop diüretiklerin kullanımından kaçınılmalı, mümkünse tiazid diüretikleri kullanılmalıdır. • Gonadların fonksiyonları düzeltilmelidir. • Tiroid fonksiyonları düzeltilmeli. • Ciddi dirençli hipofosfatemi tedavi edilmeli. • Dirençli hipomagnezemi tedavi edilmeli. • Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi tedavi edilmeli. • Düşük dozda KS kullanılmalı, mümkünse steroidsiz rejimler verilmelidir. • Gerekli hastalarda bifosfanatlar kullanılmalı.
--

2.7.1. Kalsiyum

Ca ve D vitamini kemik sağlığı için gerekli olan en önemli mineral ve hormondur. Ca alımı, doruk kemik kitlesi oluşumunda, devamında ve yaşa bağlı kemik kaybının azaltılmasında önemlidir. Günlük alınan kalsiyum miktarı 1000-1500 mg

olmalıdır. Tek başına kalsiyum KS' lere bağı kemik kaybına karşı koruyucu bir etki oluşturmamaktadır⁶¹.

2.7.2. Vitamin D

Ca homeostazının en iyi düzenleyicilerinden biri olan D vitamini, Ca ve P' nin ince barsaklardan emilimlerini artırır, böbrekten atılımlarını azaltır, PTH' yı etkileyerek Ca kemikten mobilizasyonunu etkiler, Ca ve P plazma konsantrasyonunu düzenler, kemikte mineralizasyonu sağlar. Yüksek D vitamini dozları, olgun osteoklastların fonksiyonlarının kazanılmasını hızlandırarak ve İL-1 salgılanmasını artırarak kemik yıkımını artırır. Nakil sonrası ilk bir kaç ayda D vitamini metabolizması bozulmaktadır⁶⁵. Böbrek nakli sonrası erken dönemde hastaların % 50' sinden fazlasında aktif vitamin D düzeyi normal eşik değerinin altındadır⁶⁶. D vitamini ve analoglarının nakil sonrası kemik hastalığı üzerine olan etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. D vitamini ve analoglarının nakil sonrası kemik hastalığı üzerine olan etkileri ile ilgili birkaç teori ortaya atılmıştır. Bunlar;

Vitamin D ve analogları, nakil sonrası KS' lere bağı gastrointestinal sistemden azalmış Ca emilimini artırır ve PTH düzeyini azaltarak kemik kaybının önlenmesine yardımcı olur. D vitamini osteoklastların D vitaminine duyarlı genini etkileyerek kemik mineralizasyonunu artırır. D Vitamini ve analoglarının Ca ve P homeostazının düzenlenmesinin yanında ayrıca immunmodülatör etkilerinin olduğu düşünülmektedir^{67,68}.

De Sevaux ve arkadaşlarının⁶⁶ yaptıkları çalışmada Ca ve D vitamini tedavisi ile nakil sonrası kemik kaybında azalma olduğunu göstermişlerdir. Ricky F. ve arkadaşlarının⁶⁹ yaptıkları metaanalizde; kalsitriol ve alfakalsitriolün hem postmenopozal osteoporozlu, hem de KS' ye bağı osteoporozda kemik mineral yoğunluğunu artırdığını, postmenopozal osteoporozda vertebral ve nonvertebral kırık oranını azaltırken, KS' lere bağı kırıklarda etkili olmadığını göstermişlerdir.

2.7.3. Kalsitonin

Kalsitonin, kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek plazma Ca düzeyini düşürür. KS nedenli osteoporozda kullanımıyla ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur⁷².

2.7.4. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, doğal olarak bulunan pirofosfat analogu olup, pirofosfatta ortada bulunan oksijen atomu yerine karbon atomu içermektedirler⁷⁰. Antirezorbtif güçleri invitro olarak 1000 kat değişmesine rağmen invivo olarak bu güç 2-5 kattır. Oral alımlarından sonra çok az bir kısmı emilir ve vücutta metabolize olmazlar. Oral alımdan sonra emilen kısmın yaklaşık % 50 si iskelete geçerken geri kalan % 50' lik kısmı böbrek yoluyla vücuttan atılır⁷¹. Bifosfonatlar kalsiyum fosfat kristallerine bağlanarak, kristal oluşumunu, agregasyonunu ve çözünmesini engellerler. Doku düzeyinde kemik döngüsünü azaltırlar, hücre düzeyinde ise osteoklast öncül hücrelerinin olgun osteoklastlara dönüşümünü engellerler, osteoklast adezyonunu inhibe ederler, erken apoptozdan dolayı osteoklastların yaşam sürelerini kısaltırlar ve osteoklastik aktiviteyi inhibe ederler⁶¹.

2.7.5. Diğer tedaviler

2.7.5.1. Östrojen

Östrojen replasman tedavisi, KS etkili ve postmenopozal kemik kaybının şiddetini azaltır. Her ne kadar organ transplant hastalarında hormon replasman tedavisi hakkında yayınlanmış çalışmalar bulunmasa da östrojen replasman tedavisinin amenoreli premenopozal kadınlara ve postmenopozal kadınlara kontrendikasyon bulunmadığı takdirde gerek nakilden önce gerekse sonra verilmesi uygundur^{6,72}.

2.7.5.2. Testesteron

Testesteron eksikliğinin böbrek nakli ile ilişkili osteoporozda bağımsız bir risk faktör olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Düşük testesteron düzeyli hastalar transdermal yolla verilen replasman tedavisinden fayda görebilirler⁶.

2.7.5.3. Florid

Florid kemik yapımını uyarabilir. Bu nedenle osteoblast fonksiyonu inhibisyonunun önemli bir patogenetik rol oynadığı KS nedenli osteoporozda kullanılabilir. Florid kullanımı kemik yoğunluğunu artırmakta ancak kemik kalitesi ve dayanıklılığındaki düzelme beklenildiği ölçüde olmamaktadır⁷².

2.7.5.4. Kalsimimetikler

Böbrek nakli sonrası hiperkalsemi % 8,5-65 arasında görölmektedir ve en sık sebebi dirençli hiperparatiroididir^{73,74,75}. Nakil sonrası hiperkalsemisi olan hastalar artmış vasküler kalsifikasyon ve kemik hastalığı riskine sahiptirler^{73,74}. Dirençli hiperkalsemi allograft nefropatisi ve akut tubuler nekroz için önemli bir risk faktörüdür⁷⁴. Nakil sonrası hiperparatiroidisi olan hastalar genellikle D vitamini ve analoglarıyla tedavi edilirler⁷⁵. Ancak hiperkalsemisi olan hastalar D vitamini kullanamazlar ve bu hastalarda paratiroidektomi gerekebilir⁷⁶. Nakil hastalarında paratiroidektominin böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediğine dair yayınlar mevcuttur^{73,77}. Uygun olgulara nakilden önce paratiroidektomi yapılması uygun bir yaklaşımdır. Son yıllarda hiperparatiroidisi olan KBY' li hastalarda kalsimimetik kullanımı onay almıştır⁷⁸. Böbrek nakli sonrası hiperparatiroidisi olan hastalarda da kalsimimetiklerin kullanımı yararlı olabilir. Cinacalset serum PTH ve Ca seviyesini paratiroid bezde bulunan Ca' ya duyarlı reseptörlerin ekstrasellüler Ca' ya olan hassasiyetini artırarak düşürürler^{73,75}.

Böbrek nakli sonrası Cinacalsetin hiperkalsemi ve hiperparatiroidisi olan hastalardaki yararlı etkileriyle ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır^{73,75,77,79}. Leca ve

arkadaşlarının⁷⁵ yaptıkları çalışmada cinacalset serum PTH ve Ca seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir.

2.7.5.5. Teriparatide

Teriperatide kemik üzerine güçlü anabolik etkisi olan rekombinant insan PTH'dır. Osteoblastik fonksiyonda artmaya ve yeni kemik oluşumuna neden olur⁸⁰. Neer ve arkadaşlarının⁸¹ yaptıkları çalışmada postmenopozal osteoporozisli hastalarda teriparatidin kemik mineral yoğunluğunu artırdığını saptamışlar.

Böbrek nakli sonrası düşük kemik turnoveri olan hastalarda teriperatide yeni bir tedavi seçeneği olabilir.

2.8. Böbrek Nakli Sonrası Lipid Metabolizması

Başarılı böbrek nakli sonrası en sık ölüm nedeni kardiyovasküler morbidite ve mortalitedir. Nakil yapılan 45-65 yaş arası hastalar yıllık % 0,6 artmış koroner arter hastalığı nedeniyle ölürlür⁸². Bu oran aynı yaş grubundaki sağlıklı populasyonla karşılaştırıldığında 5 kat fazladır. Nakil sonrası yeni ortaya çıkan veya daha da belirginleşen dislipidemi ve metabolik sendrom kardiyovasküler hastalığa zemin hazırlarlar. Ayrıca nakil sonrası dislipidemi greft fonksiyon kaybına katkıda bulunabilir⁸³. Böbrek nakli sonrası 1. yılda dislipidemi insidansı % 60-80, karaciğer nakli yapılan hastalarda % 58, kalp nakli yapılan hastalarda % 80 lere ulaşmaktadır⁸⁴. Ateroskleroz nakil sonrası en sık ölüm nedenlerinden biridir⁸⁵. Ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan nedenlerden biri de hiperlipidemidir. Nakil sonrası lipid metabolizma bozukluğu ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörler;

- 1- KBY dönemindeki dislipidemi.
- 2- Aterojenik etkisi fazla olan okside LDL nakil sonrası artmaktadır.
- 3- Diyaliz süresince oluşan damar hasarı.
- 4- Nakil sonrası kullanılan diüretikler ve yeni ortaya çıkan hipertansiyon, kardiyovasküler olay oluşmasıyla ilişkilidir.
- 5- Nakil sırasında hastalarda var olan kardiyovasküler hastalık nakil sonrası kardiyovasküler olay ortaya çıkmasıyla ilişkilidir.

6- Nakil hastalarında ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu ve DM

7- Yeni ortaya çıkan metabolik sendrom (insülin rezistansı)

Nakil sonrası kullanılan immunsüpressif kombinasyonlarındaki farklılıklar, nakil hastalarının KBY etyolojilerindeki farklılıklar, nakil hastalarıyla yapılan çalışmalarda ırk, yaş ve cinsiyet farklılıkları nakil sonrası hiperlipidemi prevalansı ve tipini belirlemede zorluklara neden olmaktadır. AZA, CsA, Takrolimus, sirolimus gibi immunsupressifler dislipidemi gelişmesine katkıda bulunabilirler⁸⁶.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji polikliniğinde 2006-2008 tarihleri arasında takip edilen ve böbrek nakli yapılan 69' u erkek, 32' si kadın toplam 101 hasta alındı. Çalışma sırasında evre V KBY gelişen 2 ve takibe gelmeyen 14 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 57(%67,1) erkek, 28(%32,9)' i kadın toplam 85 hasta ile devam edildi. Çalışma süresince hastaların takip ve tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. İmmüsupressif olarak metilprednisolon, kalsinörin inhibitörü (takrolimus/siklosporin A) ve mikofenolat mofetil verildi. İlaç dozları transplant sonrası döneme göre ayarlandı. Metilprednisolon 100mg/gün, 64mg/gün ve 1. haftanın sonunda 48mg/güne düşürüldü. 60-90 gün içinde 4mg/gün idame doza ulaşıldı. Takrolimus hedef düzeyi; ilk hafta 15 ng/ mL civarında 2. hafta 10-15ng/mL ve ilk 6 ay 8-10ng/mL ve idamede 4- ng/mL idi. Siklosporin A C2 düzeyleri ilk haftalar 1200-1600ng/mL, ilk 6-12 ay 800-1000ng/mL ve 1. yıldan sonra 400-600ng/mL olması hedeflendi. Mikofenolat mofetil 1-2g/gün verildi. İlaç yan etkisi; gastrointestinal şikayetler veya karaciğer enzim yüksekliği, lökopeni, trombositopeni durumunda ilaçların dozları azaltıldı veya kesildi. MMF yerine Azothioprine 50-100mg/gün, kalsinörin inhibitörleri yerine mTOR inhibitörü (Sirolimus/ Everolimus) verildi. Antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokeri, beta bloker veya diğerleri tercih edildi. Kontrendikasyon yoksa ACEI/ARB öncelikli tercih edildi. Hedef kan basıncı 130/85-120/75 (proteinüri<1g/gün veya >1gr/gün) mmHg idi. NCEP-ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) kriterlerine göre gereken durumlarda HMG-CoA inhibitörü ve/veya ezetimib verildi (4 hasta ezetimib, 4 hasta HMG-CoA inhibitörü alıyordu). Ayrıca çalışmaya alınan hastalara hiperkalsemi (serum Ca >9,5mg/dL) ve PTH seviyesinde azalma (<30-40pg/mL) yoksa hastalara aktif vitamin D veya vitamin D₃ verildi. Hastaların fizik muayeneleri kaydedildi. Ayrıca biyokimyasal olarak en az 6 (ortalama 9,82±2,72) ay ara ile 2 kez aşağıda belirtilen testler 12 saatlik açlıktan sonra alınan kan örneklerinde çalışıldı. Beyaz küre (BK), hematokrit (Hct), trombosit (tromb), kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), alkalin fosfat (ALP), albümin (Alb), ürik asit (Ü.A), aspartat transaminaz

(AST), alanin transaminaz (ALT), total kolesterol (T Kol), HDL kolesterol (HDL), LDL kolesterol (LDL), trigliserit (TG), tiroid stimulan hormon (TSH), vitamin B12 (V-B12), ferritin, C-reaktif protein (CRP), PTH (PTH), 25-OH vitamin D₃ (vit-D), osteokalsin, C-telopeptid, açlık kan şekeri (AKŞ). Ayrıca 24 saatlik idrar örneğinde BUN, Cr, Ca, P, Ü.A, protein (prot) ölçüldü.

Femur ve vertebra DEXA ölçümleri; en az 6 (ortalama $9,82 \pm 2,72$) ay ara ile 2 kez yapıldı. Genç erişkine göre; T skor değeri 1 standart sapmaya (SD) kadar olanlar normal (+1 ile -1 arasında), Tskor değeri -1 SD den küçük ise osteopeni (-1 ile -2,5 arasında), T skor değeri -2,5 SD den küçük ise osteoporoz göstergesi olarak kabul edildi.

Çalışılan biyokimyasal parametrelerden PTH, osteokalsin, C-telopeptid, TSH, B12, ferritin Roche Elecys -170 cihazı ile elektro kemilüminen Sans yöntemiyle, Vit-D Agilent-1100 serisi cihazı ile HPLC (High pressure likid kromatografisi) yöntemiyle, BUN, Cr, Na, K, Ca, P, Mg, ALP, AST, ALT, Alb, T Kol, HDL, LDL, TG Roche Modular DPP cihazıyla enzimatik kalorimetrik yöntemle bakıldı. CRP Dade Behring BN II' marka cihazla immünoturbimetric yöntemle bakıldı. Tam kan sayımı Beckman marka coulter cihazı ile çalışıldı. Takrolimus düzeyi Architect (Abbott) Cihazı ile CMIA (kemilüminen Sans Micro enzyme immuno Assay) yöntemiyle ve 2. saat siklosporin düzeyi Cobas-İntegra-800 cihazıyla fotometrik yöntemle bakıldı. İdrarda Cr, Ca, P ve prot miktarı Roche Modular DPP cihazıyla fotometrik yöntem ile çalışıldı. DEXA ODR series X-ray Bone Dansitometers ile bakıldı.

ÇÜTF Etik kurulunun 04.02.2008 tarihli 22 sayılı kararı ile onay alan çalışmamıza, alınan hastaların sözel onayları alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS v16.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Total kolesterol, HDL, DEXA femur, idrar Ca gibi sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile birlikte ortanca (alt/üst) olarak özetlenmiştir. Cinsiyet, D-vitamin, osteopeni ve osteoporoz gibi kesikli değişkenler sayı ve (%) olarak özetlenmiştir. Normal dağılımlı değişkenlerin grup karşılaştırmalarında t-testi veya one-way anova uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için ise bunların parametrik olmayan karşılıkları olan

Mann-Whitney ve Kruskal Wallis testleri uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t-testi ve normal dağılımdan sapmaların olduğu gözlemlendiğinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. Cinsiyet ile D-Vitamin gibi iki kesikli değişkenin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi uygulanmıştır. Bütün analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

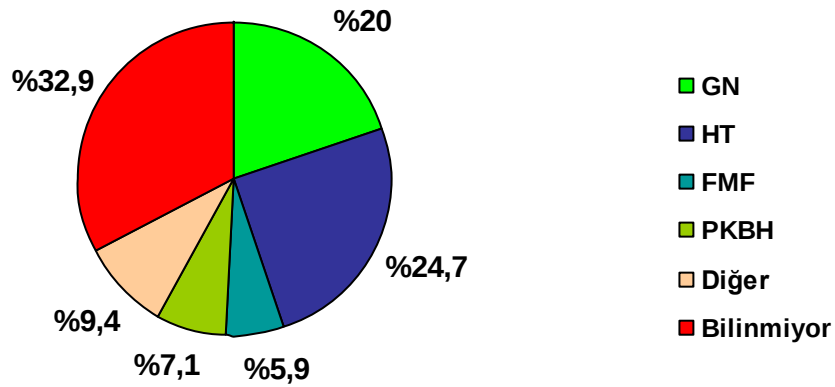
4. BULGULAR

Çalışmaya böbrek nakli yapılan 85 hasta alındı. Hastaların 57 (%67,1)' si erkek 28 (%32,9)' i kadındı. Hastaların yaş ortalaması $36,25 \pm 10,5$ (18-65) idi. Hastaların diyaliz ve transplantasyon süreleri sırasıyla $24,8 \pm 23,6$ (1-96) ve $38,2 \pm 30,2$ (3-148) ay idi. Hastaların demografik verileri tablo 4' te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların Yaş, Cinsiyet, Diyaliz ve Transplant Sonrası Takip Sürelerinin Ortalama Değerleri

Yaş (Ortalama $\pm$ ss) Alt-Üst değer	Cinsiyet Erkek Kadın	Diyaliz süresi (ay) (Ortalama $\pm$ ss) Alt-Üst değer	Transplant süresi (ay) (Ortalama $\pm$ ss) Alt-Üst değer
$36,25 \pm 10,5$ 34 (18-65)	57(%67,1) 28(%32,9)	$24,8 \pm 23,6$ 18 (1-96)	$38,2 \pm 30,2$ 33 (3-148)

Hastaların KBY nedenleri; HT % 24,7, kronik GN % 20, PKBH % 7,1, FMF % 5,9 etyoloji bilinmiyen % 32,9 ve diğer nedenler ise %9,4 idi. Hastaların KBY etyolojilerine göre dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hastaların KBY nedenleri

Çalışmanın başlangıcındaki ve sonundaki biyokimyasal tetkik sonuçları tablo 5’te özetlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında ortalama BK $9,11 \pm 2,75$ (4,8-19,5), Hct $40,2 \pm 6,32$ (24,9-56), tromb $261 \pm 87,6$ (113-558), BUN $18,1 \pm 6,86$ (8-43), Cr $1,21 \pm 0,330$ (0,6-2,5), Na $140,8 \pm 3,82$ (129-149), K $4,31 \pm 0,504$ (3,2-6), Ca $9,81 \pm 0,531$ (8,7-11,3), P $3,20 \pm 0,656$ (1,5-4,7), Mg $1,74 \pm 0,180$ (1,4-2,2), ALP $201,1 \pm 123,1$ (83-1090), Alb $4,54 \pm 0,339$ (3,4-5,2), Ü.A $6,27 \pm 1,44$ (2,8-11,4), AST $20,1 \pm 12,1$ (7-101), ALT $24,2 \pm 20,0$ (2-120), T Kol $185,9 \pm 47,6$ (99-395), HDL $54,8 \pm 17,5$ (29-120), LDL $99,4 \pm 34,4$ (39-220), TG $163,9 \pm 86,9$ (54-618), TSH $1,49 \pm 0,95$ (0,1-5), B12 $341,7 \pm 160,9$ (133-713), Ferritin $672,1 \pm 954,1$ (20-3034), CRP $7,67 \pm 10,2$ (2,5-54), PTH $94,7 \pm 68,6$ (13,7-482), D-vit $36,9 \pm 19,1$ (11-102), Osteokalsin $48,7 \pm 44,5$ (3-300), C-telopeptid $0,783 \pm 0,558$ (0,1-3,38) idi. Hastaların ikinci kez DEXA ölçümü $9,82 \pm 2,72$ (6-14) ay sonra yapıldığı sırada bakılan biyokimyasal tetkik sonuçları; BK $9,28 \pm 2,98$ (4,1-17), Hct $40,6 \pm 6,17$ (28-53,7), tromb $245,4 \pm 79,9$ (122-652), BUN $20,0 \pm 9,11$ (9-59), Cr $1,34 \pm 0,552$ (0,8-4,8), Na $142 \pm 11,4$ (127-148), K $4,37 \pm 0,501$ (3,5-5,8), Ca $9,88 \pm 0,524$ (8,4-12), P $3,28 \pm 0,680$ (1,5-5,8), Mg $1,82 \pm 0,197$ (1,4-2,4), ALP $187,2 \pm 88,9$ (83-819), Alb $4,67 \pm 0,381$ (3,1-5,5), Ü.A $6,00 \pm 1,85$ (1,9-10), AST $17,5 \pm 5,18$ (8-36), ALT $19,6 \pm 10,7$ (6-70), T Kol $175,8 \pm 41,5$ (108-337), HDL $49,0 \pm 14,4$ (23-94), LDL $95,1 \pm 30,7$ (45-223), TG $146,9 \pm 70,2$ (58-387), TSH $1,88 \pm 1,03$ (0,2-5,7), B12 $301,4 \pm 139,7$ (81-669), Ferritin $504,7 \pm 971$ (6-4654), CRP $6,36 \pm 8,31$ (3-47), PTH $90,0 \pm 81,9$ (19-511), D-vit $38,4 \pm 19,7$ (11-120), osteokalsin $40,2 \pm 39,3$ (5-300), C-telopeptid $0,723 \pm 0,585$ (0,14-4,73) idi. Çalışmanın başlangıcı ile ikinci ölçüm karşılaştırıldığında trombosit sayısında, AST, ALT, T.Kol, HDL ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. (p değerleri sırasıyla 0,002, 0,018, 0,0014, 0,001, <0,001 ve 0,017) serum BUN, Cr, Na, Mg, Alb ve TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı. (p değerleri sırasıyla 0,004, 0,001, 0,008, 0,001, <0,001, <0,001 ve 0,003) Serum osteokalsin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. (p:0,005) Çalışmanın başında BUN>20 mg/dL olan 25 hasta, Cr >1,2 mg/dL olan 5 kadın ve >1,4 mg/dL olan 12 erkek, P <2,5 mg/dL olan 8 hasta, mg <2 mg/dL olan 77 hasta ve Ca >10 mg/dL olan 27 hasta vardı. İkinci ölçümde BUN >20 mg/dL olan 28 hasta, Cr >1,2 mg/dL olan 12 kadın ve >1,4 mg/dL olan 13 erkek, P <2,5 mg/dL olan 7 hasta, Mg <2 mg/dL olan 65 hasta ve Ca >10 mg/dL olan 24 hasta vardı.

Tablo 5. Başlangıçta ve İkinci (ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Ölçümde Yapılan Biyokimyasal Test Sonuçları ve İstatistiksel Farklılıklar

	1. ölçüm (n=85) Ortalama±SS Ortanca (Alt-üst değer)	2. ölçüm (n=85) Ortalama±SS Ortanca (Alt-üst değer)	P değeri
BK (10 ³ adet/μL)	9,11±2,75 8,70 (4,8-19,5)	9,28±2,98 9,00 (4,1-17)	0,514
Hct	40,2±6,32 40,8 (24,9-56)	40,6±6,17 41,2 (28-53,7)	0,902
Tromb (10 ³ adet/μL)	261±87,6 251,0 (113-558)	245,4±79,9 235,0 (122-652)	0,002
BUN (mg/dL)	18,1±6,86 17 (8-43)	20,0±9,11 17 (9-59)	0,004
Cr (mg/dL)	1,21±0,330 1,10 (0,6-2,5)	1,34±0,552 1,20 (0,8-4,8)	0,001
Na (mmol/L)	140,8±3,82 141 (129-149)	142±11,4 143 (127-148)	0,008
K (mmol/L)	4,31±0,504 4,28 (3,2-6)	4,37±0,501 4,33 (3,5-5,8)	0,120
Ca (mg/dL)	9,81±0,531 9,90 (8,7-11,3)	9,88±0,524 9,90 (8,4-12)	0,252
P (mg/dL)	3,20±0,656 3,20 (1,5-4,7)	3,28±0,680 3,30 (1,5-5,8)	0,550
Mg (mg/dL)	1,74±0,180 1,70 (1,4-2,2)	1,82±0,197 1,80 (1,4-2,4)	0,001
ALP (U/L)	201,1±123,1 174 (83-1090)	187,2±88,9 172 (83-819)	0,133
Alb (g/dL)	4,54±0,339 4,60 (3,4-5,2)	4,67±0,381 4,70 (3,1-5,5)	<0,001
Ü.A (mg/dL)	6,27±1,44 6,2 (2,8-11,4)	6,00±1,85 6,00 (1,9-10)	0,336
AST (U/L)	20,1±12,1 17,0 (7-101)	17,5±5,18 16,0 (8-36)	0,018
ALT (U/L)	24,2±20,0 18,0 (2-120)	19,6±10,7 18,0 (6-70)	0,014
T Kol (mg/dL)	185,9±47,6 180,0 (99-395)	175,8±41,5 175,0 (108-337)	0,001
HDL(mg/dL)	54,8±17,5 52,0 (29-120)	49,0±14,4 46,0 (23-94)	<0,001
LDL (mg/dL)	99,4±34,4 97,7 (39-220)	95,1±30,7 89,0 (45-223)	0,063
TG (mg/dL)	163,9±86,9 143,0 (54-618)	146,9±70,2 127,0 (58-387)	0,017
TSH (mIU/L)	1,49±0,95 1,4 (0,1-5)	1,88±1,03 1,66 (0,2-5,7)	0,003
B-12 (pg/mL)	341,7±160,9 297 (133-713)	301,4±139,7 276 (81-669)	0,099
Ferritin (ng/mL)	672,1±954,1 161,5 (20-3034)	504,7±971 166,0 (6-4654)	0,401
CRP (mg/L)	7,67±10,2 3,18 (2,5-54)	6,36±8,31 3,00 (3-47)	0,353
PTH (pg/mL)	94,7±68,6 80,1 (13,7-482)	90,0±81,9 68,2 (19-511)	0,059
Vit-D (pg/mL)	36,9±19,1 32,5 (11-102)	38,4±19,7 33 (11-120)	0,304
Osteokalsin(ng/mL)	48,7±44,5 33,9 (3-300)	40,2±39,3 33,6 (5-300)	0,005
C-telopeptid(ng/mL)	0,783±0,558 0,677 (0,1-3,38)	0,723±0,585 0,574 (0,14-4,73)	0,209

Hastaların çalışma başlangıcı ve ikinci DEXA ölçümü sırasındaki idrar parametreleri tablo 6’da gösterilmiştir. Çalışma başlangıcında idrar Cr $0,972\pm0,400$ gr/gün, idrar Ca $127,6\pm111,4$ mg/gün, idrar P $0,875\pm0,379$ gr/gün ve idrar prot $471,3\pm515,9$ mg/gün idi. İkinci ölçümde; idrar Cr $0,981\pm0,351$ gr/gün, idrar Ca $105,8\pm88,2$ mg/gün, idrar P $0,880\pm0,376$ gr/gün ve idrar pr $495,4\pm1197$ mg/gün idi. Hastaların çalışma başlangıcı ve ikinci ölçümdeki idrar Cr, Ca, P ve protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

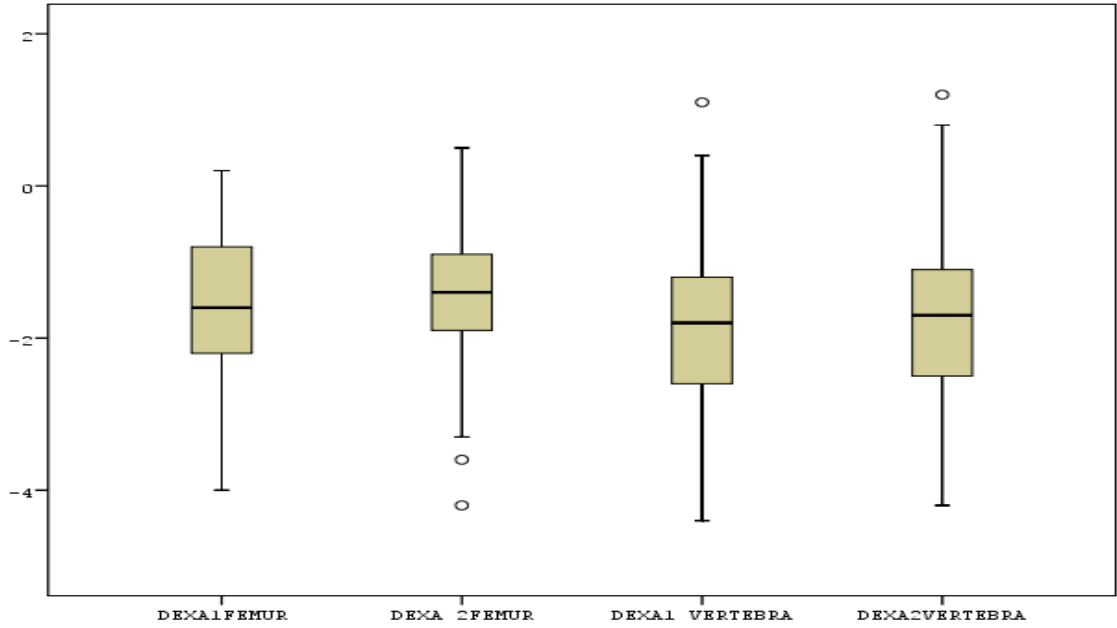
Tablo 6. Başlangıçta ve İkinci (ortalama $9,82\pm2,72$ ay sonra) Ölçümde 24 Saatlik İdrar Örneklerinde Cr, Ca, P, Protein Ortalama Değerleri

	1. ölçüm (n=85) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Alt-üst değer)	2. ölçüm (n=85) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Alt-üst değer)	P değeri
İdrar Cr (gr/gün)	$0,972\pm0,400$ 0,970 (0,05-2,23)	$0,981\pm0,351$ 0,930 (0,29-1,88)	0,957
İdrar Ca (mg/gün)	$127,6\pm111,4$ 92,0 (5-588)	$105,8\pm88,2$ 82,0 (1-445)	0,112
İdrar P (gr/gün)	$0,875\pm0,379$ 0,810 (0,06-2,05)	$0,880\pm0,376$ 0,880 (0,01-1,79)	0,665
İdrar Prot (mg/gün)	$471,3\pm515,9$ 237,7(45-2397)	$495,4\pm1197$ 227,5 (84-9168)	0,301

Çalışma başlangıcı DEXA femur $-1,57\pm0,902$, DEXA vertebra $-1,88\pm1,08$ idi. Çalışma sonunda DEXA femur $-1,46\pm0,857$, DEXA vertebra $-1,70\pm1,08$ idi. Hastaların çalışma başlangıcı ve sonundaki femur ve vertebra DEXA’ ları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p değerleri sırasıyla 0,015 ve 0,003) (Tablo. 7, şekil 3)

Tablo 7. Başlangıçta ve İkinci (ortalama $9,82\pm2,72$ ay sonra) Ölçümdeki Kemik Yoğunluklarının Ortalama T Skoru Değerleri

	1. ölçüm (n=85) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Alt-üst değer)	2. ölçüm (n=85) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Alt-üst değer)	P değeri
DEXA FEMUR	$-1,58\pm0,902$ -1,60 (-4,0/2)	$-1,46\pm0,857$ -1,40 (-4,2/0,5)	0,015
DEXA VERTEBRA	$-1,88\pm1,08$ -1,80 (-4,4/1,1)	$-1,70\pm1,08$ -1,70 (-4,2/1,2)	0,003



Şekil 3. Hastaların çalışma başlangıcında ve 9,82±2,72 ay sonraki DEXA ölçümleri

DEXA ölçümlerinde başlangıçta femur boynunda hastaların % 29,4 (25) inde normal, % 56,5 (48) osteopeni ve % 12,1 (12) osteoporoz saptandı. Vertebra DEXA ölçümlerinde ise % 21,2 (18) normal, % 49,4 (42) osteopeni ve % 29,4 (25) osteoporoz mevcuttu. İkinci DEXA ölçümlerinde de benzer şekilde femur ve vertebra DEXA ları sırasıyla % 25,9 (22) ve % 21,2 (18) normal, % 62,4 (53) ve % 49,4 (42) osteopeni, % 11,7 (10) ve % 29,4 (25) osteoporoz mevcuttu. Hastaların DEXA' ya göre dağılımı tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8. Femur ve Vertebra Kemik Dansitometri Değerlerine Göre Başlangıçta ve İkinci (ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Ölçümde Normal ve Osteopeni-Osteoporoz Sıklığı

	FEMUR1 n=85	VERTEBRA1 n=85	FEMUR2 n=85	VERTEBRA2 n=85
NORMAL	%29,4(25)	%21,2 (18)	%25,9 (22)	%21,2 (18)
OSTEOPENİ	%56,5 (48)	%49,4 (42)	%62,4 (53)	%49,4 (42)
OSTEOPOROZ	%12,1 (12)	%29,4 (25)	%11,7 (10)	%29,4 (25)

Kemik yoğunluğu üzerine etkili olabilecek faktörlerden PTH, Osteokalsin, C-telopeptid, ALP, D-vit, VKİ, Transplant süresi, diyaliz süresi, yaş, cinsiyet, D vitamini tedavisi ve serum Cr düzeyleri değerlendirildi. (Tablo 9.A, 9.B ve 10.A, 10B)

Çalışmanın başlangıcında femur DEXA ile serum D vitamini düzeyi, VKİ, D vitamini tedavisi ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptandı. (p değerleri sırasıyla 0,01, 0,035, 0,016 ve 0,025) Vertebra DEXA ile D vitamini tedavisi arasında anlamlı ilişki saptandı. (p:0,003) ikinci ölçümlerinde ise femur DEXA ile ilişki saptanmadı ancak vertebra DEXA ile D vitamini tedavisi alanlar arasında anlamlı fark saptandı. (p:<0,001)

Tablo 9 A. Çalışmanın Başlangıcında Kemik Mineral Yoğunluğuna PTH, Osteokalsin, C-Telopeptid, ALP, D Vit Düzeyleri, Vücut Kitle İndeksi, Transplant Sonrası Süre, Diyaliz Süresi ve Yaşın Etkileri

	Femur 1. ölçüm				Vertebra 1. ölçüm			
	Normal Ortalama±SS	Osteopeni Ortalama±SS	Osteoporoz Ortalama±SS	P değeri	Normal Ortalama±SS	Osteopeni Ortalama±SS	Osteoporoz Ortalama±SS	P değeri
PTH (pg/mL)	88,6±38,7	99,6±81,0	87,6±66	0,724	89,0±57,5	95,3±83,1	97,8±50,8	0,447
Osteokalsin (ng/mL)	42,1±33,9	50,9±51,7	53,4±32,7	0,356	39,0±18,2	41,0±32,4	68,5±65,8	0,162
C-telopeptid (ng/mL)	0,76±0,53	0,75±0,58	0,95±0,56	0,364	0,68±0,32	0,72±0,56	0,96±0,66	0,119
ALP (U/L)	170,8±59,4	214,4±149,8	210,8±95,8	0,296	176,7±60,7	186,4±76,1	243,2±194,66	0,352
Vit-D (ng/mL)	28,2±11,2	37,9±18,6	51,1±25,4	0,01	37,4±19,8	35,3±18,7	39,3±19,8	0,696
VKİ (kg/m ²)	23,8±2,6	23,7±3,6	21,4±2,5	0,035	23,7±2,8	23,8±3,7	22,5±2,6	0,238
Tx süresi	45,5±31,1	48,9±27,6	50,7±41,3	0,667	47,1±30,5	45,2±28,4	53,8±34,1	0,607
diyaliz süresi	18,6±20,6	26,1±23,3	33,1±29,3	0,176	15,7±14,6	28,2±26,2	25,8±23,5	0,294
yaş	36,8±11,1	35,9±10,6	36,3±9,9	0,961	36,9±11,9	33,8±8,5	36,6±12,8	0,990

Tablo 9.B. Çalışmanın Başlangıcında Kemik Mineral Yoğunluğuna Cinsiyet, Kreatinin Düzeyinin D Vitamini Verilen ve Verilmeyen Hastaların T Skoruna Göre Normal ve Osteopeni-Osteoporoz Sıklığı

	Femur 1. ölçüm				Vertebra 1. ölçüm			
	Normal Hasta sayısı (%)	Osteopeni Hasta sayısı (%)	Osteoporoz Hasta sayısı (%)	P değeri	Normal Hasta sayısı (%)	Osteopeni Hasta sayısı (%)	Osteoporoz Hasta sayısı (%)	P değeri
E Cinsiyet	20 (%35,1)	32 (%56,1)	5 (%8,8)	0,025	10 (%17,5)	28 (%49,1)	19 (%33,3)	0,162
K	5 (%17,9)	16 (%56,1)	7 (%25)		8 (%28,6)	14 (%50)	6 (%21,4)	
verilen D vitamin	12 (%21,1)	35 (%61,4)	10 (%17,5)	0,016	7 (%12,3)	29 (%50,9)	21 (%36,8)	0,003
Verilmeyen	13 (%46,8)	13 (%46,8)	2 (%7,1)		11 (%39,3)	13 (%46,4)	4 (%14,3)	
<=1,5 Cr	17 (%24,3)	44 (%62,9)	9 (%12,9)	0,233	16 (%22,9)	34 (%48,6)	20 (%28,6)	0,480
>1,5	8 (%53,3)	4 (%26,7)	3 (%20)		2 (%13,3)	8 (%53,3)	5 (%33,3)	

Tablo 10.A. Çalışmanın Sonunda 2. (ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Ölçümde Kemik Dansitometrisine PTH, Osteokalsin, C-telopeptid, ALP, D Vit Düzeyleri, Vücut Kitle İndeksi, Transplant Sonrası Süre, Diyaliz Süresi ve Yaşın Etkileri

	Femur 2. ölçüm				Vertebra 2. ölçüm			
	Normal Ortalama±SS	Osteopeni Ortalama±SS	Osteoporoz Ortalama±SS	P değeri	Normal Ortalama±SS	Osteopeni Ortalama±SS	Osteoporoz Ortalama±SS	P değeri
PTH (pg/mL)	83±44,8	98,6±89,7	94,3±105,3	0,821	107,3±86,9	89,3±90,9	92,5V62,3	0,227
Osteokalsin (ng/mL)	31,7±19,5	44,4±46,9	36,7±23,7	0,486	45,3±41,6	40,9±46,5	35,4±21,2	0,690
C-telopeptid (ng/mL)	0,64±0,43	0,76±0,67	0,710,43	0,628	0,71±0,38	0,74±0,75	0,71±0,36	0,520
ALP (U/L)	165,1±45,7	193,5±104,6	202,2±64	0,212	191,8±67,3	185±113	187,6±51,5	0,334
Vit-D (ng/mL)	33,8±13,4	39,6±20,8	42,2±25,3	0,446	35,1±22,6	38,7±16,9	40,2±22,4	0,346
VKI (kg/m ²)	23,3±2,7	23,9±3,5	21,6±2,9	0,150	23,9±2,6	23,4±3,1	23,2±3,9	0,337
Tx süresi	40,8±29,4	52,3±31,2	42,3±27,7	0,155	48,6±33,3	45,6±30,0	52,1±29,9	0,630
diyaliz süresi	18,2±20,0	25,9±23,6	33,6±29,2	0,216	18,8±18,3	27,8±25,8	24,3±23,2	0,505
Yaş	38,6±12,8	35,1±9,51	37,5±10,4	0,663	37,4±12,7	36,9±9,9	34,3±10,1	0,404

Tablo 10 B. Çalışmanın Sonunda 2.(ortalama 9,82±2,72 ay sonra) Kemik Mineral Yoğunluğuna Cinsiyet, Kreatinin Düzeyinin D Vitamini Verilen ve Verilmeyen Hastaların T Skoruna Göre Normal ve Osteopeni-Osteoporoz Sıklığı

	Femur 2. ölçüm				Vertebra 2. ölçüm			
	Normal Hasta sayısı (%)	Osteopeni Hasta sayısı (%)S	Osteoporoz Hasta sayısı (%)	P değeri	Normal Ortalama±SS	Osteopeni Hasta sayısı (%)	Osteoporoz Hasta sayısı (%)	P değeri
E Cinsiyet K	16 (%28,1)	35 (%61,4)	6 (%10,5)	0,453	11 (%19,3)	27 (%47,4)	19 (%33,3)	0,283
	6 (%21,4)	18 (%64,3)	4 (%14,3)		7 (%25)	15 (%53,6)	6 (%21,4)	
Verilen D vitamin Verilmeyen	11 (%19,3)	38 (%66,7)	8 (%14)	0,052	5 (%8,8)	30 (%52,6)	22 (%38,6)	<0,001
	11 (%39,3)	15 (%53,6)	2 (%7,1)		13 (%46,4)	12 (%42,9)	3 (%10,7)	
<=1,5 Cr >1,5	19 (%27,1)	43 (%61,4)	8 (%11,4)	0,597	13 (%18,6)	37 (%52,9)	20 (%28,6)	0,621
	3 (%20)	10 (%66,7)	2 (%13,3)		5 (%33,3)	5 (%33,3)	5 (%33,3)	

Serum D vitamin düzeyi 26 pg/mL altı ve üstü değerler olarak ayrıldığında sırasıyla DEXA ölçümü femur için -1,21±0,688 ve -1,76±0,951 idi. İki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (p<0,009) Vertebra ölçümünde ise serum D vitamini düzeyine göre farklılık bulunmadı. (Tablo 11)

Tablo 11. Çalışmanın Başlangıcında Serum D Vitamini Düzeyine Göre Femur ve Vertebra Kemik Mineral Yoğunluğunun Karşılaştırılması

	D vitamindüzeyi≤25 Ortalama±SS	Dvitamindüzeyi>26 Ortalama±SS	P Değeri
Femur1 (ortalama±SS)	-1,21±0,688	-1,76±0,951	0,009
Vertebra1 (ortalama±SS)	-1,63±1,29	-2,00±0,959	0,184

Serum D vitamin düzeyi ve lipid profili arasındaki ilişki araştırıldı. (tablo. 12) Hastalar serum D vitamin düzeyi≤25 pg/mL ve >26 pg/mL olanlar diye iki gruba ayrıldı. Serum D vitamin düzeyi ≤25 olanlarda serum lipid düzeyleri daha düşük bulundu ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 12. Çalışmanın Başında Serum D Vitamin Düzeyi ile Lipid Profili Arasındaki İlişki

	D vitamin düzeyi≤25 Ortalama±SS Ortanca (Alt-üst değer)	D vitamin düzeyi>26 Ortalama±SS Ortanca (Alt-üst değer)	p Değeri
T Kol (mg/dL)	177,7±43,5 175,0 (99-271)	188,9±49,2 180,0 (99-395)	0,424
HDL (mg/dL)	52,9±13,6 52,0 (29-85)	54,6±17,2 51,0 (29-116)	0,882
LDL (mg/dL)	96,9±33,3 97,0 (40-180)	100,5±35,4 95,0 (39-220)	0,814
TG (mg/dL)	150±71,38 119,0 (54-297)	171,7±93,29 147,0 (67-618)	0,211

Hastalar D vitamini tedavisi almalarına göre açlık kan şekeri açısından karşılaştırıldı. (Tablo. 13) D vitamini tedavisi alanlarda açlık kan şekerinde çalışma sonunda azalma oldu ancak iki değer arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ancak D vitamini almayan hastalarda çalışmanın sonunda açlık kan şekerleri yükseldi. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,047).

Tablo 13. Hastaların D Vitamini Tedavisi Alıp Almamalarına Göre Ortalama Açlık Kan Şekeri Değerleri

	AKŞ 1. ölçüm	AKŞ 2. ölçüm	P değeri
D vitamini verilen	92,9±19,6	90,9±19,3	0,961
D vitamini verilmeyen	88,8±11,8	95,3±16,4	0,047

Vitamin D tedavisi alan ve almayan olarak hastalar gruplandırıldığında kan biyokimyasal testleri tablo 14’ de özetlenmiştir. Vitamin D tedavisi alanlarda serum Mg ve trombosit sayısında artış saptanırken serum osteokalsin düzeyinde anlamlı düşüş gözlemlendi (p:0,006). İlginç olarak T kol, HDL ve TG düzeyleri vitamin D tedavisi alanlarda önemli azalma gösterirken vitamin D tedavisi almayanlarda değişiklik gözlenmedi. Vitamin D tedavisi ile T kol 183±49,7 mg/dL den 172,8±45,6 mg/dL (p:0,004), HDL 53,7±17,7 mg/dL den 47,9±15,8 mg/dL (p<0,001) ve TG 167,4±99,3

mg/dL den 142,9±71,4 mg/dL (p:0,006) ya azalma saptandı. Vitamin D tedavisinin lipid profili üzerine olan etkisi şekil. 4-5-6-7’ de görülmektedir.

Tablo 14. D Vit Tedavisi Verilen ve Verilmeyen Hastaların Laboratuvar Parametreleri

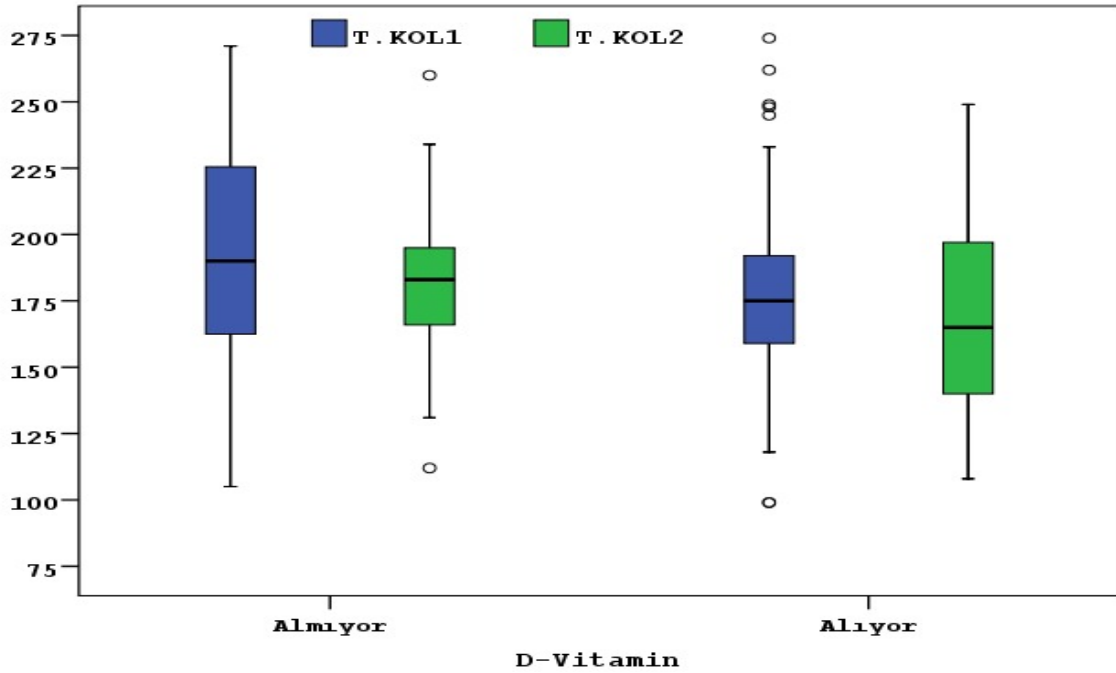
	D vit tedavisi verilen			D vit tedavisi verilmeyen		
	1. ölçüm ortalama±SS Ortanca (Alt-üst değer)	2. ölçüm ortalama±SS Ortanca (Alt-üst değer)	P değeri	1.ölçüm ortalama±SS Ortanca (Alt-üst değer)	2. ölçüm ortalama±SS Ortanca (Alt-üst değer)	P değeri
BK (10 ³ adet/ μ L)	9,35±2,63 8,80 (5,4-19,1)	9,53±3,04 9,00 (4,7-17)	0,903	8,62±2,96 8,30 (4,8-19,5)	8,76±2,81 8,60 (4,1-14,2)	0,234
Hct	40,4±6,32 41,0 (27-56)	40,7±6,38 41,2 (28-53,7)	0,753	39,6±6,40 40,7 (24,9-49)	40,3±5,81 40,5 (30,2-50,5)	0,936
tromb (10 ³ adet/ μ L)	272±93,6 259 (113-558)	252±83,7 248 (113-652)	0,002	238,5±70,0 236,5 (130-397)	232,5±71,0 223,0 (122-381)	0,387
BUN (mg/dL)	17,6±7,68 16,0 (8-43)	19,8±10,2 17,0 (9-59)	0,007	19,2±4,69 18,0 (11-29)	20,4±6,54 19,0 (10-40)	0,253
Cr (mg/dL)	1,19±0,4 1,10 (0,6-2,5)	1,3±0,350 1,20 (0,8-2,9)	0,012	1,23±0,289 1,20 (0,8-2)	1,43±0,741 1,30 (0,8-4,8)	0,018
Na (mmol/L)	140,7±3,99 141,0 (130-149)	141,6±3,51 142,0 (127-147)	0,095	140,8±3,49 141,5 (129-148)	142,6±3,01 143,0 (137-148)	0,026
K (mmol/L)	4,29±0,489 4,25 (3,2-5,5)	4,33±0,522 4,28 (3,5-5,8)	0,335	4,34±0,542 4,33 (3,5-6)	4,42±0,459 4,36 (3,7-5,7)	0,158
Ca (mg/dL)	9,80±0,560 9,90 (8,7-11,3)	9,91±0,546 9,90 (8,4-12)	0,160	9,82±0,476 9,85 (9-10,9)	9,81±0,481 9,75 (8,9-10,8)	0,842
P (mg/dL)	3,20±0,661 3,20 (1,5-4,7)	3,24±0,739 3,20 (1,5-5,8)	0,996	3,21±0,656 3,30 (1,6-4,3)	3,36±0,542 3,45 (2,1-4,3)	0,287
Mg (mg/dL)	1,75±0,190 1,80 (1,4-2,2)	1,83±0,192 1,80 (1,4-2,4)	0,002	1,72±0,159 1,70 (1,4-2,1)	1,77±0,206 1,80 (1,4-2,2)	0,180
ALP (U/L)	207,3±141,1 179,0 (83-1090)	190,1±100,9 172,0 (83-819)	0,191	188,4±74,8 168,0 (96-376)	181,2±58,5 174,0 (99-320)	0,442
Alb (gr/L)	4,57±0,364 4,60 (3,4-5,2)	4,68±0,413 4,70 (3,1-5,5)	0,002	4,47±0,273 4,55 (3,8-5,1)	4,62±0,307 4,60 (4-5,4)	0,020
Ü.A (mg/dL)	6,26±1,51 6,10 (3,8-11,4)	5,92±1,81 5,90 (1,9-9,4)	0,372	6,29±1,30 6,50 (2,8-8,5)	6,17±1,93 6,35 (2,5-10)	0,733
AST (U/L)	20,9±13,9 18,0 (7-101)	17,0±4,6 16,0 (8-28)	0,003	18,4±7,1 16,5 (10-37)	18,5±6,2 16,5 (10-36)	0,807
ALT (U/L)	25,9±22,6 18,0 (2-102)	20,0±11,2 18,0 (6-70)	0,039	20,8±12,9 18,0 (4-64)	18,7±9,7 15,5 (8-52)	0,139
T Kol (mg/dL)	183,0±49,7 175 (99-395)	172,8±45,6 165 (108-337)	0,004	191,9±43,4 190 (105-271)	182±31,2 183 (112-260)	0,151
HDL (mg/dL)	53,7±17,7 51,0 (29-116)	47,9±15,8 44,0 (23-94)	<0,001	57,3±17,1 54,0 (35-120)	51,1±11,0 48,5 (29-77)	0,039
LDL (mg/dL)	96,5±34,7 95,0 (39-220)	94,5±33,4 83,0 (45-223)	0,273	105,4±33,5 102 (40-180)	96,4±24,8 96,5 (50-156)	0,092
TG (mg/dL)	167,4±99,3 142 (54-618)	142,9±71,4 123 (58-387)	0,006	156,7±54,2 146 (68-277)	155,1±68,1 142 (76-355)	0,767
TSH (mIU/L)	1,80±0,97 1,53 (0,1-5)	2,07±1,13 1,78 (0,5-5,7)	0,067	1,00±0,661 0,930 (0,1-2)	1,45±0,621 1,53 (0,2-2,9)	0,010
B-12 vit (pg/mL)	308,6±116,7 305,5 (136-488)	300,2±130,9 276 (117-595)	0,128	371,8±193,5 292 (133-713)	304,1±159,8 269 (81-669)	0,327
Ferritin (ng/mL)	787,1±1130 74,5 (23-3034)	565,5±1112 120,0 (6-4654)	0,273	538,0±782,7 240,3 (20-2098)	361,5±508,4 242,0 (40-2034)	0,715
CRP (mg/L)	6,79±11,9 3,10 (2,5-54)	6,47±9,35 3,00 (3-47)	0,170	8,94±7,40 6,00 (3-25)	6,14±5,86 3,00 (3-25)	0,790
PTH (pg/mL)	92,6±70,3 78,9 (28,1-481,9)	92,3±84,6 66,4 (23,7-510)	0,081	98,9±65,9 82,5 (13-302)	97,5±77,7 74,7 (19-366)	0,412
D-vit (ng/mL)	38,5±19,5 35,0 (14-102)	40,1±20,6 36,0 (11-120)	0,313	33,7±18,3 29,0 (11-77)	34,9±17,6 30,0 (17-108)	0,792
osteokalsin (ng/mL)	54,1±51,0 38,1 (3-300)	41,9±41,4 34,3 (5-300)	0,006	37,5±24,1 28,8 (6,6-104,5)	36,7±35,1 28,1 (11-196)	0,399
C-telopeptid (ng/mL)	0,841±0,614 0,690 (0,1-3,4)	0,763±0,660 0,600 (0,1-5)	0,147	0,665±0,407 0,634 (0,1-1,7)	0,643±0,391 0,527 (0,2-1,6)	0,973

Vitamin D tedavisi alan ve almayan olarak hastalar idrar parametreleri açısından karşılaştırıldığında idrar Cr, idrar, idrar Ca, idrar P ve idrar prot arasında anlamlı fark saptanmadı. ($P>0,05$)

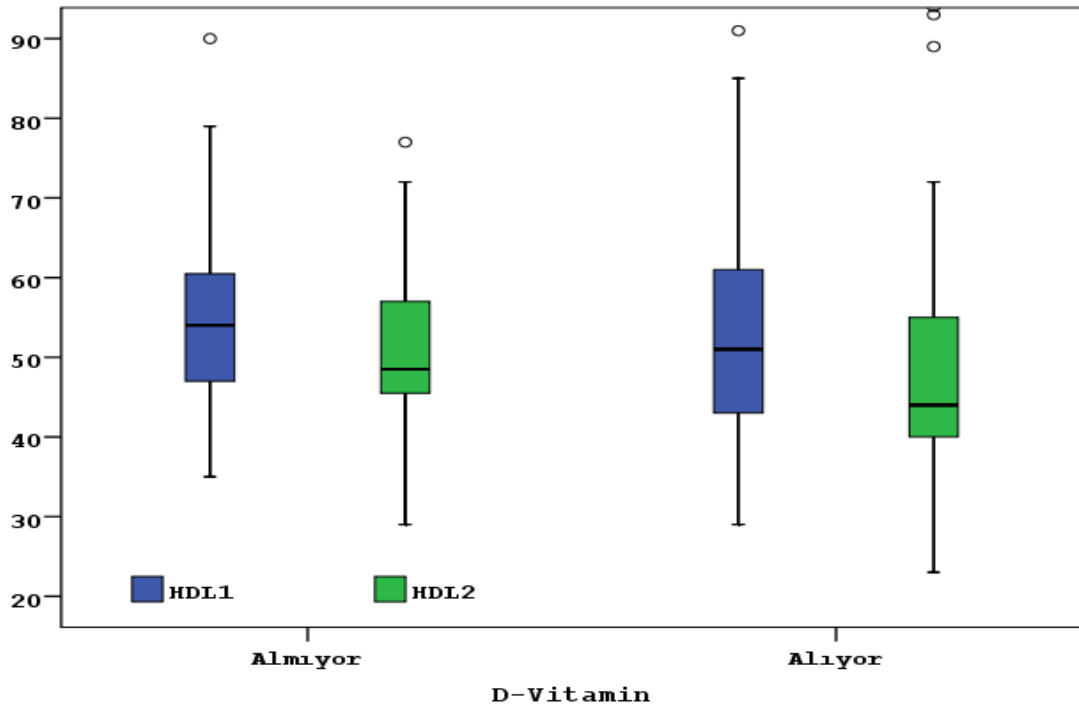
Çalışmaya alınan hastaların idrar parametreleri tablo 15’ de gösterilmiştir.

Tablo 15. D Vit Tedavisi Verilen ve Verilmeyen Hastaların İdrar Parametreleri

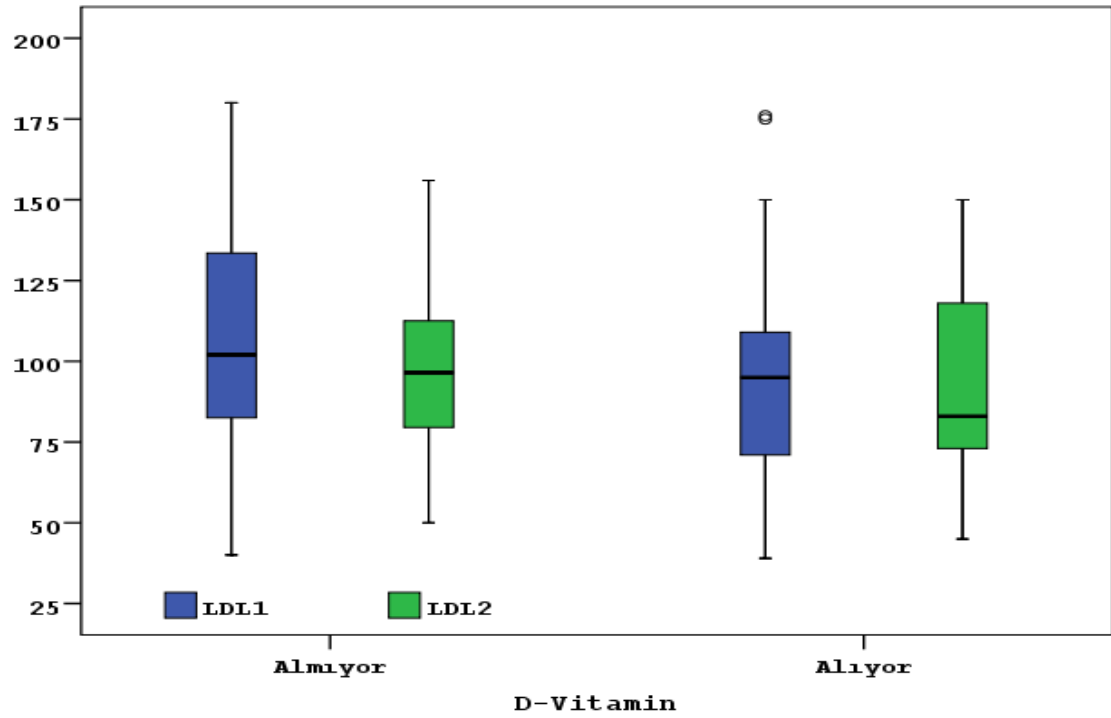
	D vit tedavisi verilenler			D vit tedavisi verilmeyenler		
	1. ölçüm ortalama±SS Ortanca (Alt- üst değer)	2. ölçüm ortalama±SS Ortanca (Alt- üst değer)	P değeri	1. ölçüm ortalama±SS Ortanca (Alt- üst değer)	2. ölçüm ortalama±SS Ortanca (Alt- üst değer)	P değeri
İdrar Cr (gr/gün)	1,00±0,432 0,98 (0,1-2,23)	0,986±0,354 0,930 (0,3-1,8)	0,602	0,901±0,319 0,970 (0,2-1,6)	0,972±0,348 0,935 (0,3-1,9)	0,380
İdrar Ca (mg/gün)	135,8±120,6 123,5 (14-588)	109,0±89,0 82,0 (1-364)	0,069	111,0±89,7 81,5 (5-328)	99,3±87,7 82,0 (13-445)	0,811
İdrar P (gr/gün)	0,900±0,371 0,880 (0,2-2)	0,9±0,4 0,9 (0,1-1,8)	0,695	0,822±0,406 0,800 (0,1-1,9)	0,828±0,386 0,875 (0,2-1,6)	0,864
İdrar prot (mg/gün)	532±569 280 (50-2397)	579±1398 248 (84-9168)	0,396	340±355 200 (45-1410)	276±161 213 (98-645)	0,518



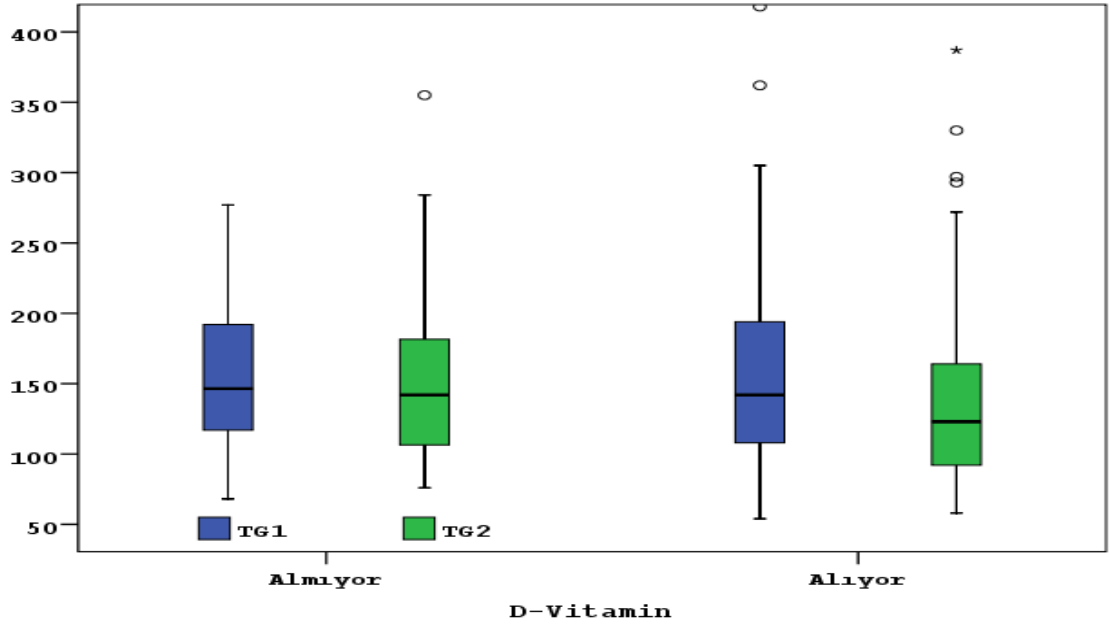
Şekil 4. Hastaların total kolesterol değerlerine göre karşılaştırılması



Şekil 5. Hastaların HDL değerlerine göre karşılaştırılması



Şekil 6. Hastaların LDL değerlerine göre karşılaştırılması



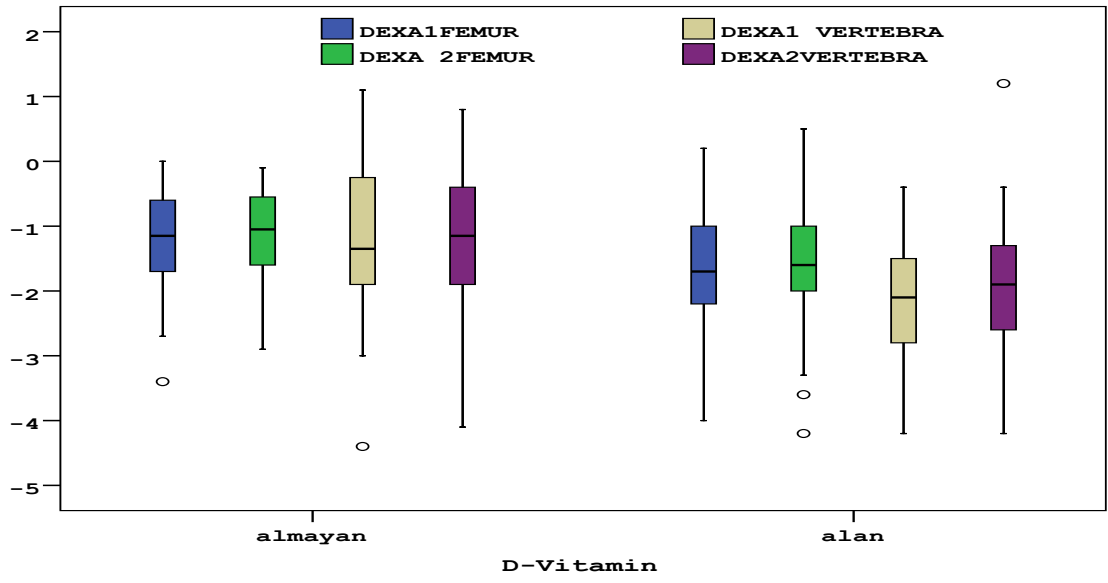
Şekil 7. Hastaların TG değerlerine göre karşılaştırılması

D vitamini tedavisi ile DEXA femur ve vertebra T skorlarında önemli düzelme saptandı. T skoru femurda $-1,74 \pm 0,911$ ’ den $-1,61 \pm 0,880$ ($p:0,038$), vertebrada $2,16 \pm 0,910$ ’ den $-1,97 \pm 0,949$ ($p:0,021$) oldu.

Hastaların kemik mineral yoğunluğundaki değişimler tablo 16 ve şekil. 8’ de görülmektedir.

Tablo 16. D Vitaminin Tedavisi Alan ve Almayanların Kemik Mineral Yoğunluğunun Karşılaştırılması

	D vit tedavisi verilen			D vit tedavisi verilmeyen		
	1.ölçüm ortalama $\pm$ SS Ortanca (Alt- üst değer)	2.ölçüm ortalama $\pm$ SS Ortanca (Alt- üst değer)	P değeri	1.ölçüm ortalama $\pm$ SS Ortanca (Alt- üst değer)	2.ölçüm ortalama $\pm$ SS Ortanca (Alt- üst değer)	P değeri
DEXA FEMUR	$-1,74 \pm 0,911$ $-1,70$ (- 4,0/0,2)	$-1,61 \pm 0,880$ $-1,60$ (- 4,2/0,5)	0,038	$-1,24 \pm 0,801$ $-1,15$ (- 3,4/0,01)	$-1,16 \pm 0,731$ $-1,05$ (-2,9/-0,1)	0,251
DEXA VERTEB RA	$-2,16 \pm 0,910$ $-2,10$ (-4,2/- 0,4)	$-1,97 \pm 0,949$ $-1,90$ (- 4,2/1,2)	0,021	$-1,28 \pm 1,17$ $-1,35$ (-4,4/1,1)	$-1,15 \pm 1,15$ $-1,15$ (-4,1/0,8)	0,077



Şekil 8. D vitamini tedavisi alan ve almayan grupların kemik mineral yoğunluklarının karşılaştırılmalı şekilsel gösterimi.

5. TARTIŞMA

Böbrek nakli sonrası greft yaşam süresinin uzaması nedeni ile metabolik komplikasyonlarla daha sık oranda karşılaşılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında mineral metabolizması ve kemik hastalıkları önemli yer tutar. Ancak bir farkla kemik hastalıkları ve mineral metabolizmasındaki bozukluklar böbrek naklinin erken dönemlerinde görülür.

Böbrek nakli alıcılarında görülen kemik hastalıkları; KMY' de azalma, osteoporoz, avasküler nekroz, kırıklar olarak sayılabilir. Bu olgularda KMY' de azalma 1. ayda çok fazladır. Hızlı kemik kaybı 1. yılın sonunda azalır. Nakil sonrası ilk 6 ayda KMY' de azalma % 0,05-14,5 arasında değişir ve ortalama % 4,1 olarak bildirilmektedir. Daha sonraki dönemden 1. yıl sonuna kadar olan zamanda kayıp ise azalarak % 0,1-8,2 oranında devam ettiği de vurgulanmaktadır. Erken dönemde görülen bu yoğun kemik kaybının en önemli nedeni yüksek doz KS kullanımıdır.⁸⁷

Nakil sonrası osteopeni veya osteoporoz sıklığı % 50' lere çıkmaktadır.^{11,12,13} R Marcên ve arkadaşlarının⁸⁸ normal greft fonksiyonu olan 40 böbrek nakil alıcısını 10 yıl takip ettikleri çalışmada femur boynunda 14 (% 35) hastada normal, 20 (% 50) hastada osteopeni, 6 (% 15) hastada osteoporoz saptamışlar. Lumbar vertebrada 8 (% 20) hastada normal, 21 (% 52,8) hastada osteopeni, 11 (% 27,5) hastada osteoporoz saptamışlar. Hastalarda normal KMY, osteopeni ve osteoporoz ile serum PTH, yaş, cinsiyet diyaliz süresi ve VKİ arasında ilişki saptanmamış. Çalışmaya alınan hastalarda serum Cr düzeyi ile osteoporoz arasında ilişki saptanmış. İyi fonksiyone grefti olan hastalarda osteoporoz daha az görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların femur KMY 25 (% 29,4) hastada normal, 48 (% 56,5) hastada osteopeni, 12 (% 12,1) hastada osteoporoz mevcuttu. Vertebral KMY 18 (% 21,2) hastada normal, 42 (% 42,4) hastada osteopeni ve 25 (% 29,4) hastada osteoporoz mevcuttu. Çalışmamızda osteoporoz ile PTH, ALP ve serum osteokalsin düzeyi arasında ilişki saptamadık. VKİ ile lumbar vertebrada ortaya çıkan osteoporoz arasında anlamlı ilişki saptanmadı ancak femur boynunda VKİ düşük olanlarda kemik lezyonları daha sık ve şiddetli idi (p:0,035).

Uzun dönem takipte olan böbrek nakli alıcılarında ise kemik kaybı hakkındaki veriler çelişkilidir. Brandenburg ve arkadaşları⁸⁹ yaptıkları bir çalışmada böbrek naklinin 47. ayından itibaren 2 yıl boyunca olguların lomber vertebra KMY' nu takip etmişler ve bu süreçte KMY' de bir azalma olmadığını vurgulamışlardır. Yine bir başka çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve naklin 1. yılından sonra KMY' da önemli bir azalma olmadığı bildirilmiştir.⁹⁰ Ancak her iki çalışmada da olguların KMY' u sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuş. Buna zıt olarak Pichette ve arkadaşları⁹¹ ortalama nakil süreleri 8.1 yıl olan 55 olguyu 22±5 ay takip etmişler ve lomber vertebrada KMY' de yıllık % 1,7 kayıp olduğunu bildirmişler ve kaybın KS kullanım dozu ve süresi ile doğrudan ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışmamızda nakil süresi ortalama 38,2±30,2 (3-148) ay olan 85 hasta yine ortalama 9,82 ±2,72 ay boyunca takip edilmiş olup bu süreçte femur ve vertebra kemik mineral yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır.

Artan yaş kemik mineral kaybına katkıda bulunur. Yaşın ilerlemesi ile gonadal aktivitede meydana gelen değişiklikler ve iştah bozuklukları kemik kaybına katkıda bulunabilir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarında meydana gelen azalma, kalsiyum emiliminin azalması da kemik kaybına katkıda bulunabilir. Böbrek nakli sırasında KMY düşük olan postmenopozal kadınlar ve yaşlılarda nakil sonrası kemik kaybı daha fazla olmaktadır.⁹²

Settenberg ve arkadaşlarının⁹³ yaptığı bir çalışmada kadınlarda yaşla beraber total KMY' nun anlamlı decede azaldığını belirlenmiştir. Ancak H.J. Ahn ve arkadaşlarının⁹⁴ böbrek nakli yapılan 294 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda KMY ile yaş arasında ilişki saptanmadı. Bunun sebebi çalışmaya alınan hastalarımızın genç olmasından (ortalama yaş 36,25±10,5) kaynaklanıyor olabilir.

Cinsiyetin böbrek nakli sonrası KMY üzerindeki etkileriyle ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Terry ve arkadaşlarının⁹⁵ yaptıkları çalışmada böbrek nakli alıcılarında kadın cinsiyetin düşük vertebral KMY üzerine bağımsız bir değişken olduğunu bulmuşlar. Kadınlarda meydana gelen osteoporozdan postmenopozal durumu sorumlu tutmuşlar. Torregrosa ve arkadaşlarının⁴¹ 72 böbrek nakli alıcılarında yaptıkları çalışmada kemik mineral kaybıyla yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamış. Grotz ve

arkadaşlarının⁹ yaptığı bir çalışmada ise erkek ve kadınlarda nakil sonrası ilk iki yıl içinde ölçülen KMY arasında fark saptanmamış.

Bizim çalışmamızda femur boynunda kadınlarda erkeklere göre osteoporoz daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,025). Oysa cinsiyet ile vertebral KMY arasında anlamlı fark saptamadık.

Böbrek nakli alıcıları genel popülasyonla kıyaslandığında kırık insidansı erkeklerde 5 kat 25-44 yaş arası kadınlarda 18 kat, 44-65 yaş arası kadınlarda ise 34 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.⁹⁶ Bu olgularda kırıklar apendiküler iskelet sisteminde daha fazla görülmektedir⁹⁷. Takip süresince olgularımızın hiçbirinde kırık gelişmedi.

KBY kemik ve mineral metabolizması bozuklukları ile yakından ilişkilidir. Renal osteodistrofi olarak adlandırılan bu hastalık yüksek ve düşük döngülü kemik hastalığı ve bunların birlikte olduğu karışık tipi içerir. Ayrıca osteoporoz da KBY' de görülen önemli bir kemik hastalığıdır. Böbrek yetersizliğinde oluşan bu iskelet sistemi anormalliklerinin nedeni olarak sekonder hiperparatroidizm, kalsitriol sentezinin azalması, kemiklerde β 2-mikroglobulin ve alüminyum birikimi sayılabilir.⁹⁷

Böbrek naklinden sonra yukarıda adı geçen bozuklukların bir kısmı düzelir. Nakil sonrası 1,25 dihidroksi Vitamin D sentezi, intestinal Ca Emilimi artar, idrarla P ve β 2-mikroglobulin atılımı düzelir. Ancak böbrek nakli ile elde edilen bu olumlu etkiler çoğunlukla tam değildir.⁹⁷.

Böbrek naklinden sonra görülen kemik hastalıklarının en önemli nedeni KS ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımıdır. Bunların dışında dirençli sekonder hiperparatroidizmin devam etmesi, osteomalazi, hipofosfatemi, renal tübüler asidoz ve glomerüler filtrasyon hızının 70 ml/dk altında olması da nakil sonrası kemik hastalıkları için önemli risk faktörleridir.

KS' ler osteoblast replikasyonu ve farklılaşmasını inhibe ederek, osteoblast apoptozisini ve osteoklast aktivasyonunu arttırarak KMY' de azalmaya yol açarlar. Bunun dışında intestinal sistemden Ca Emilimini azaltarak ve sex hormonlarının sentezini bozarak da dolaylı olarak osteoporoza yol açarlar.⁸⁷ Bu hasta grubunda steroid kullanımı sadece nakil sonrası dönemde değil, böbrek yetersizliği döneminde altta yatan hastalığın tedavisinde uzun süre kullanılmış olabilir. Bu tedavi böbrek nakli sonrasındaki dönemde kemik hastalığının şiddetini daha da arttırır. Uzun süreli KS

kullanımı miyopati yaparak hareket kısıtlılığı oluşturabilir bu da osteoporoz için bir risk faktörüdür.

CsA hayvan çalışmalarında yüksek döngülü kemik hastalığı ve kemik hacminde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.^{98,99} Takrolimusunda CSA' ya benzer şekilde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.²⁷

Çalışmaya dahil edilen olguların büyük çoğunluğu steroidle beraber kalsinörin inhibitörü kullanıyordu (82 (% 96,4) hasta kalsinörin inhibitörü ve KS, 3 (%3,6)) hasta MTOR ve KS alıyordu). Yine olgularımızın % 20' de KBY nedeni GN' idi. Elimizde verileri olmamasına rağmen muhtemelen büyük çoğunluğu nakil öncesi dönemde steroid ve/veya kalsinörin inhibitörü kullandıklarını düşünmekteyiz.

Nakil sonrası serum PTH düzeyi ilk bir ay içerisinde hızlı bir şekilde düşmesine rağmen bu olgularda dirençli hiperparatroidizm sık rastlanılan bir durumdur.⁴⁴ Serum Cr düzeyi 2 mg/dl altında olan uzun dönem böbrek nakli alıcılarının sadece % 23' ünde serum PTH düzeyi normal sınırlardadır.³⁹ Olguların çoğunda PTH düzeyi normalin iki katı kadar yüksektir. Tabi vurgulanması gereken aslında normal değerin ne olduğudur. Maalesef bu konuda yapılmış histopatolojik değerlendirmeyi de içeren çalışmalar olmadığı için bu değerleri bilmiyoruz. Nakil sonrası sekonder hiperparatroidizmin dirençli bir şekilde devam etmesindeki risk faktörleri diyaliz süresi ve böbrek yetersizliği sırasındaki sekonder hiperparatroidizmin şiddetidir. Böbrek yetersizliği evre I-II' de P birikimi ve sekonder hiperparatroidizmin başladığı bilinmektedir. Greft fonksiyonu genellikle 60-70 ml/dk arasındadır. Bu nedenle olgularda kemik hastalığının bir diğer önemli nedeni GFR' nin düşük olmasıdır.

Torres ve arkadaşlarının¹⁰⁰ yaptıkları bir çalışmada nakil sırasında serum PTH düzeyi 250 pg/ml üzerinde olan olgularda nakilden sonraki 3 ay içerisinde vertebral kemik kaybının bu değerin altında olan olgulara oranla daha hızlı olduğunu göstermişlerdir. Benzer bir çalışmayı Torregrosa ve arkadaşları¹⁰¹ yapmışlar ve nakilden sonraki 6 ay içerisinde serum PTH düzeyi 240pg/ml üzerinde olan olgularda kemik mineral yoğunluğu kaybı bu değerin altında olan olgulara oranla daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise Heaf ve arkadaşları¹⁰² 3 yıllık takipte PTH düzeyinin 150 pg/ml üzerinde olması nakil sonrası osteoporoz için önemli risk faktörü olduğunu bildirmişleridir.

Olgularımızın çalışma başlangıcındaki ortalama PTH düzeyi $94,7 \pm 68,6$ idi ve çalışma sonunda $90,0 \pm 81,9$ düştü. Bu değerler literatürde bildirilen rakamlardan daha düşük olmasına rağmen normalden biraz yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine olgularımızın çalışma süresince serum Cr düzeyi 1,21 mg/dl den 1,34 mg/dl ye çıktı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Ancak bu değerler literatürde verilen ve riskli olarak tanımlanan 2 mg/dl nin altındadır. Olgularımız PTH ve renal fonksiyonları açısından nakil sonrası osteoporoz için riskli grupta yer almamaktadır.

Olgularımızın 1. ölçüm ile 2. ölçümde trombosit, BUN, Cr, Na, Mg, Alb, AST, ALT, TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ancak her iki değerde normal sınırlar arasındaydı.

Böbrek nakli sonrasında hipofosfatemi sık görülür. Hipofosfatemi osteoblast aktivitesinde azalmaya ve dolayısı ile rikets ve osteomalaziye neden olur.¹⁰³ Nakil sonrası hipofosfateminin önemli nedenleri arasında hiperparatroidizm, KS kullanımı ve fosfatonin sayılabilir.¹⁰⁴ Fosfatonin böbrek proksimal tübül hücrelerinde Na/Pi ko-transportunu etkileyerek fosfatüriye neden olur. KBY döneminde serum düzeyi yüksektir ve nakil sonrasındaki dönemlerde de düzeyi yüksek kalır.¹⁰⁵ Osteoporoz için önemli risk faktörleri olan serum-idrar P ve Ca düzeylerini incelediğimizde çalışma başlangıcı ve sonunda P ve Ca düzeyleri normal sınırlarda idi ve aralarındaki fark anlamlı değildi.

Osteokalsin kemikte fazla miktarda bulunan kollajenöz olmayan bir proteindir ve kemik yapım ve yıkımı hakkında çok önemli bilgi verir. Osteoblast fonksiyonu ve kemik formasyonu ile spesifik olarak arttığı düşünülmektedir. Hiperparatroidizmde ve böbrek yetersizliğinde serum düzeyleri artarken hipoparatroidizmde ve KS kullanımında serum düzeyleri düşer.^{43,47,59,106,107}

Olgularımızda çalışma başlangıcında serum osteokalsin düzeyi ortalama 48,7 ng/ml den 40,2 ng/ml ye düştü ve bu fark anlamlı idi ($p=0,005$). Osteokalsin düzeyindeki azalmanın nedeni olgularımızın KS kullanıyor olması olabilir. Bir diğer neden, her ne kadar düzeyindeki azalma istatistiksel açıdan önemli olmasada PTH olabilir. Böyle düşünmemizin nedeni PTH düzeyindeki dağılımın fazla olmasıdır. Kemik yıkımının önemli bir göstergesi olan C-Telopeptit açısından farklılık yoktu.

Çalışmaya alınan hastalarda D vitamini verilen ve verilmeyenler arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışmanın başında ve çalışmanın sonunda KMY' de değişiklikler açısından karşılaştırıldığında hem femur boynu hemde lumbal vertebrada KMY' de anlamlı düzelme saptandı.

D vitamini verilen hastalarda tromb, BUN, Cr, Mg, Alb, AST ve ALT 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ancak değerler normal sınırlardaydı. D vitamini verilmeyenlerde Na, Cr, Alb ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ancak değerler normal sınırlar arasındaydı.

Vitamin D ve analogları, nakil sonrası KS' lere bağlı gastrointestinal sistemden azalmış kalsiyum emilimini artırır ve PTH düzeyini azaltarak kemik kaybının önlenmesine yardımcı olur. D vitamin osteoklastların D vitaminine duyarlı genini etkileyerek kemik mineralizasyonunu artırır. Nakil sonrası erken dönemde hastaların % 50' sinden fazlasında D vitamini normal sınırların altındadır. Böbrek nakli yapılan hastalarda kemik kaybını azaltmak amacıyla D vitamini ve analogları yaygın olarak kullanılmıştır.

Alfonso M. ve arkadaşlarının¹⁰⁸ böbrek nakli yapılan hastalarda D vitamini ve kalsiyum karbonatın KMY üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, çalışmaya 30 hasta alınmış. Hastaların 16' sına D vitamini ve kalsiyum karbonat verilmiş 14 hasta kontrol grubu olarak alınmış. Hastalarda lumbal vertebra, femur boynu ve radius kemiğinde KMY çalışmanın başında ve 1 yıllık takip sonunda ölçülmüş. Çalışmanın sonunda tedavi grubu ve kontrol grubundaki KMY' deki değişiklikler incelenmiş. Çalışmanın sonunda radial kemikte, KMY' de anlamlı değişiklik saptanmamış. Tedavi ve kontrol grubunda lumbal vertebralarda anlamlı düzelme gözlenirken, sadece tedavi grubunda femur boynunda anlamlı düzelme saptanmış.

Trablus S. ve arkadaşlarının¹⁰⁹ düşük KMY' si olan böbrek nakilli hastalarda yaptıkları randomize prospektif çalışmada hastalar alendronat, alendronate+alfacalcidol ve alfacalcidol tedavisi alanlar şeklinde üç gruba ayırmışlar. Çalışmaya 64 hasta alınmış. Hastaların 9 tanesi kontrol grubu olarak alınmış geriye kalan 55 hastanın 25 tanesine alfacalcidol, 13 hastaya alendronat ve 17 hastayada alendronat+alfacalcidol vermişler. Hastalar 12 ay takip edilmiş. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışmanın başından ve 12 aylık takipten sonra serum biyokimyasal

parametreleri ve KMY' ları açısından karşılaştırılmışlar. Çalışmanın sonunda alendronat ve alfacalcidriol alan hastalarda KMY' da istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanırken alendronat ve alfacalcidriol kolunda anlamlı değişiklik saptanmamış.

D. Kovaç ve arkadaşlarının¹¹⁰ yaptıkları çalışmada, böbrek nakli yapılan 14 hastaya D vitamini+kalsiyum karbonat, 6 hastaya alendronat+ D vitamini+ kalsiyum karbonat vermişler. Hastalar nakilden sonra 6 ay izlenmiş. Çalışmanın başında ve sonunda kemik yoğunluğu DEXA ile ölçülmüş. D vitamini+kalsiyum karbonat alan gruptaki hastalarda KMY' da anlamlı değişme saptanmamış, ancak alendronat+ Dvitamini+ kalsiyum karbonat alan grupta KMY' da istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptamışlar.

Çalışmaya alınan hastalarda D vitamini tedavisi alan ve almayanların DEXA' larında meydana gelen değişimler açısından karşılaştırıldığında D vitamin tedavisi alanlarda hem femur boynunda hemde lumbal vertebrada anlamlı düzelme saptanırken (femur; -1,74---1,61 p=0,038/Vertebra;-2,16-□□--1,97 p=0,021) tedavi almayan hastalarda anlamlı değişiklik saptanmadı. Kemik kaybını engellemede kalsitriol 0,5 mcg/gün ve üzerindeki dozlarda kullanılması gerektiği literatürde bildirilmektedir. Ancak böbrek nakli olan olgularda bu dozları kullanmak hiperkalsemi ve hiperkalsüri nedeni ile pek mümkün olmamaktadır¹¹¹. Çalışmamızda vitamin D kullanımını sınırlayan en önemli faktör hiperkalsemi idi. Bu nedenle olguların büyük çoğunluğu aralıklı olarak 0,25 mcg kalsitriol kullandılar ve kalsitriol ile elde edilen bu olumlu etki daha düşük dozlarda elde edildi.

İlginç olarak çalışma başlangıcında femurda osteoporozu olan olgularda D-vit düzeyi yüksekti ve aralarındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0,01). Yine çalışma başlangıcında vitamin D düzeyi 26 pg/ml üzerinde olan olgularda DEXA skoru -1,76 iken vitamin D düzeyi bu değerin altında olanlarda -1,21 idi ve bu fark anlamlı idi (p=0,009). Bu bulguyu açıklamakta güçlük çekmekteyiz. Ancak sekonder hiperparatroidizimin engellenebilmesi için 25 (OH) D₃ düzeyinin 30 ng/ml üzerinde olması gerekmektedir¹⁰⁵. Adinamik kemik hastalığı ve osteomalazisi olan olgularda kalsitriol düzeyleri normal olsa bile kemikte vitamin D reseptörleri azaldığı ve direnç olduğu literatürde bildirilmektedir¹¹². Vitamin D düzeyi yüksek olan olgularımızda eşlik eden adinamik kemik hastalığı olabilir. Kemik biopsisi yapmadığımız için bilememekteyiz.

Başlangıç ölçümlerinde femurda osteoporozu olan olgularda VKİ düşüktü ve aralarındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,035$). Bu bulgu genel popülasyondaki bilgi ile uyumludur. Kilonun osteoporozdan korunmada olumlu bir faktör olduğu bilinmektedir.

Böbrek naklinden sonra görülen önemli metabolik komplikasyonlar arasında posttransplant DM ve hiperlipidemi vardır. Her iki komplikasyonda hem greftin hem de hastanın yaşam süresini kısaltan önemli risk faktörleridir. Literatürde kullanılan tanımlamalara bağlı olarak posttransplant DM sıklığı % 2-53 arasında verilmektedir^{113,114,115,116,117,118,119,120,121,122}. Posttransplant DM risk faktörleri arasında diyaliz süresi, aile öyküsü, obezite, yaş ve hepatit C enfeksiyonu verilebilir⁸⁶.

Çalışmamızda vitamin D alan olguların çalışma başlangıcı ve sonundaki açlık kan şekerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Ancak vitamin D kullanmayan olgularda açlık kan şekeri ortalama 88 mg/dl den 95 mg/dl ye çıktı ve fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,047$). Bu bulgunun vitamin D' nin insülin direnci üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Yine hiperlipidemi böbrek nakli alıcılarında hem kardiyovasküler mortaliteyi artıran hem de kronik allograft nefropatisine yol açan önemli bir komplikasyondur. Böbrek naklinden sonra birinci sene için prevalansı % 60-80 arasında verilmektedir¹²³. Nakil sonrası dönemde saptanan hem DM hem de hiperlipidemi kullanılan immunsupresif ilaçlarla yakından ilişkilidir. Nakil sonrası dönemde insülin direnci, glukoz intoleransı, T Kol, LDL ve TG düzeyinde artışla beraber HDL düzeyinde düşüklük vardır. İmmunsupresiflerin yüksek doz kullanıldığı nakil sonrası erken dönemde yani ilk 6 ayda risk en fazladır. Kullanılan KS' ler insülin direnci ve hiperlipidemisinin önemli nedenidir. İnsülinin periferde reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek insülin direnci oluştururlar. Aynı zamanda karaciğerde glukoneogenetik enzimleri aktive ederek glukoneogenezi uyarır. İnsülin direnci ile hipertrigliseridemi yakından ilişkilidir¹²⁴.

CsA oranla daha diyabetojenik olan takrolimusun oluşturduğu glukoz tolerans bozukluğunun en önemli nedeni insülin sekresyonunda azalmaya yol açmasıdır. Aslında her iki ilaç pankreatik β hücrelerinde doza bağımlı hasarlanma yaparak insülin sekresyonunu azaltıyor. Takrolimusun oluşturduğu posttransplant DM ilk 60 gün içinde ortaya çıkıyor ve 1. yılın sonunda insidansı azalıyor. CsA ise bu süre 6 ay olarak

bildiriliyor. Takrolimusun serum düzeyi 10,8 ng/mL nin altına düştüğünde risk azalıyor¹²⁵.

Takrolimus ATP üretimini azaltarak pankreas β hücrelerinde hasarlanmaya yol açar. Ayrıca glukokinaz aktivitesini azaltarak glukoliziside bozar¹²⁶. CsA ise mitokondrial permeabilityyi azaltarak pankreas β hücre fonksiyonunu bozar¹²⁷.

Hipertrigliserideminin en önemli nedeni insülin direncidir. Hipertrigliseridemi sıklıkla düşük HDL düzeyleri ile birlikte. KS kullanımında lipoprotein lipaz, hepatik lipaz, lesitin kolesterol eçil transferaz enzim aktiviteleri baskılanmıştır. Kolesterol ester transfer protein aktivitesinde de bozukluk vardır. Bunun dışında kalsinörin inhibitörleri safra asit sentezini inhibe ederek LDL reseptör sentezini inhibe eder⁸⁶.

Sirolimus özellikle kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında serum T kolesterol ve LDL kolesterol düzeyini artırır.

Geçmiş birkaç yıl içinde D vitamini eksikliğinin Tip2 DM ve kardiyovasküler riski arttırdığına dair veriler ortaya çıkmıştır^{128,129,130,131,132,133,134}. Aynı zamanda D vitamini eksikliğinin metabolik sendroma yol açabileceğinden de şüphe edilmektedir^{135,136,137}. D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkilerinin dışında saptanan bu etkilerin nedeni birçok hücre ve dokuda D vitamini reseptörlerinin olmasıyla açıklanabilir¹³⁸.

D vitamini eksikliğinin morbid obesitesi olan kişilerde metabolik sendromun bir bileşeni olan hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğüne neden olduğu gösterilmiştir¹³⁹. Bunun dışında D vitamini eksikliği ile metabolik sendrom birlikteliği genel popülasyon ve kadınlarda da gösterilmiştir^{135,137}. HDL taşıyan apolipoprotein AI' in sentezi için D vitamini gereklidir¹³⁹.

Özellikle hemodiyaliz hastalarında D vitamini ile TG' ler arasındaki ilişki iyi çalışılmıştır. D vitamini kullanımı bu olgularda serumTG düzeyini düşürmüştür. Ancak diyetle fazla miktarda kalsiyum alımında serum TG düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir¹⁴⁰. Bunun dışında hayvan çalışmalarında D vitamini eksikliğinin insülin sekresyonunda bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir^{141,142}. Hayvan çalışmalarına ek olarak yakın zamanda glukoz toleransı bozukluğu olmayan sağlıklı olgularda D vitamini eksikliğinin insülin direnci ve pankreas β hücre disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda olgular serum 25 (OH) D₃ düzeylerine göre 2' ye ayrıldı. Vitamin D₃ düzeyi 26 ng/mL üzerinde olan olgularla bu değerin altında olan olgular

karşılaştırıldığında lipid profilleri açısından istatistiksel fark yoktu. Ancak ortalama değerler vitamin D₃ düzeyi yüksek olan olgularda daha yüksekti. Bu durum literatür verileri ile çelişmektedir. Bunun nedeni kronik böbrek yetmeziği döneminin süresi ve sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili olabilir. PTH insülin direnci oluşturduğu ve dislipidemiye yol açabileceği bilinmektedir. Yapılan istatistiksel analizde PTH ve diyaliz süreleri açısından fark saptanamadı. Bu bulguyu açıklamakta güçlük çekmemize rağmen hasta sayısının düşük olması bir neden olabilir.

D vitamini alan olguların başlangıç ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında trigliserid düzeylerinde anlamlı derecede düşme saptandı (p:0,006). Bu bulgu literatürde diğer popülasyonlarla yapılan çalışmalardakine benzerdi. Ancak böbrek nakli alıcılarında böyle bir çalışmaya literatürde rastlamadığımızdan kıyaslama fırsatı bulamadık. Literatürdeki bilgilerin ışığında D vitamini insülin direncini azaltarak ve insülin sekresyonunu artırarak hipertrigliseridemiye düzelttiğini söyleyebiliriz. Bunun dışında D vitamini kalsiyum emilimini arttırarak serbest yağ asitlerini bağlayabilir.

Çalışmamızda D vitamini tedavisi ile LDL düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalarda D vitamininin LDL düzeyine olan etkisinde çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda D vitamini tedavisi ile T Kol, HDL ve LDL düzeylerinde düşme saptanırken diğer bazı çalışmalarda bu parametrelerde bir farklılık saptanmamış^{143,144,145}. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz T Kol, HDL ve LDL sonuçları literatürdeki çelişkiyi yansıtmaktadır.

Burada tartışılması gereken önemli nokta hiperparatiroidinin insülin direnci ve lipid metabolizması üzerine oluşturduğu olumsuz etkidir. Böbrek nakli sonrası hiperparatiroidi devam etmekte ve 1. yılın sonunda % 85 olguda hiperparatiroidi düzelmektedir. Geriye kalan % 15' lik olgu cerrahi tedaviye gitmektedir. Burada hipertrigliseridemi üzerindeki bu olumlu etkinin D vitamini değilde PTH düzeylerindeki düşüşe bağlı olabileceği söylenebilir. Ancak D vitamin tedavisi alan bu grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası PTH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu olumlu etkinin D vitamini ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Böbrek nakli sonrası süre uzadıkça tedavi yapılmadanda kemik mineral dansitometrisinde düzelme olmaktadır.

2. Böbrek nakli sonrası osteoporoz ile PTH, ALP, yaş, lumbal vertebra, erkeklerde femur boynu ve Osteokalsin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

3. Böbrek nakli sonrası osteoporoz ile VKİ ve kadınlarda femur boynu arasında ilişki saptanmıştır.

4. Böbrek nakli sonrası D vitamini kullanımı KMYni düzeltmektedir ve açlık kan şekerinin yükselmesini önlemektedir.

5. Nakil sonrası D vitamini kullanımı lipid profili üzerine olumlu etki yapmaktadır.

Sonuç olarak böbrek nakli sonrası süre arttıkça kemik kaybında tedavi yapılmadanda düzelme olabilmektedir. D vitamini kullanımı kemik kaybını azaltabilmektedir. Bunun dışında glukoz ve trigliserid düzeylerini azaltabilir. Bu önemli etkileri nedeni ile hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olmayan böbrek nakli alıcılarında özellikle 1. yılda kullanımı faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Rojas E, Carlini RG, Clesca P et al.** The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* **2003**; 63: 1915–1923
2. **Ferreira A.** Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest* **2006**;36(Suppl 2):2-12.
3. **Cunningham J.** Posttransplantation bone disease. *Transplantation* **2005**;79:629-34.
4. **Heaf JG.** Bone disease after renal transplantation. *Transplantation* **2003**;75:315-25.
5. **Saito H, Kusano K, Kinoshita M et al.** Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* **2003**; 278: 2206-2211.
6. **Dissanayake IR, Epstein S.** The fate of bone after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **1998**;7:389-95.
7. **Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, et al.** Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transpl Int* **2000**; 13(Suppl 1):S431-5.
8. **Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quartes LD.** Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med.* **1991**;325:544-50.
9. **Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ.** Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation.* **1995**;59:982-6.
10. **Grotz WH, Rump LC, Niessen A, et al.** Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation.* **1998**; 66:1004-8.
11. **O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, et al:** Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation.* **2002**; 74:362
12. **Durieux S, Mercadal L, Orsel P, et al:** Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation.* **2002**;74:496
13. **Mazzaferro S, Diacinti D, Proietti E, et al:** Morphometric X-ray absorptimetry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* **2006.** 21:466.
14. **Ball AM, Gillen DL, Sherrard D et al.** Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* **2002**; 288: 3014-3018.
15. **Ott S.** Bone disease following transplantation. In: Norman L, Turka L, editors. Primer on transplantation. Mt Laurel, NJ: *American Society of Transplantation*; **2001**
16. **Canalis E, Delany AM.** Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci.* **2002**; 966: 73.
17. **Canalis E.** Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* **2003**; 15: 454.

18. **Lukert BP, Raisz LG.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* **1990**; 112: 352.
19. **Shane E, Epstein S.** Immunosuppressive therapy and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* **1994**;169-75.
20. **Lukert BP, Raisz LG.** Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* **1994**;20:629-50.
21. **Van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans ML, van Hooff JP.** The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. *Transpl Int* **2003**;16:82-7.
22. **Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, et al.** Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int.* **2000**;58:1788-96.
23. **Lukert BP, Raisz LG.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* **1990**;112:352-64.
24. **MacAdams MR, White RH, Chipps BE.** Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* **1986**; 104: 648–651
25. **Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M.** Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation.* **2001**;71:645-9.
26. **Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P.** Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* **2002**;17:1318-26.
27. **Epstein S:** Post-transplantation bone disease: The role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* **1996**; 11:1-7.
28. **Awumey EM, Moonga BS, Sodam BR, et al:** Molecular and functional evidence for calcineurin-A alpha and beta isoforms in the osteoclast: Novel insights into cyclosporine A action on bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun* **1999**; 254:248-252.
29. **Stewart PJ, Stern PH:** Cyclosporines: Correlation of immunosuppressive activity and inhibition of bone resorption. *Calcif Tissue Int* **1989**; 45:222-226.
30. **Stewart PJ, Stern PH:** Interaction of cyclosporine A and calcitonin on bone resorption in vitro. *Horm Metab Res* **1989**; 21: 194-197.
31. **Bowman AR, Sass DA, Dissanayake IR, et al:** The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. *J Bone Miner Res* **1997**; 12:607-615.
32. **McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, et al:** Long-term bone loss after renal transplantation: Comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* **1995**;9:20- 24.
33. **Ponticelli C, Aroldi A:** Osteoporosis after organ transplantation. *Lancet* **2001**;357:1623.
34. **Grotz W, Munding A, Gugel B, et al:** Missing impact of cyclosporine on osteoporosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* **1994**;26:2652-2653.
35. **Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al:** Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int,* **2001**; 68:83-86.
36. **Goffin E, Devogelaer J-P, Lalaoui A, et al:** Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl In.* **2002**; 15:73-80.

37. **Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M.** The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol.* **2004**;17:190-204.
38. **El Haggan W, Barthe N, Vendrely B, Chauveau P, Berger F, Aparicio M.** One year evolution of bone mineral density in kidney transplant recipients receiving tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant Proc.* **2002**;34:1817-8.
39. **Julian BA, Quarles LD, Niemann KM.** Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis.* **1992**; 19: 99-120.
40. **Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J.** Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron.* **1994**;66:52-7.
41. **Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, et al.** Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* **1995**;27:2224-5.
42. **Cruz DN, Wysolmerski JJ, Brickel HM, et al.** Parameters of high bone-turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study. *Transplantation* **2001**;72:83-8.
43. **Amado JA, Riancho JA, De Francisco AL, et al.** Hyperparathyroidism is responsible for the increased levels of osteocalcin in patients with normally functioning kidney grafts. *Nephron* **1989**;52:209-15.
44. **Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, et al.** Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* **1998**; 13(Suppl. 3): 94.
45. **Koch Nogueira PC, David L, Cochat P.** Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* **2000**; 14: 342.
46. **Lewin E, Wang W, Olgaard K:** Reversibility of experimental secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* **1997**; 52:1232
47. **Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, et al.** Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* **1998**; 13: 436.
48. **David DS, Sakai S, Brennan BL, et al:** Hypercalcemia after renal transplantation. Long-term follow-up data. *N Engl J Med.* **1973**; 289:398.
49. **D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, et al:** Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: Operative indications. *Surgery.* **1989**; 106:1049.
50. **Apaydin S, Sariyar M, Erek E, et al:** Hypercalcemia and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Nephron.* **1999**; 81:364.
51. **Schmid T, Muller P, Spelsberg F:** Parathyroidectomy after renal transplantation: A retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant.* **1997**; 12:2393.
52. **Parfitt AM:** Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: Differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab.* **1982**; 8:92.
53. **McGregor D, Burn J, Lynn K, et al:** Rapid resolution of tumoral calcinosis after renal transplantation. *Clin Nephrol.* **1999**; 51:54.
54. **Ambuhl PM, Meier D, Wolf B et al.** Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis.* **1999**; 34: 875-883.

55. **Green J, Debby H, Lederer E et al.** Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int.* **2001**; 60: 1182-1196.
56. **Murer H, Hernando N, Forster I et al.** Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev.* **2000**; 80: 1373-1409
57. **Tenenhouse HS, Sabbagh Y.** Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Pflugers Arch.* **2002**; 444: 317-326
58. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* **2000**; 26: 345-348
59. **Boiskin I, Epstein S, Ismail F, Thomas SB, Raja R.** Serum osteocalcin and bone mineral metabolism following successful renal transplantation. *Clin Nephrol.* **1989**;31:316-22.
60. **Withold W, Degenhardt S, Heins M, Grabensee B, Reinauer H.** Monitoring of bone resorption after renal transplantation by measuring the urinary excretion of pyridinium cross-links. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **1995**;33:15-21.
61. **Gökçe-Kutsal G.** Osteoporoz El Kitabı. **2005**
62. **Kanis JA.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO study group. *Osteoporos int* **1994**;4:368-81.
63. **Epstein S, Shane E, Bilizikian JP.** Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* **1995**;7:255-61.
64. **Sprague SM, Josephson MA.** Bone disease after kidney transplantation. *Semin Nephrol* **2004**;24:82-90.
65. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.8. Bone disease. *Nephrol Dial Transplant* **2002**; 17(Suppl.4): 43.
66. **De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF.** Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* **2002**;13: 1608-14.
67. **Lian J, Stewart C, Puchacz E, et al.** Structure of the rat osteocalcin gene and regulation of vitamin D-dependent expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1989**;86:1143-7.
68. **Becker BN, Hullett DA, O'Herrin JK, Malin G, Sollinger HW, De Luca H.** Vitamin D as immunomodulatory therapy for kidney transplantation. *Transplantation* **2002**;74:1204-6.
69. **Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY.** Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* **2004** ;15:301-10.
70. **Shane E.** Transplantation osteoporosis. In: Favus M, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism. *Lippincott Williams & Wilkins*; **1999**.
71. **Ott SM.** Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* **2005**;90:1897-9.
72. **Barry D, Ponticelli C.** Principles and practice of renal transplantation. **2000**, pp 699-703
73. **Lewin E, Olgaard K.** Parathyroidectomy vs calcimimetics for treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **2006**;21:1766-9.

74. **Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluogullari C, Akcay A, Haberal M.** Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* **2006**;38:480-2.
75. **Leca N, Laftavi M, Gundroo A, et al.** Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am J Transplant.* **2006**;6:2391-5.
76. **Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y.** Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant.* **2007**; 22:1730-7.
77. **Rostaing L, Moreau-Gaudry X, Baron E, Cisterne JM, Monrozies-Bernadet P, Durand D.** Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* **1997**;47:248-55.
78. **Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al.** Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* **2005**;67:760-71.
79. **Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG.** The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* **2005**; 20:1311-4.
80. **Manuele S, Sorbello L, Puglisi N, et al.** The teriparatide in the treatment of severe senile osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr* **2007**; 44(Suppl 1):249-58.
81. **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.** Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* **2001**;344: 1434-41.
82. **USRDS Annual Data Report.** *Am J Kidney Dis* **1999**;S87.
83. **Dimeny E, Wahlberg J, Lithell H, et al.** Hyperlipidemia in renal transplantation-risk factor for long-term graft outcome. *Eur J Clin Invest* **1995**;25:574-583.
84. **Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA, et al.** Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6—year experience, with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* **1992**;19:1315-1321.
85. **Kasiske BL.** Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* **1988**;84:985-992.
86. *Medical Management of Kidney Transplantation.* **2005**
87. **Mitterbauer1 C, Oberbauer R.** Bone disease after kidney transplantation. *Transplant International* **2008**
88. **R. Marcén, C. Caballero, O. Uriol, A. Fernández, et al.** Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Vertebral Fractures in Long-Term Renal Transplant Recipients *Transplantation Proceedings*, . **2007** 39, 2256-2258.
89. **Brandenburg VM, Ketteler M, Fassbender WJ, et al.** Development of lumbar bone mineral density in the late course after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* **2002**; 40:1066.
90. **Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, et al.** Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* **2004**;77:1566-71.

91. **Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D.** Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* **1996**; 28: 105.
92. **Coen G.** Fracturing osteoporosis after kidney transplantation –What are the options?. *Nephrol Dial Transplant* **1996**;1:567-69.
93. **Settenberg L, Sandberg J, Elinder CG , et al,** bone demineralization after renal transplantation: contribution of secondary hyperparathyroidism manifested by hypercalcemia. *Nephrol Dial Transplant* **1996**,11:1825-28.
94. **H.J. Ahn, H.J. Kim, Y.S. Kim, et al.** Risk factor for changes in bone mineral density and the effect of antiosteoporosis management after renal transplantation *Transplantation Proceedings*,2006; 38, 2074-2076.
95. **Wolpaw T, Deal CL, Brokks SF, et al.** Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplantation* **1994**; 58:1186-89.
96. **Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al.** Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res.* **1999**; 14: 456.
97. **Agrawal N, Josephson MA.** Posttransplant bone disease. *Transplantation Reviews.* **2007**;21: 143–154
98. **Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, et al.** Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology.* **1988**; 123: 2571.
99. **Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon MD, Thomas S.** The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology.* **1989**; 124: 2179.
100. **Torres A, Machado M, Concepcion MT, et al.** Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int.* **1996**; 50: 1726.
101. **Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Pons F, Martinez de Osaba MJ.** Evolution of bone mineral density after renal transplantation: related factors. *Nephrol Dial Transplant* **1995**; 10(Suppl. 6): 111.
102. **Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N.** Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* **2003**; 17: 268.
103. **Kunzendorf U, Wolfgang Arns W. et al.** Bone disease after renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant.* **2007**; 0: 1-9
104. **Rix M, Lewin E, Olgaard K.** Posttransplant Bone Disease. *Transplantation,* **2003**;17: 176-186.
105. **Margaret B.** Evaluation and management of bone disease and fractures post transplant. *Transplantation.***2008**;22: 52-61
106. **Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ.** Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet.* **1984**;1:1091-3.
107. **Garrel DR, Delmas PD, Malaval L, Tourniaire J.** Serum bone Gla protein: a marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* **1986**;62:1052-5.

108. **Alfonso M. Cueto-Manzano MD, Shaikh Konel, et al.** Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and Calcium Carbonate on Bone Loss Associated With Long-Term Renal Transplantation *Am. J of Kidney Diseases*, **2000**; 35:227-236.
109. **Trabulus S Altiparmak MR, Apaydin S, et al.** Treatment of Renal Transplant Recipients With Low Bone Mineral Density: A Randomized Prospective Trial of Alendronate, Alfacalcidol, and Alendronate Combined With Alfacalcidol. *Transplantation Proceedings*.**2008**;40:160-166 .
110. **D. Kovač , J. Lindič, et al.** Prevention of Bone Loss in Kidney Graft Recipient *Transplantation Proceedings*. **2001**;33:1144-1145.
111. **Maalouf NM, Shane E.** Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* **2005**;90:2456-65.
112. **Black DM, Steinbuck M, Palermo L, et al.** An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* **2001**;12:519-28.
113. **Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, et al.** The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* **1987**;44:376-381.
114. **Isoniemi HM, Ahonen J, Tikkanen MJ, et al.** Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts. *Transplantation*. **1993**;55:494-499.
115. **Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al.** Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* **2000**;69:834-841.
116. **Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC.** Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients: FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. **2000**;69:875-880.
117. **Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG.** Some characteristics of steroid diabetes: a study of renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care*. **1983**;6:23-25.
118. **Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, et al.** Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol*. **1985**;5:196-202.
119. **Von Kiparski A, Frei D, Uhlschmid G, et al.** Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients:a matched-pair control study. *Nephrol Dial Transplant*. **1990**;5:220-225.
120. **Fang J, Huang C, Chuang C, Chu S.** Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc*. **1998**;30:3027-3028.
121. **Mejia G, Arbalaez M, Henao JE, et al.** Cyclosporine-associated diabetes mellitus in renal transplants. *Clin transplant* **1989**;3:260-264.
122. **Vivas C, Marsh JW, McCauley J, et al.** A prospective randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation*. **1999**;67:411-415.
123. **Kasiske BL, Umen AJ.** Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine (Baltimore)*. **1987**;66:309-316.
124. **Olefsky JM, Kimmerling G.** Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci*. **1976**;271:202-210.

125. **Elias DN, Francine C. Lemos, Luciana M. Fadel, et al.** The Dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after reanl transplantation in nonobese patients. *Transplantation*. **2007**;84:50-55.
126. **Radu RG, Fujimoto S, Mukai E, et al.** Tacrolimus suppresses glucose-induced insulin release from pancreatic islets by reducing glucokinase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **2005**;288:365
127. **Dufer M, Krippeit-Drews P, Lember N, Idahl LA, Drews G.** Diabetogenic effect of cyclosporin A is mediated by interference with mitochondrial function of pancreatic B-cells. *Mol Pharmacol* **2001**;60:873.
128. **Holick MF.** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. **2004**;80:1678-88.
129. **Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF.** Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. **1998**;351:805-6.
130. **Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF.** Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*. **2002**;112:659-62.
131. **Hollis BW.** Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. **2005**;135:317-22.
132. **Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R.** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. **2005**;48:1247-57.
133. **Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al.** Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. **2006**;29:650-6.
134. **Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G.** Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. **2006**;29:722-4.
135. **Pereira MA, Jacobs Jr DR, Van Horn L, Slaterry ML, Kartashov AI, Ludwig DS.** Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA*. **2002**;287:2081-9.
136. **Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S.** Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* **2005**;28:1228–30.
137. **Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM.** Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes Care* **2005**;28: 2926–32.
138. **Nagpal S, Na S, Rathnachalam R.** Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* **2005**;26:662-87.
139. **Josè I. Botella-Carretero, Francisco Alvarez-Blasco, et al.** Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity *Clinical Nutrition*. **2007**; 26: 573-580.
140. **Papakonstantinou E, Flatt WP, Huth PJ, Harris RB.** High dietary calcium reduces body fat content, digestibility of fat, and serum vitamin D in rats. *Obes Res*. **2003**;11:387-94.
141. **Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM.** Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. **1980**;209:823-5.

142. **Gedik O, Akalin S.** Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*. **1986**;29:142-5.
143. **Lind L, Lithel H, Wengle B, et al:** A pilot study of metabolic effects of intravenously given alpha-calcidol in patients with chronic renal failure. *Scand J Urol Nephrol* **1988**;22:219-222.
144. **Yeksan M, Turk S, Polat M, et al:** Effects of 1.25 (OH)₂D₃ treatment on lipid levels in uremic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*. **1992**;15:704-707.
145. **Khajehdehi P:** Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol*. **2000**;34:62-66.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet Mahfuz Şıkgenç

Doğum Tarihi ve Yeri : 13/04/1977 –Bismil/Diyarbakır

Medeni Durumu : Evli

Adres : Güzelyalı mah. 1204 sok. Ömer Bayram Sitesi B blok
kat:11 no:22 Seyhan/ADANA

Telefon : 0 (505) 488 61 21

E-Mail : mehmetmahfuz@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Salat Sağlık Ocağı Bismil/Diyarbakır

Yabancı Diller : İngilizce